7. Jahrgang 2014, Nummer 1, ISSN 1998-7773

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

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

Diabetes und Führerschein
H. Abrahamian

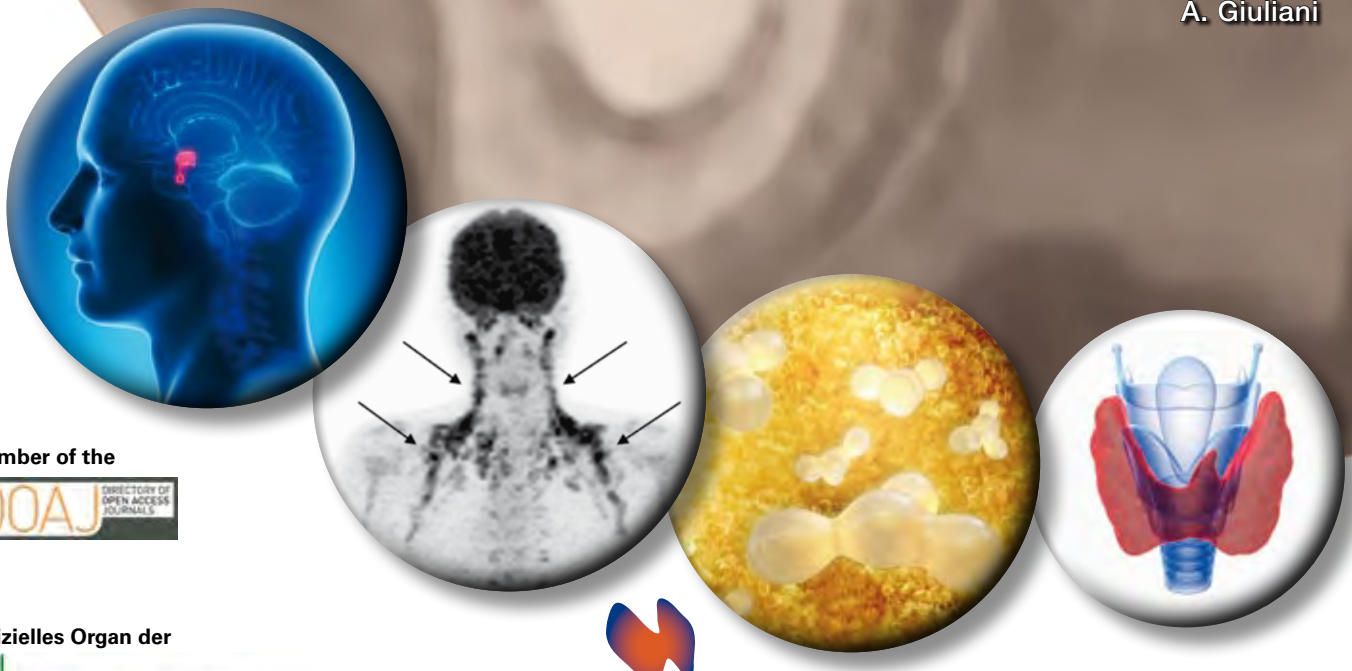
Braunes Fettgewebe – die neue Waffe gegen Adipositas?
A. Fenzl, F. W. Kiefer

Höhepunkte der Thyreologie: eine historische Vignette
M. Weissel

Schilddrüsen-Fortbildung: Der Normalbefund
G. Zettinig, W. Buchinger, M. Krebs, A. Gessl, H. Dobnig

Zusammenfassung der ESP-Guidelines: Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome
E. Lerchbaum, T. Rabe

Ein Hormon stellt sich vor: Follistatin
A. Giuliani



Member of the DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

Offizielles Organ der
ÖGES
Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechel

ÖSTERREICHISCHE SCHILDDRÜSENGESELLSCHAFT
Austrian Thyroid Association
Offizielles Organ der Österreichischen Schilddrüsengesellschaft

Indexed in EMBASE/Scopus
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, Verlagsort: 3003 Gablitz; Preis: EUR 10,–



KwikPen™ – von Anfang an mein verlässlicher Weggefährte!

Jede Form der Insulin-therapie im Fertigpen!

Humalog® KwikPen™
insulin lispro (rDNA origin) injection

Humalog® mix50™ KwikPen™
50% insulin lispro (rDNA origin) injection
50% insulin lispro protamine suspension

Humalog® mix25™ KwikPen™
25% insulin lispro (rDNA origin) injection
75% insulin lispro protamine suspension

Huminsulin® Basal (NPH) KwikPen™

ATDBT00479, November 2013

Fachkurzinformation siehe Seite 36

Lilly

Inhalt

Editorial 5
H. Dobnig

DIABETES

Diabetes und Führerschein 6
H. Abrahamian

ADIPOSITAS

Braunes Fettgewebe – die neue Waffe gegen Adipositas? 13
A. Fenzl, F. W. Kiefer

SCHILDDRÜSE

Höhepunkte der Thyreologie: eine historische Vignette 20
M. Weissel

RUBRIKEN

Schilddrüsen-Fortbildung 28
Einleitung
G. Zettinig

Der Normalbefund 28
A 12018 Softlink
G. Zettinig, W. Buchinger, M. Krebs, A. Gessl, H. Dobnig

Zusammenfassung der Endocrine Society Practice Guidelines: 33
Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome
E. Lerchbaum, T. Rabe

Ein Hormon stellt sich vor 38
Follistatin
A. Giuliani

Aktuelles 40
Morbus Cushing: Erfahrungsaustausch zu Pasireotid
T. Loregger

Pharma-News 42

Hinweise für Autoren 32

Impressum 12

Titelbildnachweise (v. l. n. r.): 1. CLIPAREA | Custom media/shutterstock.com. **2.** A. Fenzl, F. W. Kiefer: Abb. 2, S. 16: Aktives braunes Fettgewebe im FDG-PET/CT, gekennzeichnet durch Pfeile. Quelle: Klinische Abteilung für Nuklearmedizin, Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Medizinische Universität Wien. **3.** xrender/shutterstock.com. **4.** Sebastian Kaulitzki/shutterstock.com

Herausgeber/Chefredaktion:
H. Dobnig, Graz
A. Luger, Wien

Wissenschaftlicher Beirat:
M. Eisenmenger, Bruck/Leitha
C. Fürnsinn, Wien
A. Giuliani, Sterzing
K. Kapelari, Innsbruck
P. Pietschmann, Wien
S. Pilz, Graz
C. Scheuba, Wien
S. Schwarz, Innsbruck
M. Weissel, Wien
S. Wolfsberger, Wien



EINFACH FLEXIBEL EINFACH KOMPLETT EINFACH FLEXPEN®

NovoMix® 30, NovoMix® 50, NovoMix® 70:

Jetzt die komplette Palette moderner Mischinsuline im FlexPen® in der Grünen Box

Für die einfache und individuelle Mischinsulintherapie bei Typ 2 Diabetes

ab Jänner 2014:



Fachkurzinformation siehe Seite 42

changing diabetes®

Wir von Novo Nordisk verändern das Leben der Menschen mit Diabetes durch all unsere Entscheidungen, Aktionen und durch unsere Produkte. Wir engagieren uns durch Investitionen in die Forschung für die Heilung von Diabetes.

novo nordisk®

NovoMix® 30 (Biphasisches Insulinaspart)

NovoMix® 50 (Biphasisches Insulinaspart)

NovoMix® 70 (Biphasisches Insulinaspart)

1400301FANMK

Editorial



Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig

Sehr geehrte Leserinnen und Leser!

Ich begrüße Sie mit diesem ersten Heft des Jahres 2014, das zugleich unser 6. Bestandsjahr einleitet. Wie Sie sehen werden, gibt es anregende Beiträge und eine neue Journal-Rubrik, die in Summe wieder einen breiten Bogen über die Endokrinologie spannen.

Im ersten Artikel von **Prim. Dr. H. Abrahamian** wird die komplexe Thematik „Diabetes und Lenkerberechtigung" sehr übersichtlich dargestellt. Hier sei besonders auf Tabelle 2 verwiesen, die praxisrelevante Empfehlungen für insulinpflichtige Lenker auflistet und einen guten Leitfaden für ein Patientengespräch bietet.

Lange Zeit ging man davon aus, dass nur Babys braunes Fettgewebe haben, seit relativ Kurzem weiß man, dass auch Erwachsene eines besitzen. Frau **A. Fenzl, MSc,** und **DDr. F. Kiefer** entführen in ihrem Beitrag in diese noch relativ unbekannte Welt „thermogenetischer Fabriken", die demnach auch Hoffnungsträger an der immer breiter werdenden Front gegen die Adipositas sind.

Prof. M. Weissel, Past President der ÖGES, hat seinen Festvortrag zur Geschichte der Thyreologie (anlässlich der Verleihung der Ehrenmitgliedschaft an Prof. G. Leb bei der Jahrestagung 2013 in Linz) dankenswerterweise in ein schriftliches Dokument transponiert, das nun allen Interessierten zugänglich ist.

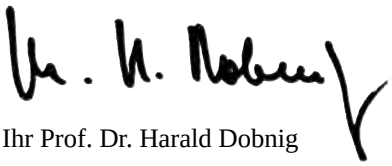
Neu ab diesem Heft ist die Rubrik „Der Schilddrüsenfall", die von **Doz. G. Zettinig,** Sekretär der Österreichischen Schilddrüsengesellschaft, betreut wird. Erstmals werden damit Links angeboten, die es auf der Homepage des Verlages Krause und Pachernegg (www.kup.at) erlauben, Videos der genannten Ultraschalluntersuchungen einzusehen. Wir hoffen, dass diese neue Rubrik unser Journal nachhaltig bereichern wird.

Es ist uns sehr daran gelegen, dass neue Richtlinien auf dem Gebiet der Endokrinologie rasch ihren Weg zu den Ärzten finden, für die sie ja erarbeitet wurden. Auch dieses Mal konnten wir mit **PD E. Lerchbaum** eine ausgewiesene Expertin gewinnen, die die relevanten Punkte der neuen Leitlinie zum PCO-Syndrom vorstellt.

Das Heft wird abgerundet von **Prof. A. Giuliani,** der uns einen Steckbrief zu einem relativ unbekannten, aber durchaus vielerorts aktiven Hormon, dem „Follistatin", erstellt hat. Beim Lesen dieser Zeilen durchfährt einen wieder die Erkenntnis, wie viele Kapitel der Endokrinologie erst in Ansätzen geschrieben sind.

Ich hoffe, dass unter den Artikeln wieder etwas Interessantes für Sie dabei ist.

Mit besten Grüßen,



Ihr Prof. Dr. Harald Dobnig

Diabetes und Führerschein

H. Abrahamian

Kurzfassung: Für Patienten mit Diabetes mellitus kann das Lenken eines Kraftfahrzeuges durch das Auftreten von Hypoglykämien mit erheblichen Gefahren für den Lenker und für andere Verkehrsteilnehmer verbunden sein. Insbesondere bei Vorliegen einer Wahrnehmungsstörung für Symptome der Hypoglykämie, wie dies bei Patienten mit Insulintherapie der Fall sein kann, ist eine genaue Evaluierung zur Beurteilung der Lenkfähigkeit erforderlich. Auch bestimmte Spätschäden des Diabetes mellitus können zu einer Einschränkung der Fahrtauglichkeit führen, sodass eine genaue Erhebung von Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie und Atherosklerose sinnvoll ist. In vielen Fällen ist das Einholen einer fachärztlichen Stellungnahme zur Beurteilung der Lenkfähigkeit für die Amtsärzte unumgänglich. Die Europäische Union publizierte 2012 eine Empfehlung zur Umsetzung der Fahrbeschränkungen für verschiedene Krankheitsbilder. Basierend auf dieser Empfehlung entstand im Auftrag des Bundesministeriums für Verkehr, Innovation und Technologie (BMVIT) unter der Leitung des Kuratoriums für Verkehrssicherheit im Rahmen einer Arbeitsgruppe eine Leitlinie für Amts- und Fachärzte zur Umsetzung dieser Empfehlungen. Diese Leitlinien sollen den Umgang mit der komplexen Problematik „Diabetes und Führerschein" vereinfachen.

Schlüsselwörter: Führerschein, Diabetes mellitus, Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung, Leitlinien

Abstract: Driving in People with Diabetes Mellitus. Hypoglycemia impairs driving performance and can be associated with an increased risk for accidents involving the driver and other road users. Especially diabetic people with hypoglycemia unawareness have an unpredictable risk of sudden loss of consciousness due to progressive neuroglucopenia. Approximately 20–25 % of diabetic patients on insulin therapy suffer from hypoglycemia unawareness. This special patient group requires comprehensive evaluation concerning incidence of hypoglycemia. Other complications of diabetes mellitus, especially retinopathy, nephropathy, neuropathy, and macroangiopathy can lead to limitations of driving ability as well. In many cases, it is necessary to obtain an endocrinologist's assessment on the level of impairment with regard to driving performance. In 2012, the European Union published a recommendation for the handling of restrictions of driving licences in people with certain diseases. Based on these recommendations under the guidance of the Kuratorium für Verkehrssicherheit and the Ministry for Transport, Innovation and Technology a working group was constituted. The challenge of this working group was to develop guidelines to facilitate implementation of these EU recommendations. **J Klin Endokrinol Stoffw 2014; 7 (1): 6–10.**

Key words: driving license, diabetes mellitus, hypoglycemia unawareness, guidelines

Einleitung

Die gesundheitliche Eignung des Führerscheinbesitzers zum Lenken von Kraftfahrzeugen ist von erheblicher Bedeutung für die Straßenverkehrssicherheit und stellt daher eine Voraussetzung sowohl für die Erteilung als auch für den Weiterbehalt einer Lenkberechtigung dar.

Die Diagnose Diabetes mellitus *per se* stellt prinzipiell keinen Grund für die Nichterteilung bzw. Entziehung der Lenkerberechtigung dar. Festzuhalten ist auch, dass in Österreich keine gesetzliche Meldepflicht für Diabetes mellitus besteht. Bei Führerscheinneuerwerb müssen allerdings Fragen zum Gesundheitszustand wahrheitsgetreu beantwortet werden. Wenn ein Führerscheininhaber der Gruppe 1 erst nach dem Erwerb der Lenkerberechtigung an Diabetes mellitus erkrankt und dies nicht meldet, kann es bei Bekanntmachung des Diabetes auf Ämtern, bei Behörden und bei der Polizei aus anderen Gründen zu einer Vorladung durch den Amtsarzt kommen. Dieser wird feststellen, ob die Lenkerberechtigung unbefristet weiter gegeben werden kann oder ob aufgrund des gesundheitlichen Zustandes eine Befristung erforderlich ist.

Eingelangt am 1. November 2013; angenommen am 1. Dezember 2013

Aus der Internistischen Abteilung, Sozialmedizinisches Zentrum Baumgartner Höhe Otto-Wagner-Spital und Pflegezentrum, Wien

Korrespondenzadresse: Prim. Dr. med. Heidemarie Abrahamian, Internistische Abteilung, Sozialmedizinisches Zentrum Baumgartner Höhe Otto-Wagner-Spital und Pflegezentrum, A-1145 Wien, Baumgartner Höhe 1;
E-Mail: heidemarie.abrahamian@wienkav.at

Spätfolgen des Diabetes mellitus können in fortgeschrittener Form zur Einschränkung der Fahrtauglichkeit führen. Akutkomplikationen wie schwere Hypoglykämie und ausgeprägte Hyperglykämie können akut zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit führen, sodass diesbezüglich eine genaue Überprüfung erforderlich ist.

Besonders problematisch ist die Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung, bei der es zum partiellen oder kompletten Wahrnehmungsverlust von Symptomen der Hypoglykämie kommt [1, 2]. Das bedeutet in der Realität, dass es ohne Symptomwahrnehmung zu einem raschen Abfall des Blutzuckers kommen kann, der in Bewusstseinstrübung und im schlechtesten Fall in Bewusstlosigkeit resultiert.

Die Häufigkeit von KFZ-Unfällen von diabetischen und nichtdiabetischen Personen wurde in einer Metaanalyse untersucht. Dabei zeigte sich für diabetische Patienten ein relatives Risiko für einen Unfall im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung von 1,12–1,19, also ein um 12–19 % erhöhtes Risiko [1, 3, 4]. Dieses gering erhöhte Risiko muss im Vergleich zu anderen Risikogruppen gesehen werden, um die Relation zu verdeutlichen (Tab. 1).

Tabelle 1: Relatives Risiko für Autounfälle bei verschiedenen Erkrankungen.

Diagnose	Relatives Risiko
Diabetes mellitus [1]	1,12–1,19
Aufmerksamkeits-Defizit/Hyperaktivitätsstörung [3]	ca. 4,0
Schlafapnoe-Syndrom [4]	ca. 2,4

Gesetzliche Grundlagen

Die gesetzlichen Bestimmungen sind im Führerscheingesetz (Bundesgesetz über den Führerschein [FSG]) und in der Führerscheingesetz-Gesundheitsverordnung (FSG-GV) geregelt.

Aus Sicht des Gesetzes gilt eine Person als zum Lenken von Kraftfahrzeugen hinreichend gesund, wenn keine der folgenden Krankheiten festgestellt wurde (FSG-GV §5 (1)):

1. Schwere Allgemeinerkrankungen oder schwere lokale Erkrankungen, die das sichere Beherrschen des Kraftfahrzeuges und das Einhalten der für das Lenken des Kraftfahrzeuges geltenden Vorschriften beeinträchtigen könnten.
2. Organische Erkrankungen des zentralen oder peripheren Nervensystems, die das sichere Beherrschen des Kraftfahrzeuges und das Einhalten der für das Lenken des Kraftfahrzeuges geltenden Vorschriften beeinträchtigen könnten.
3. Erkrankungen, bei denen es zu unvorhersehbaren Bewusstseinsstörungen oder -trübungen kommt.
4. Schwere psychische Erkrankungen gemäß § 13 sowie
5. Alkoholabhängigkeit oder
6. andere Abhängigkeiten, die das sichere Beherrschen des Kraftfahrzeuges und das Einhalten der für das Lenken des Kraftfahrzeuges geltenden Vorschriften beeinträchtigen könnten.
7. Augenerkrankungen, die das Sehvermögen beeinträchtigen.

Somit werden gemäß § 5 Erkrankungen, die zu Bewusstseinsstörungen oder -verlust führen können, als Gefahrenpotenzial eingestuft. Bei Diabetes mellitus kann unter Therapie mit bestimmten Medikamenten und unter besonderen sonstigen Voraussetzungen eine schwere Hypoglykämie mit Bewusstseinsstörung oder -verlust auftreten. Auch Augenerkrankungen, die das Sehvermögen beeinträchtigen, werden als Einschränkung gesehen.

Nähere Bestimmungen zur Zuckerkrankheit sind darüber hinaus in den 4 Absätzen des § 11 geregelt:

1. Zuckerkranken darf eine Lenkberechtigung nur nach einer befürwortenden fachärztlichen Stellungnahme erteilt oder belassen werden, aus der insbesondere auch hervorgeht, dass der Zuckerkranke die mit Hypoglykämie verbundenen Risiken versteht und seinen Zustand angemessen beherrscht.
2. Zuckerkranken, die mit Insulin oder bestimmten Tabletten behandelt werden müssen, darf eine Lenkberechtigung der Gruppe 1 nur für einen Zeitraum von höchstens 5 Jahren unter der Auflage ärztlicher Kontrolluntersuchungen und amtsärztlicher Nachuntersuchungen erteilt oder belassen werden.
3. Zuckerkranken, die mit Insulin oder bestimmten Tabletten behandelt werden müssen, darf eine Lenkberechtigung der Gruppe 2 nur für einen Zeitraum von höchstens 3 Jahren unter der Auflage ärztlicher Kontrolluntersuchungen und amtsärztlicher Nachuntersuchungen und unter Einhaltung folgender Voraussetzungen erteilt oder belassen werden:
   a. Der Lenker gibt eine Erklärung ab, dass in den vergangenen 12 Monaten keine Hypoglykämie aufgetreten ist, die eine Hilfe durch eine andere Person erforderlich machte (schwere Hypoglykämie).
   b. Es besteht keine Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung.
   c. Der Lenker weist eine angemessene Überwachung der Krankheit durch regelmäßige Blutzuckertests nach, die mindestens 2× täglich sowie zu jenen Zeiten vorgenommen werden, zu denen die Person üblicherweise Kraftfahrzeuge lenkt.
   d. Der Lenker zeigt, dass er die mit Hypoglykämie verbundenen Risiken versteht.
   e. Es liegen keine anderen Komplikationen der Zuckerkrankheit vor, die das Lenken von Fahrzeugen ausschließen.
4. Zuckerkranken, bei denen innerhalb von 12 Monaten 2× eine Hypoglykämie aufgetreten ist, die eine Hilfe durch eine andere Person erforderlich machte (wiederholte schwere Hypoglykämie), sowie Zuckerkranken, die an Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung leiden, darf eine Lenkberechtigung weder erteilt noch belassen werden. Dies gilt nicht, wenn durch geeignete Maßnahmen, Schulung, Therapieumstellung und Blutzuckerkontrollen die Vermeidung von Hypoglykämien erreicht wird.

Absatz 3 gilt nur für Kraftfahrzeuge der Gruppe 2, die Absätze 1, 2 und 4 gelten auch für Kraftfahrzeuge der Gruppe 1. Die Unterscheidung in Gruppe 1 und Gruppe 2 ergibt sich aus der Unterteilung der Kraftfahrzeuge in Klassen, wobei mehrere Klassen zu einer Gruppe zusammengefasst werden. Für die verschiedenen Klassen von Kraftfahrzeugen gibt es unterschiedliche Empfehlungen für diabetische Patienten. Für Fahrzeuge der Gruppe 1 (A, A1, A2, AM, B, BE) gilt, dass nach befürwortender fachärztlicher Stellungnahme die Lenkerberechtigung erteilt bzw. belassen werden kann.

Für Kraftfahrzeuge der Gruppe 2 (Klassen: C, CE, C1, C1E, D, DE, D1, D1E) gilt, dass Menschen mit Diabetes mellitus diese nur in besonderen Fällen lenken dürfen. Eine fachärztliche Stellungnahme ist in jedem Fall erforderlich und es erfolgt in jedem Fall eine Befristung auf längstens 3 Jahre oder kürzer.

Leitlinien für die gesundheitliche Eignung von Kraftfahrzeuglenkern

Die Europäische Union publizierte 2012 eine Empfehlung zur Umsetzung der Fahrbeschränkungen für verschiedene Krankheitsbilder. Basierend auf dieser Empfehlung entstand im Auftrag vom Bundesministerium für Verkehr, Innovation und Technologie (BMVIT) unter der Leitung des Kuratoriums für Verkehrssicherheit im Rahmen einer Arbeitsgruppe eine Leitlinie für Amts- und Fachärzte zur Umsetzung dieser Empfehlungen im Alltag, die auf der Homepage des BMVIT abrufbar ist [5]. Die aktuell vorliegende Leitlinie soll nach Möglichkeit nachvollziehbar darlegen, welche Art und Schweregrad von gesundheitlicher Beeinträchtigung zu einer Befristung oder zu einer Nichterteilung bzw. Entziehung der Lenkberechtigung führen.

Nach der Rechtsprechung des Verwaltungsgerichtshofes (VwGH) ist im Rahmen einer chronischen Erkrankung eine Befristung nur dann rechtmäßig, wenn nachgewiesen werden kann, dass nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft

damit gerechnet werden muss, dass es im konkreten Fall zu einer die Eignung zum Lenken eines Kraftfahrzeuges ausschließenden oder einschränkenden Verschlechterung des Gesundheitszustandes kommen wird [5].

Bezüglich Diabetes mellitus wird sowohl in der Leitlinie als auch im EU-Report (*Diabetes and Driving in Europe*, Juli 2006) die schwere Hypoglykämie mit Bewusstseinsbeeinträchtigung als elementares Ereignis dargestellt, welches für die Beschränkung des Lenkens eines Kraftfahrzeuges relevant ist [5, 6]. Nun muss man davon ausgehen, dass die Therapie eines relevanten Anteils von Patienten mit Diabetes mellitus kein Hypoglykämiepotenzial aufweist. Dieser Status kann insbesondere in Anbetracht der modernen Diabetes-Medikamente, die langsamer zu einer Erschöpfung der β-Zelle führen, Jahre bis Jahrzehnte aufrechterhalten werden. Eine Beschränkung der Lenkberechtigung für diese Gruppe von Diabetes-Patienten ist nicht gerechtfertigt und daher auch entsprechend in der Leitlinie geregelt. Die infrage kommenden Medikamente sind angeführt.

Hypoglykämie und Hypoglykämiewahrnehmungsstörung

Für Diabetes-Patienten, die mit blutzuckersenkenden Medikamenten behandelt werden, die zu einer wirksam werdenden schweren Hypoglykämie führen können, wie Sulfonylharnstoffe, Glinide und Insulin, ist eine besondere Achtsamkeit in Hinblick auf das Auftreten von Unterzuckerungen geboten. Sofern Patienten auf das korrekte Verhalten bei Auftreten von Symptomen der Hypoglykämie geschult wurden und diese Symptome auch rechtzeitig erkennen und zuordnen können, sodass rechtzeitig Gegenmaßnahmen ergriffen werden können, besteht kein Grund, eine Lenkberechtigung zu entziehen oder vorzuenthalten. Kritisch wird es, wenn Patienten die Symptome der Hypoglykämie nicht ausreichend gut oder gar nicht wahrnehmen. Dann besteht eine Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung, die mit erheblichen Gefahren im Verkehr assoziiert sein kann. Das Vorliegen einer schweren Hypoglykämiewahrnehmungsstörung schließt das Lenken eines Kraftfahrzeuges praktisch aus.

Die diesbezügliche Anamnese beschränkt sich nicht allein auf die Frage, ob eine Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung besteht, sondern sollte auch Fragen beinhalten wie: „Bei welchem Blutzuckerwert fühlen Sie sich noch fit?“ bzw. „Was war der tiefste je von Ihnen gemessene Blutzuckerwert, bei dem Sie sich noch fit fühlten?“ Da die Möglichkeit besteht, dass dem Patienten die Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung gar nicht bewusst ist, müssen durch anamnestische Fragen wie die beiden letzten konkrete Angaben zu Blutzuckerwerten eingeholt werden. Werden keine Symptome der Unterzuckerung verspürt, droht die Gefahr des plötzlichen Bewusstseinsverlustes, da die progressive Neuroglukopenie in einem komatösen Zustand resultiert.

Die Definition der Hypoglykämie ist generell keine einheitliche, sodass bei Fragen zur Fahreignung darauf Rücksicht genommen werden muss, bei welchen Blutzuckerwerten bereits kognitive Defizite und Defizite in der Reaktionskette auftreten. Dies ist generell bei Blutzuckerwerten um 68–70 mg/dl der Fall, sodass diese Schwelle als Interventionsschwelle für das Zuführen von Kohlenhydraten obligat ist [7]. In der Regel treten bei diesen Blutzuckerwerten auch bereits Symptome der Hypoglykämie auf, sodass die Regulation durch den Patienten erfolgen kann. Ebenso kommt es zur Verschlechterung der visuellen Wahrnehmung. Zu empfehlen ist daher bei Autofahrten die Zuführung eines Snacks bereits bei Blutzuckerwerten um 90 mg/dl [7].

Diabetische Patienten, die das Auftreten einer Hypoglykämie rechtzeitig spüren, können zeitgerecht intervenieren und verhindern somit neuroglukopenische Konsequenzen. Somit sind Hypoglykämien auch kein Ausschließungsgrund für das Lenken eines Kraftfahrzeuges. Bei Auftreten von schweren Hypoglykämien mit 2-maliger Bewusstlosigkeit innerhalb des letzten Jahres, die Fremdhilfe erforderten, muss die Lenkberechtigung vorübergehend entzogen werden. Erst wenn der Patient durch Schulung (Hypoglykämie-Wahrnehmungstraining) oder Therapieumstellung nachweisen kann, dass er Symptome wieder rechtzeitig erkennt, kann die Lenkberechtigung erneut erteilt werden. In diesen Fällen empfiehlt sich in jedem Fall eine engmaschige Befristung mit Überprüfung der Hypoglykämiewahrnehmung in etwa jährlichen Abständen.

Für Kraftfahrzeuge der Gruppe 2, mit denen Personen befördert werden, wie z. B. Autobusse, sollte die Erteilung einer Lenkberechtigung restriktiv gehandhabt werden. Zu bedenken ist, dass es für den Buslenker sicher nicht einfach ist, die Fahrt eines Linienbusses zu unterbrechen, um den Blutzucker zu messen oder bei Hypoglykämie Kohlenhydrate zuzuführen und daraufhin zumindest 15 Minuten abzuwarten, bevor die Fahrt fortgesetzt werden kann. Für Patienten mit diätetischer Einstellung alleine oder unter oralen Antidiabetika ohne Potenzial für schwere Hypoglykämien kann aufgrund des geringeren Risikos eine Ausnahme gemacht werden.

Auch für das Lenken von Einsatzfahrzeugen wie Rettungswagen stellt sich die Situation Hypoglykämie am Steuer sehr ungünstig dar, insbesondere da durch den Zeitverzug bei Hypoglykämie-Intervention Schaden für den dringend zu transportierenden Patienten entstehen kann.

Unterschiedlich geregelt ist in den EU-Staaten die Fahrerlaubnis für Taxilenker. Die Empfehlung lautet, die gleichen Regeln wie für Gruppe-2-Fahrzeuge anzuwenden.

Hyperglykämie

Auch die Hyperglykämie kann ab einer bestimmten Höhe zu Beeinträchtigungen des Lenkverhaltens führen. Konzentrationsstörungen, verlangsamte Reaktionszeit, Müdigkeit und andere Symptome können die Fahrtüchtigkeit je nach Ausmaß mehr oder weniger einschränken. Ab welchem Blutzuckerwert wirkt sich nun eine Hyperglykämie ungünstig auf das Fahrverhalten aus? Die Deutsche Diabetesgesellschaft definiert einen Schwellenwert bei 270 mg/dl, oberhalb dessen wahrscheinlich mikrovaskuläre Störungen im Bereich der Blut-Hirn-Schranke und die veränderte Wirksamkeit von Neurotransmittern für die eingeschränkte zerebrale Leistung eine Rolle spielen [8]. Eine Studie an Schulkindern mit Diabetes mellitus Typ 1 zeigte, dass die Auswirkungen auf die Ergebnisse kognitiver Tests ähnlich waren bei Blutzuckerwerten von 54 mg/dl und 400 mg/dl, also sowohl schwere Hypogly-

kämien als auch schwere Hyperglykämien zu signifikanten Beeinträchtigungen der kognitiven Leistung führten [9, 10].

Andere gesundheitliche Folgen von Diabetes mellitus

Inwieweit andere Spätfolgen des Diabetes mellitus die Fahrtüchtigkeit beeinträchtigen können, ist ebenfalls in der Leitlinie geregelt. Insbesondere sind Beeinträchtigungen des Sehvermögens relevant. Durch Diabetes mellitus kann es zu einer diabetischen Retinopathie, zu einer Makulopathie, zu einem Katarakt und in selteneren Fällen zu diabetischer Optikusneuropathie sowie zu in der Regel reversiblen Augenmuskellähmungen kommen. Zumindest eine vorübergehende Einschränkung der Fahrtüchtigkeit kann daraus resultieren.

Augenuntersuchungen in regelmäßigen Abständen sind daher gefordert, wobei bei diabetischen Patienten der fachärztliche Befund des Augenarztes die Beurteilung des Augenhintergrundes, eine Gesichtsfelduntersuchung und die Prüfung des Dämmerungssehens zusätzlich beinhalten sollte (s. Leitlinie Seite 87, Kapitel Mangel des Sehvermögens, diabetische Retinopathie).

Die Nephropathie kann in einem fortgeschrittenen Stadium Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit zeigen. Durch die Bestimmung von Serum-Kreatinin, Mikroalbuminurie und glomerulärer Filtrationsrate kann das Stadium der Nierenfunktionsstörung beurteilt werden (s. Leitlinie Seite 143, Kapitel Nierenerkrankungen).

Auch die diabetische Neuropathie in ihrer schweren Form kann zu relevanten Beeinträchtigungen führen, sodass sich daraus Konsequenzen für die Fahrtüchtigkeit ergeben können. Allerdings ist die schwere Form selten, sodass in der Regel das Vorliegen einer leichteren bis moderaten Neuropathie keine signifikanten Auswirkungen auf das Fahrverhalten hat. Die Untersuchung mit Mikrofilament und Stimmgabel gibt eine orientierende Information zur Neuropathie (s. Leitlinie Seite 114, Kapitel Krankheiten des Nervensystems).

Auswirkungen von makroangiopathischen Spätfolgen wie koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung und periphere arterielle Verschlusskrankheit müssen individuell beurteilt werden. Je nach Indikation sind Elektrokardiogramm, Ergometrie, Echokardiographie, Karotissonographie und peripherer Dopplerbefund einzuholen. Wesentlich ist die Einstellung der Risikofaktoren wie Hypertonie, Lipide und Blutzucker, um eine Progredienz von Spätfolgen hintanzuhalten (s. Leitlinie Seiten 95–99, Kapitel Herz- und Gefäßkrankheiten, Blutdruckanomalien und koronare Herzkrankheit).

Fachärztliche Stellungnahme

Um eine ausführliche Stellungnahme vom Facharzt zu erhalten, wurden Formblätter entwickelt, die der Amtsarzt dem Patienten für den jeweiligen Facharzt mitgibt. Für diabetische Patienten ist der erforderliche Inhalt der fachärztlichen Stellungnahme in der Leitlinie definiert (s. Leitlinie, Anhang):

- Vorgeschichte, Dauer des Diabetes, Therapie
- Art, Dauer und Hypoglykämierisiko der Therapie
- HbA_{1c}-Wert
- Hypoglykämiehäufigkeit und -wahrnehmung des Patienten
- Hypoglykämieverständnis und -schulung des Patienten (erhaltene Diabetes-Schulung)
- Kommentar über die erfolgten Blutzuckerkontrollen (Diabetes-Tagebuch mit Blutzuckerprotokolleinsicht), Blutzuckerstabilität, Therapieadhärenz
- Vorliegen von Folge- und Begleitkrankheiten inklusive Auflistung der erhobenen Befunde
- Prognosen und deren Bedeutung für die Fahreignung
- Stellungnahme, ob die Person zum Lenken von KFZ aus fachärztlicher Sicht geeignet ist oder nicht und Anführung notwendiger medizinischer Kontrollen (Kontrollintervalle). Bei Befristung kürzer als die gesetzliche Maximalfrist (5 Jahre bei Gruppe 1, 3 Jahre bei Gruppe 2): Begründung der medizinischen Notwendigkeit der Befristung und der Wahrscheinlichkeit der frühzeitigen Fahruntauglichkeit.

Die fachärztliche Stellungnahme beschreibt das Krankheitsbild und dessen Auswirkungen auf das Lenken eines Kraftfahrzeuges. Der HbA_{1c}-Wert kann allein nicht zur Beurteilung der Diabetes-Einstellung herangezogen werden. Eine Assoziation zwischen Höhe des HbA_{1c}-Wertes und der Häufigkeit von Autounfällen liegt nicht vor. Vielmehr zeigt die Häufigkeit von schweren Hypoglykämien einen Zusammenhang mit der Häufigkeit von Autounfällen [1].

Bei der Frage nach der Häufigkeit von schweren Hypoglykämien ist bei der Beantwortung auch zu erfragen, ob die Ursache der Hypoglykämie erklärbar ist. Weiters ist es sinnvoll, die individuellen Hypoglykämie-Symptome des Betroffenen in Erfahrung zu bringen.

Für Patienten, die aufgrund der Therapie ein Hypoglykämie-Risiko haben, ist eine Blutzuckermessung vor Fahrtantritt erforderlich, weiters in regelmäßigen Abständen während einer längeren Autofahrt. Geeignete Kohlenhydrate sind in

Tabelle 2: Erfordernisse für insulinpflichtige diabetische Patienten (Empfehlungen der Driver and Vehicle Licensing Agency [DVLA]) [11]

Haben Sie immer ein Blutzuckermessgerät und Blutzuckermessstreifen bei sich?
Messen Sie den Blutzucker vor Fahrtantritt und während der Fahrt alle 2 Stunden?
Blutzucker ≤ 90 mg/dl: Nehmen Sie einen Snack zu sich.
Blutzucker < 72 mg/dl oder Symptome der Hypoglykämie: Stopp Autofahrt.
Wenn eine Hypoglykämie während des Fahrens auftritt, halten Sie das Fahrzeug so rasch wie möglich an.
Die Fahrt sollte erst 45 Minuten nach Normalisierung des Blutzuckers wieder aufgenommen werden.
Bewahren Sie rasch resorbierbare Kohlenhydrate in unmittelbarer Reichweite auf.
Führen Sie einen „Diabetesausweis“ mit sich, damit im Notfall (Bewusstlosigkeit) die Diagnose ersichtlich ist.
Besondere Vorsicht bei Umstellung des Therapieregimes, nach sportlicher Betätigung, bei Schwangerschaft, bei Änderung des Lebensstils.
Während einer längeren Autofahrt: Nehmen Sie regelmäßige Mahlzeiten zu sich, halten Sie Ruhepausen ein, vermeiden Sie Alkohol.

unmittelbarer Reichweite des Lenkers zu lagern. Bei einem tiefen Blutzuckerwert sollte die Fahrt nicht angetreten werden. Bei geringsten Symptomen der Hypoglykämie muss das Fahrzeug angehalten und die nötigen Maßnahmen zur Hypoglykämie-Behandlung müssen ergriffen werden. Die „Driver and Vehicle Licensing Agency“ (DVLA) in Großbritannien hat Empfehlungen für insulinpflichtige diabetische Patienten übersichtlich zusammengefasst (Tab. 2) [11].

Befristung: Diskriminierung oder sinnvolle Maßnahme?

Eine Befristung der Lenkberechtigung ist prinzipiell nicht als persönliche Bestrafung aufzufassen, sondern dient dem Schutz des Betroffenen und der anderen Verkehrsteilnehmer. Der Amtsarzt wiegt in seinem Gutachten sorgfältig ab, ob und wie lange eine Befristung erfolgen soll. In jedem Fall muss aus der Begründung klar die Sinnhaftigkeit der Befristung hervorgehen. Die Befristung kann sich auf unterschiedliche Zeiträume erstrecken und auch wieder aufgehoben werden.

Allein die Tatsache, dass eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes möglich ist bzw. nicht ausgeschlossen werden kann, ist laut Rechtsprechung des VwGH als Begründung nicht ausreichend. Auch die Betonung, dass es sich um eine Erkrankung mit grundsätzlich progredientem Verlauf handelt, reicht für eine Befristung nicht aus. Eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes kann im Zeitverlauf bei niemandem ausgeschlossen werden. Der VwGH verlangt eine konkrete Darstellung, warum in dem speziellen Fall von einer Verschlechterung in absehbarer Zeit ausgegangen werden muss. Eine Befristung „vorsichtshalber“ ist ebenso nicht zulässig.

Diabetische Patienten fühlen sich durch Befristungen des Führerscheins häufig stigmatisiert und ungerecht behandelt. Sobald der Diabetes mellitus der Behörde bekannt wird, beginnt sich das Rad zu drehen: Vorladung zum Amtsarzt, Einsicht in die Befunde, Nachforderung einer fachärztlichen Stellungnahme, Beurteilung der Fahrtüchtigkeit, zumeist Befristung. In diesem Zusammenhang sei nochmals darauf hingewiesen, dass Befristungen dem Schutz aller Verkehrsteilnehmer dienen.

Relevanz für die Praxis

Unterstützung der Ärzteschaft bei der Umsetzung der neuen Verordnung insbesondere im Rahmen der Erstellung von fachärztlichen Stellungnahmen.

Interessenkonflikt

Die Autorin verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. American Diabetes Association. Diabetes and driving. Diabetes Care 2013; 35: S81–S86.

2. ECRI. Diabetes and Commercial Motor Vehicle Safety (Federal Motor Carrier Safety Administration). June 2011 Update. Plymouth Meeting, Pennsylvania, ECRI, 2011.

3. Jerome L, Habinski L, Segal A. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and driving risk: a review of the literature and a methodological critique. Curr Psychiatry Rep 2006; 8: 416–26.

4. Tregar S, Reston J, Schoeles K, et al. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. J Clin Sleep Med 2009; 5: 573–81.

5. Arbeitsgruppe „Amtsärzte in Führerscheinangelegenheiten“. Leitlinien für die gesundheitliche Eignung von Kraftfahrzeuglenkern. Ein Handbuch für Amts- und Fachärzte und die Verwaltung erstellt im Auftrag des BMVIT unter der Leitung des KFV. 2013. http://www.bmvit.gv.at/verkehr/strasse/recht/fsg/erlaesse/downloads/leitlinien_gesundheit.pdf [gesehen 05.12.2013].

6. Diabetes and Driving in Europe. A report of the Second European Group Working on Diabetes and Driving, an advisory board to the Driving License Committee of the European Union. 2005. http://ec.europa.eu/transport/road_safety/pdf/behavior/diabetes_and_driving_in_europe_final_1_en.pdf [gesehen 05.12.2013].

7. Inkster B, Frier BM. Diabetes and driving. Diabetes Obes Metab 2013; 15: 775–83.

8. Deutsche Diabetesgesellschaft. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de

9. Cox D, Ford D, Ritterband L, et al. Disruptive effects of hyperglycemia on driving in adults with type 1 and 2 diabetes (Abstract). Diabetes 2011; 60 (Suppl 1): A223.

10. Gonder-Frederick LA, Zrebiec JF, Bauchowitz AU, et al. Cognitive function is disrupted by both hypo- and hyperglycemia in school-aged children with type 1 diabetes: a field study. Diabetes Care 2009; 32: 1001–6.

11. Driver & Vehicle Licensing Agency. http://www.dvla.gov.uk

Prim. Dr. med. Heidemarie Abrahamian

1983 Abschluss des Medizinstudiums, 1992 Facharzt für Innere Medizin. 1992–2009 Oberärztin an der 3. Medizinischen Abteilung, Lainz, seit 2009 Abteilungsvorständin, Internistische Abteilung, Sozialmedizinisches Zentrum Baumgartner Höhe – Otto-Wagner-Spital und Pflegezentrum.

Forschungsschwerpunkte: Diabetes mellitus, Gendermedizin, zerebrale Beeinträchtigungen durch Diabetes, TGF-β und Spätfolgen des Diabetes, sexuelle Dysfunktionen bei Diabetikern, Telemedizin etc.

Wir danken den Reviewern 2013

H. P. Dimai, H. Dobnig, C. Ebenbichler, S. Kaser, G. Köhler, M. Krebs, A. Luger, P. Mikosch, M. Resl, M. Riedl, V. Stepan



Kinderleicht und einfach groß!

Die HumatroPen™ Familie:

Mehr Optionen für Sie und Ihre Patienten.



HumatroPen 6, 12, 24 mg

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

Humatrope®
somatropin

Fachkurzinformation siehe Seite 39

Lilly

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig
Schilddrüsen | Endokrinologie |
Osteoporose Institut Dobnig GmbH
A-8010 Graz, Jakob-Redtenbachergasse 10
Tel. 0316/831876
Fax 0316/831876-13
E-Mail:
office@hormoninstitut-dobnig.at
Internet: www.hormoninstitut-dobnig.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, Anzeigen, Vertrieb:
Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: **www.kup.at/klinendokrinologie**

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH, Mag. Irene Schinnerl

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, Dr. Th. Haunold, H. Manz

Druck: Bernsteiner Print Company GmbH A-1220 Wien, Rautenweg 10

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungweise: 4× im Jahr

Abonnement: EUR 36,–/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandspesen), Einzelheft 10,–

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, 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 Fernsehsendungen, 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 benützt 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 Personen bezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.



11. Wiener Diabetestag

Eintritt frei!

Donnerstag | 27. März 2014 | 10–18 Uhr
Wiener Rathaus | FESTSAAL | Eingang Lichtenfelsgasse 2 | Lift

Moderation:
Claudia Klika-Dallinger

Ein gutes Leben mit Diabetes

Wissenschaftliche Leitung:
Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi
Abteilung für Innere Medizin
Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz

Univ.-Prof. Dr. Bernhard Ludvik
Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Klin. Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, AKH Wien




Themenschwerpunkte:



Von der Diät zur gesunden Ernährung
Bewegung in der Stadt
Erfüllte Sexualität und Diabetes
Stress und Diabetes: eine gefährliche Allianz
Alt werden mit Diabetes und seinen Folgen



Veranstalter:
Diabetes Initiative Österreich
in Zusammenarbeit mit
Österreichischer Adipositasgesellschaft und
Österreichischer Diabetes Gesellschaft

Informationen unter: www.wienerdiabetestag.at

WiG Wiener Gesundheitsförderung | Stadt Wien – Wien ist anders. | WGKK Wiener Gebietskrankenkasse | Diabetes Initiative Österreich | ghost.company convention.group | Österreichische Adipositas Gesellschaft | ÖDG Österreichische Diabetes Gesellschaft

Braunes Fettgewebe: Die neue Waffe gegen Adipositas?

A. Fenzl, F. W. Kiefer

Kurzfassung: Adipositas entsteht, wenn die Energieaufnahme den Energieverbrauch übersteigt. Braunes Fett – im Gegensatz zu weißem Fett – ist darauf ausgerichtet, Energie in Form von Wärmeproduktion (Thermogenese) zu verbrauchen. Bei diesem Vorgang wird die Atmungskette von der ATP-Synthese entkoppelt, was durch das Molekül „Uncoupling Protein-1" (UCP-1) vermittelt wird, welches praktisch nur in braunem Fettgewebe vorkommt. Aufgrund seiner hohen Stoffwechselaktivität und der rezenten Entdeckung, dass aktives braunes Fett auch in Erwachsenen vorkommt, hat dieses Gewebe in den vergangenen Jahren einen hohen Stellenwert in der Adipositasforschung erlangt. In zahlreichen Tiermodellen führt die Aktivierung von braunem Fett oder die Transformation von weißem in braunes Fett *(browning)* zu einer Erhöhung des Energieumsatzes sowie zum Schutz vor Adipositas und metabolischen Komplikationen. Zusätzlich zu klassisch braunem und weißem Fett wurde kürzlich eine neue Fettart beschrieben, die sowohl weiße als auch braune Eigenschaften aufweist – das so genannte „beige" Fett. Beige Fettzellen kommen zwar primär im weißen Fettgewebe vor, können aber, ähnlich wie braune Adipozyten, thermogenetisch hoch aktiv sein. Es werden laufend neue Faktoren entdeckt, die die Entwicklung und/oder Funktion von beigem bzw. braunem Fett kontrollieren. Die Bemühungen, molekulare Mechanismen und Stoffwechselvorgänge in braunem Fett besser zu verstehen, haben sich noch intensiviert, als man kürzlich mittels FDG-PET-Untersuchungen entdeckte, dass aktives braunes Fettgewebe nicht nur in Erwachsenen vorkommt, sondern auch den Energieverbrauch steigert. Derzeit existieren allerdings noch keine pharmakologischen Ansätze, um die metabolischen Eigenschaften von braunem Fett therapeutisch nutzen zu können, doch das Rennen ist längst im Gange.

Schlüsselwörter: Braunes Fettgewebe, Adipositas, Thermogenese, UCP-1

Abstract: Brown Adipose Tissue – The New Weapon to Fight Obesity? Obesity develops when energy intake exceeds energy expenditure. Brown adipose tissue, in contrast to white adipose tissue, dissipates large amounts of chemical energy through a process called uncoupled respiration, which is mediated by uncoupling protein-1 (UCP-1). This mitochondrial process results in increased fatty acid oxidation and the generation of heat (thermogenesis). Given these functions, brown adipose tissue has recently emerged as an appealing target for enhanced energy expenditure to favor body weight loss and glucose metabolism. In fact, animal studies have demonstrated that the activation of brown adipose tissue or the acquisition of brown-fat characteristics within white adipose depots ("browning of white fat") can completely protect against obesity and related metabolic complications. In addition to classic white and brown adipose tissues, an intermediate type of fat has recently been described – "beige" or "brite" adipose tissue. UCP-1 expressing beige adipocytes can emerge within white-fat stores upon cold exposure, adrenergic stimulation, or distinct genetic alterations. Once activated, they possess similar thermogenic activity as brown adipocytes. The number of genetic and hormonal factors contributing to such a "browning" phenotype is constantly growing. Understanding the biology of beige/brown adipose tissue development and function has gained additional significance with the recent discovery that active brown fat is present in adult humans and can be detected by FDG-PET scan. However, to date, no pharmacological approaches exist to harness its energy-dissipating function in humans. Hence, the race is on for developing novel anti-obesity therapeutics targeting brown fat.
J Klin Endokrinol Stoffw 2014; 7 (1): 13–8.

Key words: Brown adipose tissue, obesity, thermogenesis, UCP-1

Einleitung

Laut Schätzungen der WHO ist mehr als eine Milliarde Menschen weltweit übergewichtig, zirka 500 Millionen davon leiden an Adipositas. Dabei stellt Adipositas einen zentralen Risikofaktor für die Entstehung des Diabetes mellitus Typ 2, kardiovaskulärer Erkrankungen und des Metabolischen Syndroms dar. Die zugrunde liegende Ursache der Adipositas ist eine Verschiebung des Energiegleichgewichts. Ist die Energieaufnahme mit der Nahrung höher als der Energieverbrauch, wird die überschüssige Nahrungsenergie zum Großteil in Adipozyten im weißen Fettgewebe in Form von Lipiden gespeichert. Weißes Fett, welches den überwiegenden Anteil des Köperfetts ausmacht, dient allerdings nicht nur als passives Speicherdepot, sondern auch als endokrines Organ, das Hormone und Zytokine sezerniert, welche Stoffwechsel und Insulinsensitivität modulieren [1, 2]. Im Gegensatz zum weißen Fett wird im braunen Fettgewebe Energie in Form von Wärmeproduktion (Thermogenese) umgesetzt. Diese energieverbrauchende Eigenschaft war aus Tierstudien schon länger bekannt, wo die Aktivierung oder Zunahme von braunem Fettgewebe vor Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 schützt [3, 4]. Aber auch beim Menschen spielt die Thermogenese des braunen Fetts eine wichtige Rolle. Sie stellt bei Kleinkindern sicher, dass die Körpertemperatur trotz großer Körperoberfläche und geringer Muskelmasse aufrechterhalten werden kann. Im Laufe der Adoleszenz entwickeln sich die braunen Fettgewebedepots langsam zurück, weshalb bis vor Kurzem angenommen wurde, dass braunes Fett bei Erwachsenen nicht mehr vorhanden ist. Diese Sicht veränderte sich 2009 schlagartig, als 3 Gruppen unabhängig voneinander publizierten, dass aktives braunes Fett bei Erwachsenen vorkommt, durch Kälteexposition aktivierbar ist und mittels 18-Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie in Kombination mit Computertomographie (FDG-PET/CT) dargestellt werden kann [5–7]. Auch zeigte sich eine negative Korrelation zwischen dem Vorhandensein von stoffwechselaktivem braunem Fett und Übergewicht. Seither ist ein Wettlauf um die Entwicklung pharmakologischer Strategien entbrannt, um die metabolischen Eigenschaften von braunem Fettgewebe im Kampf gegen Adipositas und ihre Folgeerkrankungen therapeutisch nutzbar zu machen.

Drei Arten von Fett: weiß, beige, braun

Grundsätzlich lassen sich 3 Arten von Fettgewebszellen mit zum Teil heterogenem Ursprung unterscheiden (Tab. 1). Am

Eingelangt am 31. Juli 2013; angenommen am 30. Oktober 2013; Pre-Publishing Online am 10. Dezember 2013

Aus der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Florian Kiefer, PhD, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20;
E-Mail: florian.kiefer@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Zusammenfassung der wichtigsten Eigenschaften von weißem, beigem und braunem Fettgewebe in Nagetieren und Menschen.

	Weißes Fettgewebe	Beiges Fettgewebe	Braunes Fettgewebe
Typische Lokalisation			
Nagetiere	Subkutan, intra-abdominal	Vorwiegend subkutan (inguinal, axillär)	Interskapulär, perivaskulär
Menschen	Subkutan, intra-abdominal	Zervikal, parasternal supraklavikulär, para- und prävertebral	Zervikal, parasternal, supraklavikulär, para- und prävertebral
Lipide in Adipozyten	Unilokulär	Uni- bzw. multilokulär	Multilokulär
Anzahl der Mitochondrien	Gering	Gering bis hoch	Hoch
UCP-1 Expression	Gering	Basal: gering Stimuliert: hoch	Hoch
Adaptive Thermogenese	Negativ	Basal: gering Stimuliert: hoch	Hoch
Markergene	Leptin, Tcf21	CD137 (TNFRSF9), TMEM26, TBX1	LHX8, ZIC1
Energiestoffwechsel	Fettspeicherung	Stimuliert: Fettverbrennung	Fettverbrennung
Adipositas und Diabetes	Positive Korrelation	Negative Korrelation (im Tiermodel)	Negative Korrelation

wohl besten studiert sind die klassischen weißen Adipozyten, die den überwiegenden Anteil des weißen Fettgewebes ausmachen. Nach voller Ausreifung besitzen sie einen unilokulären Lipidtropfen, der fast die gesamte Zelle ausfüllt, und einen an den Rand gedrängten Kern. Neben der Speicherung von Triglyzeriden übernehmen weiße Adipozyten eine Reihe para- und endokriner Funktionen und beeinflussen dadurch maßgeblich den Körperenergiestoffwechsel. Bei chronischem Kalorienüberschuss kommt es zu einer massiven Größenzunahme der weißen Adipozyten und letztendlich zu einer Ausschüttung von entzündlichen Botenstoffen (Chemokinen, Zytokinen etc.), die eine systemische Entzündungsreaktion auslösen, welche wiederum eine kausale Rolle bei der Entstehung von Insulinresistenz, Atherosklerose und anderen metabolischen Entgleisungen spielt. Je nach Lokalisation des Fettgewebes kann sich die Funktion und pathogenetische Bedeutung der weißen Adipozyten unterscheiden. In diesem Zusammenhang sei insbesondere das metabolisch ungünstige viszerale oder Bauchfett erwähnt [8].

Im Folgenden widmen wir uns aber primär den thermogenetisch aktiven braunen sowie beigen Fettzellen. Die klassischen braunen Adipozyten unterscheiden sich in Morphologie, Funktion und Lokalisation wesentlich von weißen Adipozyten. Sie wurden initial in der Maus studiert, wo sie sich typischerweise in braunen Fettdepots in der Regio interscapularis, also zwischen den Schulterblättern, befinden. Braune Adipozyten besitzen multilokuläre Lipidtropfen mit insgesamt deutlich weniger Triglyzeridspeicherung als weiße Fettzellen und weisen außerdem eine überaus hohe Dichte an Mitochondrien im Zytoplasma auf. Die Vielzahl an Mitochondrien schafft die Grundlage für die hohe Stoffwechselaktivität dieser Zellen. Im Rahmen der Atmungskette entsteht durch oxidative Phosphorylierung ein elektrochemischer Gradient, welcher den Antrieb für die Synthese des universellen Energieträgers Adenosintriphosphat (ATP) darstellt. Im Gegensatz zu anderen mitochondrienreichen Geweben, wie beispielsweise der Skelettmuskulatur, produzieren braune Fettzellen ein Protein, das die Atmungskette von der ATP-Synthese fast vollständig entkoppelt, das so genannte Uncoupling Protein-1 (UCP-1). Dieses Protein ist das Schlüsselmolekül für den hohen Energieverbrauch und die Thermogenese im braunen Fett, es wird daher auch Thermogenin genannt. UCP-1 wirkt als mitochondriales Transmembranprotein und erlaubt den Wiedereintritt von Protonen, welche zuvor im Rahmen der Atmungskette aus den Mitochondrien ausgeschleust wurden. Somit zerstört UCP-1 den für die ATP-Synthese notwendigen elektrochemischen Gradienten, wobei Energie in Form von Wärme frei wird. Da die Mitochondrien im braunen Fettgewebe aber weiter versuchen, ATP zu produzieren, läuft die oxidative Phosphorylierung im Rahmen der Atmungskette auf Hochtouren, wodurch energiereiche Substrate, allen voran Fettsäuren, verbrannt werden. Auf diesem Wege wandelt der braune Adipozyt mit der Nahrung aufgenommene überschüssige Energie in Wärme um, anstatt sie wie der weiße Adipozyt zu speichern [9–11] (Abb. 1).

Neben den klassischen weißen und braunen Adipozyten wurde kürzlich eine weitere Form von Fettzellen entdeckt, welche sowohl weiße als auch braune Eigenschaften besitzen können, man hat sie daher *beige* oder *brite* (eine Wortkreuzung aus *brown* und *white*) genannt. Beige Adipozyten wurden initial im weißen Fettgewebe von Mäusen beschrieben, wo sie sich durch thermogene Reize (Kälteexposition, Sympathomimetikagabe) oder durch Manipulation bestimmter Gene entwickeln können. Das Auftreten von braunen oder beigen Adipozyten im weißen Fettgewebe wird als *browning* oder *beiging* bezeichnet, ein Phänomen, das mit erhöhtem Energieverbrauch assoziiert ist und, zumindest im Mausmodell, vor Adipositas schützt. Bis dato ist noch nicht schlüssig geklärt, ob beige Adipozyten von den gleichen Vorläuferzellen wie weiße Adipozyten oder anderen Vorläuferzellen abstammen [13] oder vielleicht sogar durch Transformation aus weißen Adipozyten hervorgehen können [14]. Während beige Adipozyten im Basalzustand eher den weißen Adipozyten ähneln, können sie nach thermogener Stimulation Eigenschaften von braunen Fettzellen annehmen (z. B. hohe UCP-1-Expression). Auch wenn eine eindeutige Unterscheidung derzeit noch schwierig ist, wird die Induzierbarkeit eines thermogenen Phänotyps als ein Charakteristikum der beigen Adipozyten gesehen, wohingegen die klassischen braunen Adipozyten auch im unstimulierten Zustand eine hohe Expression der braunen Fettmarker aufweisen. Um eine eindeutige Zuordnung leichter möglich zu machen, wird derzeit versucht, in den unterschiedlichen Mausfettdepots Markergene zu identifizieren, die selektiv in der jeweiligen Adipozytenpopulati-

Siehe Printversion

Abbildung 1: Physiologie des braunen Fetts. Durch Kältereiz wird das sympathische Nervensystem aktiviert. Das freigesetzte Norepinephrin bindet an β-adrenerge Rezeptoren (β-AR), was in beigen und braunen Adipozyten zu einer erhöhten Transkription des zentralen Thermogenesefaktors Uncoupling Protein-1 (UCP-1) führt. UCP-1 gelangt in die Mitochondrien, wo es die Atmungskette von der ATP-Synthese entkoppelt, wodurch Energie in Form von Wärme freigesetzt wird (Thermogenese). Neben der kälteinduzierten sympathischen Aktivierung des braunen Fetts spielt eine Reihe endogener Faktoren (z. B. PGC1α, PRDM16, BMP7 oder Irisin) eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Aktivierung eines thermogenen Phänotyps. Hingegen kommt es im weißen Fett durch β-adrenerge Stimulation primär zur Lipolyse. Mod. nach [12].
TG: Triglyzeride

on exprimiert sind. So wurden beispielsweise die Gene Leptin und Tcf21 als typisch für weiße [15], CD137 (TNFRSF9), TMEM26 und TBX1 für beige [13] sowie LHX8 und ZIC1 für braune Adipozyten [16] beschrieben. Dass diese Zuordnung nur eingeschränkt gilt, zeigen Arbeiten, die widersprüchliche Ergebnisse liefern. Noch komplizierter wird die Situation bei humanem Fettgewebe, wo die Literatur zu diesen „Markergenen" sehr divergent ist.

Entwicklung von Adipozyten

Weiße, braune und beige Adipozyten entwickeln sich aus mesenchymalen Stammzellen. Während weiße und beige Adipozyten aus Myf5-negativen ($Myf5^-$-) Zellen des lateralen Mesoderms hervorgehen, stammen braune Adipozyten sowie auch Muskelzellen von Myf5-positiven ($Myf5^+$-) Zellen des paraxialen Mesoderms ab [13]. Die Skelettmuskulatur und braunes Fett haben somit den gleichen genetischen Ursprung. Die Entscheidung, ob sich aus einer $Myf5^+$-Vorläuferzelle ein brauner Adipozyt oder ein Myozyt entwickelt, wird durch das Vorhandensein des transkriptionellen Koregulators „PR Domain-Containing Protein 16" (PRDM16) bestimmt. Ist PRDM16 in den Vorläuferzellen exprimiert, entwickeln sich daraus braune Adipozyten; fehlt PRDM16, so entstehen Muskelzellen. Allen Fettzellen gemeinsam ist, dass sich im Zuge ihrer Reifung (Adipogenese) aus den mesenchymalen Vorläuferzellen zunächst Präadipozyten entwickeln, welche weiter zu reifen Adipozyten differenzieren [17]. Die Adipogenese wird durch die Interaktion zahlreicher Transkriptionsfaktoren wie „Peroxisome-Proliferator-Activating Rezeptor-γ" (PPARγ), CCAAT/„Enhancer-Binding Protein" (C/EBP) und „Steroid Response Element-Binding Protein 1c" (SREBP1c) kontrolliert [18]. PPARγ ist für die Ausreifung aller Fettzellarten von essenzieller Bedeutung [19]. Außerdem reguliert PPARγ gemeinsam mit anderen Transkriptionsfaktoren und Koregulatoren wie PPARγ-Coactivator-1α (PGC-1α) ein Vielzahl von Genen, welche an Fettstoffwechsel, Glukosehomöostase und Insulinsensitivität beteiligt sind. PGC-1α spielt allerdings auch in der Biogenese von Mitochondrien und somit in der Thermogenese eine große Rolle. Es dient einigen Transkriptionsfaktoren, welche ein braunes Fettprogramm induzieren, als Kofaktor und unterstützt die Produktion von Mitochondrien [20].

Anders als bei klassischen braunen Adipozyten gibt es zur Abstammung von beigen Adipozyten unterschiedliche Theorien. Wie bereits erwähnt ist noch nicht geklärt, ob es zu einer direkten Umwandlung von weißen in beige Adipozyten kommen kann (Transformationstheorie) oder ob eine *De-novo*-Rekrutierung aus Vorläuferzellen stattfindet (Progenitortheorie). Zuletzt haben sich die Berichte gehäuft, die die Progenitortheorie favorisieren. Mittels modernster „Lineage-Tracing"-Studien wurde beispielsweise das Molekül „Platelet-derived growth factor receptor alpha" (PDGFRα) als ein Marker für bestimmte Vorläuferzellen identifiziert, die je nach Stimulus in weiße oder auch in beige Adipozyten differenzieren können [21]. Die meisten Quellen sind sich allerdings darin einig, dass sowohl endogene (genetische, hormonelle) als auch exogene Faktoren (Kälte, Sympathomimetika etc.) die Entstehung von beigen Adipozyten in weißen Fettdepots hervorrufen können.

Aktivierung und Funktion von braunem Fett: Bedeutung für den Stoffwechsel

Im Gegensatz zu weißem Fettgewebe, welches Energie in Form von Triglyzeriden speichern und diese bei Bedarf durch Lipolyse in Form von freien Fettsäuren wieder bereitstellen kann, werden freie Fettsäuren im braunen und stimulierten beigen Fettgewebe als Substrat für die Thermogenese genutzt.



Abbildung 2: Aktives braunes Fettgewebe im FDG-PET/CT, gekennzeichnet durch Pfeile. Quelle: Klinische Abteilung für Nuklearmedizin, Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Medizinische Universität Wien.

Für diesen Prozess ist die enge räumliche Beziehung zwischen Mitochondrien und den multilokulären Lipidtropfen entscheidend. Physiologisch spielt die Aktivierung durch das sympathische Nervensystem die größte Rolle. Ausgelöst durch einen Kältereiz kommt es zur Freisetzung von Norepinephrin an den sympathischen Nervenendigungen im braunen Fettgewebe. Beige/braune Adipozyten weisen eine hohe Dichte an β-adrenergen Rezeptoren in ihrer Zellmembran auf. Durch die Stimulation dieser Rezeptoren wird die Adenylzyklase aktiviert, welche die Umwandlung von ATP zu zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) katalysiert. cAMP stimuliert als sekundärer Botenstoff im Fettgewebe einerseits die Lipolyse, andererseits führt es über die Aktivierung der Proteinkinase A und des Transkriptionsfaktors „cAMP response element-binding protein“ (CREB) zu einer Erhöhung der UCP-1-Expression. Diese Mechanismen führen gemeinsam zu einer gesteigerten Aktivität der Atmungskette, erhöhter Fettsäureoxidation sowie Energieverbrauch und Thermogenese [9, 22] (Abb. 1). Aufgrund dieser Eigenschaften ergibt sich eine negative Energiebilanz, weshalb die Aktivierung von beigem/braunem Fett in zahlreichen Tierstudien vor Adipositas und anderen metabolischen Komplikationen schützt [3]. In diesem Zusammenhang wurde mittlerweile eine Vielzahl an genetischen Faktoren identifiziert, die entweder die Entwicklung bzw. Aktivität des braunen Fettgewebes beeinflussen oder zur Induktion von beigen/braunen Adipozyten in weißem Fettgewebe führen *(browning, beiging)*. Allen Modellen gemeinsam ist eine vermehrte Expression von UCP-1, eine Erhöhung des Energieverbrauchs, eine gesteigerte Kältetoleranz sowie ein metabolisch gesunder Phänotyp. Im Folgenden sind einige wichtige Faktoren aufgelistet, die ein beiges/braunes Fettprogramm kontrollieren:

- PRDM16 ist ein transkriptioneller Koregulator, welcher den Switch zwischen Muskel- und brauner Fettzellentwicklung kontrolliert. Die Überexpression von PRDM16 in weißem Fett begünstigt das Auftreten von beigen/braunen Adipozyten in diesem Gewebe, was in einem erhöhten Energieumsatz, reduzierter Gewichtszunahme sowie einer verbesserten Glukosetoleranz resultiert [17].
- „Bone morphogenetic protein 7“ (BMP7) ist nicht nur ein wichtiger Faktor bei der Knochenreifung, sondern induziert auch ein Genprogramm der braunen Adipogenese in mesenchymalen Stammzellen. Werden BMP7-behandelte Stammzellen in das weiße Fettgewebe von Mäusen implantiert, so kommt es zur Bräunung und gesteigerten Thermogenese in diesem Fettdepot. Das Fehlen von BMP7 führt außerdem zu einer gestörten Entwicklung des klassischen braunen Fettgewebes [23].
- Vitamin-A-Derivate/Retinoide spielen eine bedeutende Rolle in vielen Stoffwechselprozessen wie hepatische Glukoseproduktion, Triglyzeridsynthese und Fettsäureoxidation. Außerdem erhöhen bestimmte Retinoide die UCP-1-Expression in braunen und weißen Adipozyten [24]. Kürzlich zeigten wir, dass das Schlüsselenzym im Vitamin-A-Metabolismus, die so genannte Retinaldehyd-Dehydrogenase 1 (Raldh1), ein thermogenetisches Programm im weißen Fett kontrolliert. Raldh1 ist vor allem im ungünstigen viszeralen Fett von übergewichtigen Menschen und Mäusen exprimiert. Schaltet man dieses Enzym aus, kommt es zu einer Bräunung des viszeralen Fettdepots, was zu einer verminderten Gewichtszunahme und Verbesserung der Insulinsensitivität führt [25].
- „Fibroblast growth factor 21“ (FGF21) wird hauptsächlich in der Leber, aber auch im Fettgewebe gebildet und ist als ein Regulator von Glukose- und Lipidhomöostase bekannt. FGF21 wird im weißen Fett durch Kälteexposition und adrenerge Stimulation induziert und begünstigt in Zusammenarbeit mit PGC-1α die Neuformation von braunen Adipozyten. Die systemische Applikation von FGF21 erhöht den Energieumsatz in adipösen Mäusen, führt zu Gewichtsabnahme und verbessert den Glukosestoffwechsel [26].
- Irisin ist ein Peptidhormon, das bei Ausdauertraining aus dem Muskel freigesetzt wird. Irisin ist ein Spaltprodukt von „fibronectin type-III domain-containing protein 5“ (FNDC5) und seine Produktion wird vorwiegend durch PGC-1α reguliert. Die Erhöhung der Irisinspiegel führt zu einer Transformation von weißem in braunes Fett mit positiven Auswirkungen auf den Stoffwechsel. Es gibt bereits intensive Bemühungen, Irisin therapeutisch nutzbar zu machen [27].

Braunes Fett im Menschen

Die Relevanz von braunem Fettgewebe in erwachsenen Menschen wurde lange angezweifelt, jedoch haben kürzlich FDG-PET/CT-Studien gezeigt, dass Erwachsene funktionsfähiges braunes Fett besitzen (Abb. 2), welches durch Kälte aktivierbar ist. Bereits wenige Stunden moderater Kälteexposition (14–16 °C) reichen aus, um die Glukoseaufnahme in das braune Fettgewebe sowie den Körperenergieverbrauch zu erhöhen, was beweisend für eine gesteigerte Stoffwechselaktivität dieses Gewebes ist [5–7]. Auch gibt es Fallberichte von Patienten mit sehr spät diagnostizierten Phäochromozytomen, die in PET-Untersuchungen eine ausgeprägte FDG-Aufnahme im weißen Fettgewebe aufwiesen. Bei histologischen Untersuchungen stellte sich heraus, dass es sich hierbei um ein *browning* des weißen Fettgewebes handelte, offensichtlich eine Folge der chronisch erhöhten Katecholaminspiegel. Wenige Monate nach Entfernung des Tumors war das Fettgewebe wieder „weiß“ und der FDG-PET-Scan negativ hinsichtlich vermehrter Speicherung [28]. Während es sich bei den genannten Phäochromozytompatienten eindeutig um neu formiertes braunes/beiges Fett handelt, entsprechen jene braunen Fettdepots, welche sich innerhalb von wenigen Stunden mittels Kälte aktivieren lassen, präexistierendem Gewebe. Diese bestehenden Depots sind bei Erwachsenen vorwiegend in den tieferen Schichten des Hals- und Thoraxbereichs (zervikal, supraklavikulär, parasternal, para- und prävertebral) zu finden [5–7, 16]. Besonders vielversprechend sind Beobachtungen über eine negative Assoziation zwischen stoffwechselaktivem braunem Fett und dem Auftreten von Adipositas. Jedoch wurde dieser Zusammenhang bisher nicht in Interventionsstudien überprüft, somit muss eine tatsächliche Kausalität noch geklärt werden. Bisherige Versuche, braunes Fett pharmakologisch zu aktivieren, zeigten mäßigen Erfolg und waren vor allem therapeutisch wenig brauchbar. Beispielsweise konnte durch intramuskuläre Gabe des Sympathomimetikums Ephedrin (1 mg/kg) keine Steigerung der FDG-Aufnahme in der PET beobachtet werden, während in den gleichen Patienten ein moderater Kältereiz zu einer deutlichen Zunahme der braunen Fettgewebsaktivität führte [29]. Zwar konnte in einer anderen Studie mit einer höheren Dosis Ephedrin (2,5 mg/kg *per os*) durchaus eine signifikante Aktivierung des braunen Fettgewebes erzielt werden [30], allerdings ist der therapeutische Wert der systemischen Sympathomimetikagabe im Allgemeinen aufgrund der offensichtlichen Nebenwirkungen insbesondere auf das Herz-Kreislauf-System irrelevant. Nicht zuletzt deshalb gibt es enorme Bestrebungen, vor allem vonseiten der pharmazeutischen Industrie, neue Substanzen zu entwickeln, die eine selektive Aktivierung des braunen Fettgewebes oder ein *browning* des weißen Fettgewebes bewirken.

Wie bereits erwähnt, ist die Unterscheidung zwischen beigem und klassisch braunem Fettgewebe beim Menschen noch komplexer als in der Maus. Die wenigen Studien, die bisher an humanen Biopsaten durchgeführt wurden, lieferten teils widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der Einteilung in beiges versus braunes Fett. Die in der Maus identifizierten Markergene zur Charakterisierung der unterschiedlichen Fettarten sind zwar auch im menschlichen Fettgewebe exprimiert, allerdings variiert das Ausmaß der Expression zum Teil erheblich von Studie zu Studie. So wurde zunächst berichtet, dass das braune Fettgewebe des Menschen ähnliche molekulare Eigenschaften wie das beige Mausfett aufweist [31]; kurz darauf zeigten 2 andere Arbeiten, dass das genetische Profil des humanen braunen Fetts eher dem des klassischen braunen Fettgewebes in der Maus entspricht [16, 32]. Faktoren wie Alter, Geschlecht, Ernährungszustand und hormoneller/endokriner Status sowie die genaue Lokalisation und der Aktivierungszustand des Fettgewebes könnten wichtige Einflussgrößen sein, die eine eindeutige Charakterisierung schwierig machen. Hinzu kommt, dass solche Gewebeproben aufgrund der anatomischen Lage oft nur im Rahmen von bestimmten, medizinisch begründeten Operationen gewonnen werden können. Unabhängig von der exakten Zuordnung zu einem bestimmten Fetttyp sind sich die Autoren jedoch einig, dass humanes braunes Fett das Potenzial für hohe metabolische Aktivität besitzt und einen wesentlichen Beitrag zum Körperenergieumsatz leisten kann. Die Bemühungen, pharmakologische Wege zu finden, braunes Fett als neue Waffe gegen Adipositas therapeutisch nutzbar zu machen, sind in vollem Gange.

Relevanz für die Praxis

- Braunes Fett verbraucht überschüssige Energie durch Wärmeproduktion (Thermogenese) und hat somit antiadipöse Effekte.
- UCP-1 ist der zentrale Regulator thermogenetischer Prozesse im braunen Fett.
- Beiges Fett ist eine kürzlich erstmals beschriebene Fettart, die sowohl weiße als auch braune Eigenschaften besitzt.
- In Tiermodellen können unter bestimmten Voraussetzungen (Kältestimulation, genetische Veränderungen etc.) braune bzw. beige Fettzellen innerhalb des weißen Fettgewebes auftreten, was für eine hohe Plastizität des Gewebes und das Potenzial zur therapeutischen Manipulation spricht.
- Aktives braunes Fett kommt in Erwachsenen vor, kann mittels FDG-PET dargestellt werden und ist negativ mit Adipositas assoziiert.
- Bisher gibt es keine therapeutisch relevanten Pharmaka zur Aktivierung von braunem Fett im Menschen, allerdings sind einige Substanzen in Entwicklung.

Interessenkonflikt

Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. Nutr Rev 2012; 70: 3–21.
2. Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. Nature 2006; 444: 847–53.
3. Wu J, Cohen P, Spiegelman BM. Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown? Genes Dev 2013; 27: 234–50.
4. Langin D. Recruitment of brown fat and conversion of white into brown adipocytes: strategies to fight the metabolic complications of obesity? Biochim Biophys Acta 2010; 1801: 372–6.
5. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. N Engl J Med 2009; 360: 1518–25.
6. Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. N Engl J Med 2009; 360: 1509–17.
7. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. N Engl J Med 2009; 360: 1500–8.

8. Trayhurn P. Adipocyte biology. Obes Rev 2007; 8 (Suppl 1): 41–4.

9. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. Physiol Rev 2004; 84: 277–359.

10. Klingenberg M. Uncoupling protein – a useful energy dissipator. J Bioenerg Biomembr 1999; 31: 419–30.

11. Zafrir B. Brown adipose tissue: research milestones of a potential player in human energy balance and obesity. Horm Metab Res 2013; 45: 774–85.

12. Saito M. Brown adipose tissue as a regulator of energy expenditure and body fat in humans. Diabetes Metab J 2013; 37: 22–9.

13. Wu J, Boström P, Sparks LM, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. Cell 2012; 150: 366–76.

14. Cinti S. Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ. Am J Physiol Endocrinol Metab 2009; 297: E977–E986.

15. Waldén TB, Hansen IR, Timmons JA, et al. Recruited vs. nonrecruited molecular signatures of brown, "brite," and white adipose tissues. Am J Physiol Endocrinol Metab 2012; 302: E19–E31.

16. Cypess AM, White AP, Vernochet C, et al. Anatomical localization, gene expression profiling and functional characterization of adult human neck brown fat. Nat Med 2013; 19: 635–9.

17. Seale P, Bjork B, Yang W, et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. Nature 2008; 454: 961–7.

18. Hassan M, Latif N, Yacoub M. Adipose tissue: friend or foe? Nat Rev Cardiol 2012; 9: 689–702.

19. Rosen ED, Sarraf P, Troy AE, et al. PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. Mol Cell 1999; 4: 611–7.

20. Puigserver P. Tissue-specific regulation of metabolic pathways through the transcriptional coactivator PGC1-alpha. Int J Obes (Lond) 2005; 29 (Suppl 1): S5–S9.

21. Lee YH, Petkova AP, Mottillo EP, et al. In vivo identification of bipotential adipocyte progenitors recruited by beta3-adrenoceptor activation and high-fat feeding. Cell Metab 2012; 15: 480–91.

22. Giralt M, Villarroya F. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? Endocrinology 2013; 154: 2992–3000.

23. Tseng YH, Kokkotou E, Schulz TJ, et al. New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. Nature 2008; 454: 1000–4.

24. Mercader J, Ribot J, Murano I, et al. Remodeling of white adipose tissue after retinoic acid administration in mice. Endocrinology 2006; 147: 5325–32.

25. Kiefer FW, Vernochet C, O'Brien P, et al. Retinaldehyde dehydrogenase 1 regulates a thermogenic program in white adipose tissue. Nat Med 2012; 18: 918–25.

26. Coskun T, Bina HA, Schneider MA, et al. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice. Endocrinology 2008; 149: 6018–27.

27. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. Nature 2012; 481: 463–8.

28. Wang Q, Zhang M, Ning G, et al. Brown adipose tissue in humans is activated by elevated plasma catecholamines levels and is inversely related to central obesity. PLoS ONE 2011; 6: e21006.

29. Cypess AM, Chen YC, Sze C, et al. Cold but not sympathomimetics activates human brown adipose tissue in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 2012; 109: 10001–5.

30. Carey AL, Formosa MF, Van Every B, et al. Ephedrine activates brown adipose tissue in lean but not obese humans. Diabetologia 2013; 56: 147–55.

31. Jespersen NZ, Larsen TJ, Peijs L, et al. A classical brown adipose tissue mRNA signature partly overlaps with brite in the supraclavicular region of adult humans. Cell Metab 2013; 17: 798–805.

32. Lidell ME, Betz MJ, Dahlqvist Leinhard O, et al. Evidence for two types of brown adipose tissue in humans. Nat Med 2013; 19: 631–4.

DDr. Florian Kiefer

Assistenzarzt und Forschungsgruppenleiter an der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien.



Anna Fenzl, MSc.

PhD-Studentin an der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien.



Lilly DIABETES

INDIVIDUELLE LÖSUNGEN
FÜR DAS TÄGLICHE LEBEN.

Lösungen von Lilly Diabetes – wertvolle Unterstützung für die tägliche Praxis!

Lilly Diabetes unterstützt Sie dabei, Ihre Diabetes-Patienten so gut als möglich zu therapieren.











Weitere Informationen zu den Lösungen von Lilly Diabetes erhalten Sie von Ihrem Außendienstmitarbeiter.

* Diabetes Forum Online First ist eine Initiative vom Medmedia Verlag mit freundlicher Unterstützung von Eli Lilly.

Lilly

ATDBT00444, Oktober 2013

Höhepunkte der Thyreologie: Eine historische Vignette

M. Weissel

Kurzfassung: Die vorliegende Übersicht gibt einen historischen Überblick über die Entwicklung des Verständnisses für Erkrankungen der Schilddrüse und die Möglichkeiten, diese zu behandeln.

Erkenntnisse vom 3. Jahrtausend vor Christus bis ins 19. Jahrhundert ergeben, dass ein mit der Nahrung aufgenommener Stoff zur Vermeidung eines Kropfes notwendig ist, dass Kröpfe (die in gebirgigen Gegenden gehäuft vorkommen) oft mit Kretinismus einhergehen und dass die Schilddrüse ein Organ ist, dessen 2 Lappen durch einen Isthmus verbunden sind.

Kurz nach der Entdeckung des Halogens Jod (1811) erkennt man schon seine Bedeutung für die Behandlung und Vermeidung vom Strumawachstum. Sein Vorkommen in der Schilddrüse und im menschlichen Plasma wird eine Dekade später entdeckt. Die Klinik der Hyperthyreose wird bereits genau beschrieben, nur dauert es eine gewisse Zeit, bis man sie einer Überfunktion der Schilddrüse zuordnet. Die Klärung der Ätiologie der autoimmun bedingten Hyperthyreose erfolgte erst ab der Mitte des 20. Jahrhunderts.

Therapeutisch war anfangs die Kropfexstirpation die einzige Möglichkeit. Wien und Bern waren die Zentren mit der weltweit besten Expertise. Zur Behandlung des nachfolgenden Myxödems wurden Extrakte von Schaf-Schilddrüsen verwendet. Radiojod wird seit 1946 routinemäßig zur Behandlung der Hyperthyreose und auch des Schilddrüsenkarzinoms eingesetzt. Seit 1948 stehen die Thyreostatika unverändert zur Therapie der Hyperthyreose zur Verfügung.

Die verschiedenen Arten der Entzündung der Schilddrüse werden ab Ende des 19. und Beginn des 20. Jahrhunderts beschrieben. Die Pathogenese der chronischen Autoimmunthyroiditis wurde 1956 geklärt, wobei unter anderem auf das außergewöhnliche Schicksal des Erstbeschreibers H. Hashimoto eingegangen wird.

Das Schilddrüsenhormon Thyroxin wurde zu Beginn des 20. Jahrhunderts entdeckt. Die Synthese gelang etwa 10 Jahre danach. Die Existenz von 3,5,3'-Triojodthyronin (T3) wurde Mitte der 1950er-Jahre gleichzeitig in Paris und London entdeckt. Die ursprünglich vermutete Bedeutung der extrathyreoidalen Konversion von Thyroxin zum biologisch aktiveren T3 wird 1970 bestätigt. Durch die Entwicklung des Radioimmunoassays und verwandter Methoden können heute alle für die moderne Diagnostik von Erkrankungen der Schilddrüse notwendigen Hormone exakt routinemäßig gemessen werden.

Schlüsselwörter: Geschichte, Jod, Hyperthyreose, Hypothyreose, Thyroiditis, Schilddrüsenhormone

Abstract: History of Thyroidology. This review gives a historical overview about the development of today's understanding of benign thyroid diseases and the possibilities of their treatment.

Little was known about the thyroid gland until the 19th century: the state of knowledge was that (1) something in food, especially in seaweed, prevented the development of goiters, that (2) goiters seemed to have something to do with cretinism, and (3) that the thyroid gland is an organ consisting of 2 lobes connected by an isthmus.

Shortly after the detection of iodine in 1811, its impact on its ability to avoid the development and the growth of goiters was realized. The existence of iodine within the thyroid and in human plasma was detected a decade later. The clinical picture of hyperthyroidism including endocrine orbitopathy was described in detail in the middle of the 19th century, the etiology of the disease remaining, however, unclear until a century later.

In the early 19th century, surgical goiter exstirpation was the only available form of treatment. Vienna and Berne were the centers of greatest expertise. Subcutaneous injections of sheep thyroid extracts were developed for the treatment of postoperative hypothyroidism as well as of congenital myxedema. Radioiodine therapy of hyperthyroidism was introduced in the middle of the 20th century. Thyrostatic drugs have been available since about the same time.

The different forms of thyroiditis were described at the turn of the 20th century. The etiology of chronic autoimmune thyroiditis was, however, clarified only some 50 years later independently by 2 groups of scientists, one in London, UK, and the other in Buffalo, USA.

Thyroxine was isolated from bovine thyroid extracts at the beginning of the 20th century. Its synthesis and correct chemical structure were described some 10 years later. The existence of 3,5,3'-triiodothyronine (T3), the biologically most active thyroid hormone, was detected in the 1950s by 2 research groups – one in Paris and the other in London. The extrathyroidal conversion of thyroxine to T3, as the main source of circulating T3, was suggested shortly thereafter and substantiated in 1970.

Finally, the development of the radioimmunoassay method for the determination of hormone serum concentrations in 1959 enabled today's exact laboratory diagnosis of thyroid diseases.
J Klin Endokrinol Stoffw 2014; 7 (1): 20–7.

Key words: history, iodine, hyperthyroidism, hypothyroidism, thyroiditis, thyroid hormones

Einleitung

Der Titel dieses historischen Rückblicks wurde mit Absicht gewählt, um den Anspruch auf Vollständigkeit zu vermeiden. Außerdem bedeutet der Titel freie Themenwahl in Bezug auf die Definition von Höhepunkten in der Thyreologie. Es wird in der vorliegenden Übersicht versucht, die Entwicklung des Verständnisses für die häufigsten benignen Erkrankungen der Schilddrüse und für deren Behandlungsmöglichkeiten darzulegen.

Gut belegbar und relativ einfach in ihrer Originalität zuordenbar sind die Erkenntnisse erst ab dem 19. und vor allem dem 20. Jahrhundert. Beobachtungen und Behandlungsarten aus früheren Zeiten wurden teilweise Zitaten anderer Autoren entnommen.

Vom 3. Jahrtausend vor Christus bis ins 19. Jahrhundert nach Christus

Dass Mangel an einer Substanz in der Nahrung mit der Entwicklung eines Kropfs im Zusammenhang steht, scheint schon seit Jahrtausenden bekannt zu sein. Umgekehrt fanden findige Leute schon sehr früh Pflanzen, deren Einnahme das Kropfwachstum verhinderte.

Das älteste, dem Autor bekannte, mit der Schilddrüse in Zusammenhang stehende Zitat stammt aus China: *Kaiser Shen-Nung* (2838–2798 vor Christus) empfiehlt in einer Abhandlung über Kräuter und Wurzeln das Seegras Sargasso als wirksames Mittel gegen Kropf [1]. Auch von den Pharaonen (1500 vor Christus) sind Empfehlungen bezüglich der Anwendung

Eingelangt am 17.8.2013; angenommen am 30. Oktober 2013; Pre-Publishing Online am 10. Dezember 2013

Aus der Ordination Prof. Weissel, Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Weissel, A-1080 Wien, Schlösselgasse 1; E-Mail: michael.weissel@meduniwien.ac.at

von „unterägyptischem Salz“ zur Kropftherapie im „Papyrus G. Ebers“ überliefert [2].

Vitruv (Marcus Vitruvius Pollio; ca. 70–10 v. Chr.), ein römischer Architekt im 1. Jahrhundert vor Christus, beschreibt in seinem Werk *Homo bene figuratus* („Theorie des wohlgeformten Menschen“) Kröpfe bei Alpenbewohnern [2]. Er vermutete, dass die Trinkwasserqualität bei der Kropfausbreitung eine Rolle spiele. Daran hat sich offensichtlich lange Zeit in den Alpen nichts geändert: Fast 2000 Jahre später fahren amerikanische Wissenschaftler nach Innsbruck, um in den umliegenden Tälern Menschen mit eindrucksvollen Kröpfen zu fotografieren und zu bestaunen! Diese Fotos finden dann auch Platz im damaligen (1947/1948) amerikanischen Standardlehrbuch über die Schilddrüse [3], dessen Herausgeber Professor *Means* vom Massachusetts General Hospital in Boston noch bei der Einführung der Radiojodtherapie Erwähnung finden wird.

Dass zumindest ein auffallend dicker Hals bei Leuten aus dem Gebirge nichts Seltenes war, zeigt z. B. eine Selbstskizze von *Michelangelo* (1475–1564), der aus gebirgigem Gebiet in der Toskana (Caprese) stammt. Diesen beschreibt er auch in seinem Gedicht *An Giovanni di Pistoja* [4]:

Schon wuchs ein Kropf mir bei den Quälerei’n,
Wie’s Katzen in der Lombardei geschieht
Vom Wasser, (oder wie man’s sonst wo sieht),
Denn in den Bauch drückt schon das Kinn sich ein.

Dem teilweise in der Schweiz, teilweise in Villach aufgewachsenen *Paracelsus* (1493–1541) schreibt man zu, als einer der ersten den Zusammenhang zwischen Kropf und Kretinismus erkannt zu haben, wogegen er das „ungarische Kropfsalz“ (ein vorwiegend aus Halit bestehendes Steinsalz) verordnet haben soll [2].

Der flämische Anatom *Andreas Vesalius* (1514–1564) beschreibt 1540 2 Schilddrüsenlappen und vermutet, dass es sich um ein 2-fach vorhandenes Organ, ähnlich den Nieren, handelt [2]. Der italienische Pathologe *Giovanni Battista Morgagni* (1682–1771) konnte erst > 100 Jahre später zeigen, dass die beiden Schilddrüsenlappen durch den Isthmus miteinander verbunden sind und dass es sich in Wahrheit nur um ein Organ handelt [5]. Der englische Anatom *Thomas Wharton* (1614–1673) gab dieser Drüse 1656 schließlich den Namen Glandula thyreoidea („Schild Drüse“). Als Funktion dieser von ihm mit dem heute noch gültigen Namen versehenen Drüse vermutete er allerdings, dass sie entweder dazu diene, den Hals zu verschönern *(„to beautify the neck“)* oder dass sie ein *„lubricant of the trachea“* (Produzent eines Gleitmittels für die Luftröhre) sei [6].

Bevor wir den Sprung in die Neuzeit machen, fassen wir also den damaligen „thyreologischen“ Wissensstand kurz zusammen:
- Verschiedene Nahrungsmittel können einen Kropf verhindern.
- Der Kropf hängt mit Kretinismus zusammen.
- Die 2 Lappen der Schilddrüse sind durch den Isthmus verbunden und ein Organ.

Jod: Bedeutung als Mittel zur Vorbeugung und Behandlung von Strumen, Nachweis in der Schilddrüse

Jod wurde im Jahr 1811 durch den Pariser Salpetersieder *Bernard Courtois* bei der Herstellung von Schießpulver für die Napoleonischen Kriege erstmals aus der Asche von Seetang gewonnen. 1814 verlieh der französische Naturwissenschaftler *Joseph Louis Gay-Lussac* dem von ihm als Element erkannten Jod seinen heutigen Namen. Schon 9 Jahre nach der Entdeckung von Jod publizierte der Schweizer Arzt *Jean-Francois Coindet* (1774–1834) in Genf seine ursprünglich auf einer eindrucksvollen Einzelbeobachtung basierende Erfahrung, dass Jod ein sehr wirksames Mittel zur Behandlung von Kröpfen ist [7]. Nachdem seine Entdeckung publik wurde, begannen viele, Jod zu verschreiben, was leider wegen Überdosierung zu einer hohen Nebenwirkungsrate führte. Die lokalen Behörden Genfs erlaubten deshalb den Einsatz von Jod nur mehr nach ärztlicher Verschreibung, womit sein Einsatz bald wieder aus der Mode kam.

Der Ordinarius des Lehrstuhls für Chemie in Freiburg, der deutsche Chemiker *Eugen Baumann* (1846–1896), krönte sein Lebenswerk mit dem Nachweis des Vorkommens von Jod in der Schilddrüse [8]. *Baumann* vermutete schon damals, dass das Jod ein lebenswichtiger Bestandteil der Schilddrüse sein könnte [9, 10]. Vier Jahre später konnten die Franzosen *Gley* und *Bourcet* anorganisches Jod im menschlichen Plasma nachweisen [11].

In Österreich hat sich zu dieser Zeit der Psychiater und spätere Nobelpreisträger *Julius Wagner-Jauregg* (1857–1940) mit der Gabe von Jod „als neuem Heilmittel“ für Kretins in extremen Jodmangelgebieten der Steiermark beschäftigt [12]. Er erkannte die stupende Wirkung auf die zerebrale Entwicklung und ordnete sie richtig der Wirkung auf die Schilddrüse zu. *Berta Zuckerkandl* beschreibt in ihren Erinnerungen [13], wie beeindruckt sie von seinen Erfolgen war, die er ihr bei einer gemeinsamen Ausfahrt in so ein „verkrochenes steirisches Dorf“ vorführte. Sie zitiert ihn: *„Die Drüsen sind für die Entwicklung des Körpers der entscheidende Faktor. Die Schilddrüse ist die bedeutendste.“* Ein Satz, der für oft unterschätzte Thyreologen Labsal ist.

Beseelt von seinen Therapieerfolgen in der Steiermark setzte sich *Wagner-Jauregg* massiv für die allgemeine Jodsalzprophylaxe der Bevölkerung ein [14]. Diese Bemühungen endeten schließlich nach langem Kampf in einer ministeriellen

Tabelle 1: Geschichte der Jodsalzprophylaxe in Österreich

1898	Vorschlag der Salzjodierung durch Wagner-Jauregg
1923	Ministerielle Empfehlung: 5 mg Kaliumjodid/kg Salz
1938	Verbot durch Deutsche Reichsgesetzgebung
1963	Bundesgesetz: 10 mg Kaliumjodid/kg Tafelsalz (Fuchsig, Fellinger, Hittmaier)
1990	(ÖGN) Bundesgesetz: 20 mg Kaliumjodid/kg Salz (= 1 g Salz enthält 15,2 µg Jod!)
1999	Bundesgesetz: 15–20 mg Kaliumjodid oder Natriumjodat/kg Salz

Tabelle 2: Geschichte der Aufklärung der Pathogenese des Morbus Basedow

1956	Adams DD, Purves HD: „Long-acting thyroid stimulator" (LATS)
1964	Kriss JP, et al.: LATS ist ein Immunoglobulin G (IgG)
1966	MacKenzie JM, Williamson A: LATS-Bioassay
1974	Smith BR, Hall R: Radiorezeptor-Assay für TSH-bindende Igs
1975	Mehdi SQ, Nussey SS: LATS hemmt die Bindung von 125-J-markiertem TSH an die Membran humaner Schilddrüsenzellen
1989	Parmentier M et al. (G. Vassart): Klonieren des TSH-Rezeptors

Empfehlung. Tabelle 1 gibt die mühsame Geschichte der Jodprophylaxe in Österreich wieder [15].

Aber auch ein anderer Aspekt von Jod soll nicht unberücksichtigt bleiben: Der Mitbegründer der weltberühmten Mayo Clinic in Rochester, Minnesota, *Henry Plummer* (1874–1936) empfahl die Gabe von Jod zur präoperativen Vorbereitung einer Strumektomie bei Hyperthyreose [16]. Ein Vorgang, der heute noch als „Plummern" bezeichnet wird, wobei die jodinduzierte Involution der Schilddrüsenfollikel die von Chirurgen so geschätzte Herabsetzung der Durchblutung bewirkt.

Hyperthyreose

Klinik

Vom englischen Mediziner *Caleb Hillier Parry* (1755–1822) stammt die Erstbeschreibung der Klinik der Hyperthyreose. Seine 1808 gemachte Beobachtung wurde erst 1825 posthum von seinem Sohn publiziert. Interessant ist, dass bei seinem berühmten Fall, der 21-jährigen Patientin Elisabeth S., die Hyperthyreose durch Stress (Sturz aus einem Rollstuhl) ausgelöst worden zu sein scheint [17]. Ob Stress tatsächlich eine Hyperthyreose auslösen kann, ist heute noch Gegenstand der Debatte.

Berühmter als *Parrys* Beschreibung der Hyperthyreose ist die 10 Jahre später vom irischen Arzt *Robert J. Graves* (1796–1853) publizierte Klinik von 3 Frauen mit Hyperthyreose, deren Symptomatik im Wesentlichen aus einer vergrößerten Schilddrüse und einer Tachykardie mit als sehr unangenehm empfundenen Palpitationen bestand. Eine zusätzlich beschriebene Patientin mit der ursprünglichen Verdachtsdiagnose Hysterie hatte offensichtlich auch einen Exophthalmus mit Protrusio und Lagophthalmus [18].

Der deutsche praktische Arzt, Sanitätsrat Dr. med. *Carl Adolf von Basedow* (1799–1854), beschreibt 1840 sehr genau verschiedene Patientinnen mit endokriner Orbitopathie, wobei manche der beschriebenen Verlaufsformen sogar mit Verlust des Auges einhergingen. *Von Basedow* fasste diese Veränderungen allerdings als „Folge einer Krankheit des Herzens und der großen Gefäßstämme in mehreren Drüsen- und Zellgewebs Parthien" auf [19]. Aufgrund *von Basedows* klinischer Beobachtungen wurde dem Symptomkomplex „Struma, Exophthalmus und Palpitationen" der Namen „Merseburger Trias" nach dem Ort seiner Wirkungsstätte gegeben.

Ein Schüler *Eugen Baumanns*, der Mediziner *Adolf Magnus-Levy* (1865–1955), beschrieb in der Folge als erster die Beeinflussung des respiratorischen Grundumsatzes durch Über- bzw. Unterfunktion der Schilddrüse [20], wofür er von Frankfurt/Main von der Klinik von Professor *Noorden* nach Straßburg zu Professor *Naunyn* berufen wurde. Die Bestimmung des Grundumsatzes blieb jahrzehntelang bis zur Möglichkeit der exakten Bestimmung der Serumkonzentrationen der Schilddrüsenhormone die beste objektive Methode zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion.

Die Klinik der Merseburger Trias konnte somit erst ein halbes Jahrhundert nach ihrer Definition einer Überfunktion der Schilddrüse zugeordnet werden.

Ätiologie des Morbus Basedow

Die Geschichte der Aufdeckung der Pathogenese der autoimmun bedingten Hyperthyreose – des Morbus Basedow (oder im englischen Sprachraum „Graves' Disease") – beginnt in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts und wird in Tabelle 2 kurz zusammengefasst.

Die Neuseeländer *Adams* und *Purves* entdeckten vor > 50 Jahren den „long-acting thyroid stimulator" (LATS) im Serum von Patienten mit Morbus Basedow [21]. Sie beobachteten bei Durchführung eines Bioassays zur Bestimmung der Serumkonzentration des Hypophysenhormons Thyrotropin (TSH), dass Sera von Patienten mit Morbus Basedow die Freisetzung von radioaktivem Jod aus Meerschweinchen-Schilddrüsen, die vorher radioaktiv markiert worden waren, wesentlich länger (daher „long-acting") als ein aus Hypophysen gewonnenes TSH stimulierten. Einige Jahre später konnten *Kriss* et al. von der Stanford-Universität in Kalifornien zeigen, dass es sich bei diesem LATS um ein Immunglobulin G handelt [22]. Unter Verwendung eines von *McKenzie* und *Williamson* an der McGill-Universität in Montreal entwickelten Maus-Bioassays zur LATS-Bestimmung [23] schienen allerdings nur 50 % der Morbus-Basedow-Patienten diesen LATS zu haben, was Zweifel an seiner Bedeutung aufkommen ließ [24]. Heute weiß man, dass der Bioassay einfach nicht empfindlich genug war beziehungsweise dass möglicherweise auch Seren von Patienten mit toxischer multinodulärer Struma mit untersucht worden waren.

B. Reed Smith und Professor *Reginald Hall* aus Newcastle upon Tyne wiesen nach, dass die IgG von Patienten mit M. Basedow die Schilddrüse stimulieren [25]. *Mehdi* und *Nussey* publizierten in ihrer Zeit an der Universität von Oxford eine Arbeit, die zeigte, dass LATS von Seren hyperthyreoter Patienten, die sie aus Oxford und vor allem aus Berlin vom Klinikum Steglitz hatten, die Bindung von radioaktiv markiertem TSH an die Membran von menschlichen Schilddrüsenzellen hemmt [26]. Methodisch wurde diese Arbeit sehr angefochten – vor allem die Datengenerierung (persönliche Mitteilung von Professor *Klaus Wenzel* aus Berlin, der mit den Autoren zur selben Zeit am Klinikum Steglitz war). Tatsächlich war der Nachweis der Bindung der „Schilddrüsenstimulatoren" an die Schilddrüsenmembranen ein Jahr früher von *Rees Smith* und

Hall publiziert worden [27]. Es hat dann weitere 14 Jahre gedauert – nämlich bis 1989 –, bis die belgische Arbeitsgruppe von Professor *Vassart* den humanen TSH-Rezeptor, um den der LATS bzw. die IgGs der Basedow-Patienten und das TSH buhlen, klonieren konnte [28].

Damit war der Weg frei für die heute zur Diagnostik des Morbus Basedow routinemäßig eingesetzte Bestimmung der humanen TSH-Rezeptor-Antikörper.

Therapie

Medikamentös

Die medikamentöse Therapie der Hyperthyreose ist eine Erfolgsgeschichte, wie sie in der Medizin selten vorkommt: Medikamente, die vor 70 Jahren entdeckt wurden, werden heute noch unverändert eingesetzt!

Nachdem *MacKenzie* et al. [29] und kurz danach *Kennedy* [30] den strumigenen Effekt von Thiourea-Derivaten erkannt und beschrieben hatten, testete der Endokrinologe *Edward B. Astwood* (1909–1976), dessen Hauptinteressensgebiet eigentlich die reproduktive Endokrinologie war, in Boston Hunderte von verwandten Substanzen an Ratten und am Menschen [31]. Am vielversprechendsten schienen ihm Thiourea und Thiouracil [32]. Letztlich zeigten seine Erfahrungen, dass Propylthiouracil die geringste Nebenwirkungsrate beim Menschen hatte, weshalb es in den USA bis vor wenigen Jahren das am häufigsten eingesetzte Medikament zur Behandlung der Hyperthyreose war. Als Ironie des Schicksals kann man in diesem Zusammenhang die jüngste Verteufelung von Propylthiouracil wegen seiner hepatotoxischen Wirkung vor allem bei Kindern empfinden [33].

Heute – 70 Jahre später – sind die damals beschriebenen Thyreostatika jedenfalls in der medikamentösen Therapie der Hyperthyreose trotz ihrer manchmal gefährlichen Nebenwirkungen noch immer unersetzbar.

Radiojod

Die spannende Geschichte der Radiojodtherapie der Hyperthyreose wurde von dem medizinhistorisch interessierten Endokrinologen *Clark Sawin* gemeinsam mit dem Nuklearmediziner *David Becker* sehr gut und unterhaltsam mit Insiderstories beschrieben [34]. Der folgende Absatz gibt eine kurze Zusammenfassung:

Über den Jod-Stoffwechsel war bis in die 1930er-Jahre wenig bekannt. Der ungarisch-stämmige Nobelpreisträger für Chemie des Jahres 1943, *George de Hevesy* (1885–1966), hatte 1923 die Idee, einen Marker beziehungsweise eine radioaktive Tracer-Substanz zur Darstellung biologischer Funktionen zu verwenden [35]. *Saul Hertz* (1905–1950) und sein Chef *Howard Means* vom Massachusetts General Hospital in Boston, dessen Standardlehrbuch über die Schilddrüse bereits eingangs erwähnt wurde, begannen 1936 mit dem kurzlebigen 128-Jod-Isotop (Halbwertszeit 25 Minuten), das die Physiker *Robley Evans* und *Arthur Roberts* für sie erzeugt hatten, die Physiologie des Jodstoffwechsels mit der von *Hevesy* beschriebenen Indikatormethode an Kaninchen zu studieren [36]. 1939 gelang es *Joseph Hamilton* (1907–1957) und *Mayo Soley* aus Berkeley, Kalifornien, Isotope von Jod herzustellen, die eine längere Halbwertszeit hatten (zum Beispiel 130-Jod mit 12 Stunden Halbwertszeit, oder 131-Jod mit 8 Tagen Halbwertszeit). Sie waren in der Folge die ersten, die radioaktives Jod zum Studium der Physiologie von Jod beim Menschen einsetzen konnten [37]. Der Mediziner *Hamilton*, der sich mit Leib und Seele der Nuklearmedizin widmete, starb mit 49 Jahren an strahleninduzierter Leukämie. *Soley* verübte in noch jüngerem Alter, nämlich mit nur 42 Jahren, Suizid, wahrscheinlich als Folge eines Burn-out, wie man heute sagen würde.

Sowohl die Bostoner Gruppe als auch die Gruppe in Berkeley hatte sich zum Ziel gesetzt, die Hyperthyreose mit radioaktivem Jod zu behandeln. *Hertz* und *Roberts* waren dann auch tatsächlich die ersten, die am 31.03.1941 die Radiojodtherapie einsetzten. *Hamilton* und *Lawrence* wagten dies erst ein halbes Jahr später, am 12.10.1941. Beide stellten vorläufige Daten ihrer Therapie der Hyperthyreose bei einem Kongress in Atlantic City 1942 vor. Bedingt durch die Wirren des 2. Weltkriegs kam *Hertz* allerdings erst 1946 dazu, seine Erfahrungen, die er bis zu diesem Zeitpunkt schon an einer Reihe von Patienten gemacht hatte, *in extenso* zu publizieren [38]. *Daniels* berichtete kürzlich über den Verlauf einer heute noch lebenden Patientin, die als Kind 1941 mit Radiojod am Massachusetts General Hospital behandelt worden war [39]. *Hamilton* und sein Physiker *Lawrence* waren zu skeptisch, um ihre Erfahrungen zu publizieren. Im selben Jahr noch wurde allerdings bereits der erste Einsatz der Radiojodtherapie bei einer Patientin mit Knochenmetastasen eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms vom Nuklearmediziner *Samuel M. Seidlin* (1895–1955) und seinen Mitarbeitern aus New York im Dezemberheft des *JAMA* berichtet [40].

50 Jahre nach dieser Publikation und weltweit millionenfachem Einsatz der Radiojodtherapie der Hyperthyreose und auch des Schilddrüsenkarzinoms konnte von *Nancy Carrascos* Gruppe an der Yale-Universität die Klonierung und Charakterisierung des Na-Jodid-Symporters (der das Jod gegen Konzentrationsgefälle in die Schilddrüsenzelle aufnehmen hilft) bekannt gemacht werden [41]. Erst damit war der Mechanismus der Wirksamkeit der Radiojodtherapie restlos geklärt.

Kropfchirurgie und Behandlung des Myxödems

Albucasis (arabisch: Abu l-Qasim Chalaf ibn al-Abbas az-Zahrawi, 936–1013), ein arabischer Arzt aus Andalusien, beschreibt in dem Chirurgiekapitel seines 30-bändigen (!) Werkes wahrscheinlich als erster die operative Entfernung der Schilddrüse [42]. Besser für uns verständlich und vor allem leichter zugänglich ist die Literatur ab dem 19. Jahrhundert.

Nicht ganz gerechterweise ordnet man heute die „Kropfexstirpation“ dem Schweizer *Theodor Kocher* (1841–1917) aus Bern zu. Tatsächlich weist dieser selbst darauf hin [43], dass sein Zeitgenosse *Theodor Billroth* (1829–1894) in Wien noch mehr Erfahrung und auch eine bessere Erfolgsrate als er (Mortalitätsrate *Billroths* 8 % im Vergleich zu *Kochers* 13 %) bei

Tabelle 3: Geschichte der Erforschung der Thyreoitiden

Jahr	Erstbeschreibung von	Autoren
1895	Thyroiditis acuta (de Quervain)	Mygind
1896	Invasive sklerosierende Thyroiditis	Riedel
1904	Pathologie der „nichteitrigen Thyroiditis"	De Quervain
1912	Chronische lymphozytäre Thyroditis	Hashimoto
1956	Nachweis von Thyreoglobulin- (Tg-) Auto-Antikörpern bei mit Schilddrüsenextrakt immunisierten Kaninchen	Rose & Witebsky
1956	Nachweis von Tg-Auto-Antikörpern im Serum von Patienten mit chronischer lymphozytärer Thyroiditis	Campbell, Doniach, Hudson, Roitt

der Durchführung dieser Operation hatte [44]. Weltweit waren offensichtlich beide auf dem Gebiet der Kropfchirurgie führend.

Theodor Kocher erhielt 1909 den Nobelpreis für Medizin für „Arbeiten über Physiologie, Pathologie und Chirurgie der Schilddrüse". Vor allem seine Erkenntnisse und Beschreibung der Klinik der Hypothyreose nach Entfernung der Schilddrüse wurden allgemein anerkannt. Bis dahin war die physiologische Bedeutung der Schilddrüse unklar beziehungsweise sehr umstritten. Viele hielten sie für unbedeutend. Noch 1875 schrieb der deutsche Chirurg *Lücke*: *„[Ü]ber die physiologische Bedeutung der Schilddrüse sind wir bis zur Stunde völlig im Unklaren!"* [7]. *Viktor Horsley* (1857–1916), ein britischer Physiologe und Neurologe, der später als Neurochirurg (!) berühmt wurde, schlug ziemlich zeitgleich mit *Kocher* aufgrund seiner Ergebnisse von Thyroidektomien an Hunden vor, dass die Schilddrüse eine hormonproduzierende, für den Stoffwechsel essenzielle Drüse sei [45]. *Horsleys* stärkstes Argument gegenüber seinen Gegnern war es, diese Thyroidektomien korrekt – mit kompletter Entfernung des ganzen Organs – gemacht zu haben. In der Diskussion über die Bedeutung der Schilddrüse weist er die Autoren, denen die Entfernung der Schilddrüse ohne Konsequenz schien, immer wieder darauf hin, dass er bezweifle, ob sie die Schilddrüse korrekt entfernt hätten [46].

Nachdem sich also die Erkenntnis durchgesetzt hatte, dass das Fehlen einer Schilddrüse im Extremfall zu kretinoiden Veränderungen führt, ergab sich die Frage der Therapie. *Kocher* und sein Sohn *Albert*, der ebenfalls Chirurg war, sahen die Transplantation von entweder tierischem oder humanem Schilddrüsengewebe als Lösung an [47]. Die Beschreibung der Operationstechnik (das Schilddrüsengewebe wurde in das tibiale Knochenmark eingesetzt!) ist eindrucksvoll und kann nur empfohlen werden. *Bettencourt* und *Serrano* waren 1890 die ersten, die die erfolgreiche Behandlung eines Myxödems mit subkutan verabreichtem Schilddrüsenextrakt aus der Schilddrüse eines Schafs berichteten. Die Beschreibung ist auf Französisch, da der Fall vor der französischen Akademie zur Förderung der Wissenschaft in Limoges präsentiert wurde [48]. In der englischsprachigen Literatur wird immer *G. R. Murray* dafür zitiert, dessen Publikation in Wahrheit ein Jahr später erschienen war [49]. Das entspricht dem Trend der Zeit, heute nur englische Literatur wahrzunehmen. *Murray* hat allerdings ein besonderes Verdienst, da er seine Patientin 30 Jahre lang betreute und ihren langjährigen Verlauf nach so langer Behandlung in einer zweiten Arbeit zu dem Thema beschrieb [50].

Thyroiditis

Es ist ein seltsames Phänomen in der Geschichte der Erforschung von Schilddrüsenentzündungen (Tab. 3), dass die heute am häufigsten vorkommende Art, die chronische Autoimmunthyroiditis, später als die im Vergleich selteneren Formen beschrieben und erforscht wurde.

Mygind beschrieb bereits 1895 die subakute (heute: „de Quervain"sche) Thyroiditis anhand von 18 Fällen mit „Thyreoiditis acuta simplex", wie er sie nannte [51]. Der Schweizer praktische Arzt *Fritz de Quervain* (1868–1940) beschrieb die Histopathologie dieser Erkrankung, die aus unbekannten Gründen nach ihm benannt wurde, erst 1904 [52]. *Bernhard Riedel* aus Jena veröffentlichte 1896 die mit seinem Namen verbundene und bei uns sehr seltene, invasiv sklerosierende Thyroiditis [53].

Erst 1912 beschrieb *Hakaru Hashimoto* (1881–1935), ein junger Arzt aus Japan, die heute am häufigsten vorkommende Thyroiditis, die chronische lymphozytäre Autoimmunthyroiditis. *Hashimoto* berichtete über 4 Frauen, die eine Struma mit lymphozytärer Infiltration, parenchymaler Atrophie und Fibrose hatten. Eine davon war auch hypothyreot und wurde mit Schilddrüsenextrakt behandelt. Ganz wichtig war ihm, die Histologie von der damals viel bekannteren Riedel'schen Thyroiditis und auch von der des Morbus Basedow abzugrenzen. Als Reverenz für die zu dieser Zeit weltweit den Ton angebende deutsche und österreichische Medizin veröffentlichte er seine Beobachtungen in einer deutschsprachigen Zeitschrift, nämlich dem *Archiv für Klinische Chirurgie* [54]. Dies geschah in der Hoffnung, damit größere Anerkennung zu finden, die ihm allerdings zu Lebzeiten verwehrt blieb. Interessanterweise blieb diese bahnbrechende Arbeit *Hashimotos* einzige bedeutende Publikation auf dem Gebiet der Schilddrüse. Nach einem Aufenthalt in Göttingen zur Vertiefung seiner Studien über die Struma lymphomatosa musste er wegen des Ausbruchs des 1. Weltkriegs nach Japan zurückkehren. Dort arbeitete er als niedergelassener Arzt in der Praxis seiner Familie und verstarb relativ jung an Typhus, womit ihn einer seiner Patienten angesteckt hatte [55].

Die entscheidende Beobachtung zur Aufklärung der Pathogenese dieser lange Zeit als selten aufgefassten Thyroiditis haben *Noel Rose* und *Ernst Witebsky* (1901–1969) in Buffalo, USA, gemacht: Sie konnten zeigen, dass Kaninchen, die mit homologisiertem Schilddrüsenextrakt immunisiert worden waren, Auto-Antikörper gegen Thyreoglobulin entwickelten und dass ihre Schilddrüsen eine lymphozytäre Infiltration auf-

wiesen [56]. Im selben Jahr, nämlich 1956, gelang der Gruppe von *Deborah Doniach* (1912–2004) und *Ivan Roitt* am Middlesex Hospital in London der Nachweis von Autoantikörpern gegen Thyreoglobulin im menschlichen Serum von Patienten mit „lymphadenoiden" Strumen [57]. *Sawin* berichtet, dass *Rose* und *Witebsky* eigentlich schon vorher den Nachweis von Thyreoglobulin-Autoantikörpern beim Menschen zur Publikation eingereicht hatten [58]. Die Arbeit wurde damals aber vom Editor wegen Unglaubwürdigkeit abgelehnt und konnte erst ein Jahr später publiziert werden, womit die Autoren in Bezug auf das Primat der Erstbeschreibung beim Menschen das Nachsehen hatten.

Vor allem *Deborah Doniach* setzte sich dafür ein, dass die chronische lymphozytäre Autoimmunthyroiditis mit dem Namen ihres Erstbeschreibers, *Hashimoto*, verbunden wird. Aus Anlass des 90-jährigen und noch mehr des 100-jährigen Jubiläums der Publikation von *Dr. Hakaru Hashimoto* gab es zahlreiche Gedenkveranstaltungen, die sich auch in entsprechenden medizinhistorischen Publikationen niederschlugen und die ihm wenigstens posthum endlich seine lange verdiente Anerkennung verschafften [58–60]. Nicht zuletzt gebührt ihm diese Ehre auch deshalb, weil die von ihm beschriebene Form der Thyroiditis heute weltweit die häufigste Ursache für eine genuine Unterfunktion der Schilddrüse ist.

Schilddrüsenhormone

Thyroxin

1915 gelang es *Edward Kendall* (1886–1972) von der Mayo-Klinik in Rochester, Minnesota, USA, das Schilddrüsenhormon Thyroxin aus bovinen Schilddrüsen zu isolieren [61]. Obwohl er die chemische Struktur der von ihm Thyroxin benannten Substanz falsch beschrieb, behandelte er damit erfolgreich junge Patienten mit myxödembedingtem Kretinismus, was er anhand von Photographien in der Publikation auch eindrucksvoll dokumentiert. *Kendall* erhielt 1950 den Nobelpreis für Medizin, allerdings nicht für die Entdeckung des Thyroxins, sondern für seine Arbeiten auf dem Gebiet der Hormone der Nebennierenrinde.

Die korrekte Strukturaufklärung und Synthese von Thyroxin hat man dem Chemiker *Sir Charles Harington* (1897–1972), einem gebürtigen Waliser und später jahrzehntelangem Direktor des britischen „National Institute for Medical Research" in London, zu verdanken [62, 63]. Mit dem von *Harington* synthetisierten Thyroxin wurden von *D. Murray Lyon* in Edinburgh erfolgreich 2 hypothyreote Patientinnen behandelt, was *Harington* auch als Anhang in seine Publikation inkludierte [64]. Die Dosierung erfolgte heroisch: In Einzeldosen von 4–5 mg [sic!] i.v.! Als Nebenwirkung wurden daher – nicht überraschend – von den Patientinnen unangenehme Palpitationen angegeben.

3,5,3′-Trijodthyronin (T3)

1950 kam der junge Mediziner *Jack Gross* (1921–1994) aus Kanada im Rahmen eines Merck Postdoctoral Fellowship in das Labor der Biochemikerin *Rosalind Pitt-Rivers* (1907–1990) am National Institute for Medical Research, dessen Direktor zu dieser Zeit *Sir Charles Harington* war. *Harington*, der Mentor von *Pitt-Rivers*, war wissenschaftlich vor allem an der Sekretion der Schilddrüse interessiert. Von 1928–1953 wurde er deshalb sogar 6× – allerdings erfolglos – für seine diesbezüglichen Verdienste für den Nobelpreis vorgeschlagen! Kein Wunder also, dass sich in diesem Labor eine für die Erforschung der Schilddrüsenhormone sehr fruchtbare Zusammenarbeit entwickeln konnte: Bereits 1952 publizierten *Gross* und *Pitt-Rivers* den Nachweis von T3 im menschlichen Plasma und meinten, dass die Umwandlung von Thyroxin zu T3 ein wichtiger Schritt zur optimalen Wirkung der Schilddrüsenhormone sei [65]. Die Arbeit erschien in *The Lancet* in der Ausgabe vom 1. März 1952. Ein paar Tage vorher (nämlich in der Ausgabe vom 25.02.1952) war in den *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences* in Paris eine Publikation der Franzosen *Roche, Lissitzky* und *Michel* auf Französisch erschienen, die mit anderen Methoden ebenfalls die Existenz von T3 nachwiesen [66]. Somit gebührt eigentlich dieser Gruppe das Primat, als erste T3 nachgewiesen zu haben. Ein Umstand, der von der medizinischen Öffentlichkeit oft nicht wahrgenommen wird, da – wie bereits angedeutet – nichtenglischsprachige Literatur heute nur selten gelesen wird. Die 1965 gegründete European Thyroid Association trug dem Verdienst von *Roche* und seiner Gruppe aber Rechnung, indem sie *Jean Roche* zum Gründungspräsidenten und *Rosalind Pitt-Rivers* zu seiner Nachfolgerin wählte. *Jack Gross* wurde im folgenden Jahr auch Präsident und gemeinsam mit *Pitt-Rivers* erstes Ehrenmitglied dieser Gesellschaft. *Pitt-Rivers* wurde in Anerkennung ihrer Leistung zum „Fellow of the Royal Society" – Großbritanniens wissenschaftlicher Institution mit dem höchsten Prestige – gewählt.

Pitt-Rivers war überzeugt, dass T3 auch außerhalb der Schilddrüse durch Dejodierung von Thyroxin in nichtthyreoidalen Organen entsteht. Sie meinte, dafür durch Daten, die sie im Rahmen eines 1954 in Boston am Massachusetts General Hospital bei *John Stanbury* verbrachten Sabbaticals erhoben hatte, den Beweis erbracht zu haben [67]. Das Verdienst für den Nachweis der extrathyroidalen Konversion von Thyroxin zu T3 wird aber *Lewis Braverman* aus Boston zugeschrieben, der 1970 – also 15 Jahre später – mit besseren Methoden *Pitt-Rivers'* Hypothese bestätigen konnte [68].

Entwicklung der aktuellen Labordiagnostik der Erkrankungen der Schilddrüse

Abschließend sei noch auf die mit dem Nobelpreis 1977 geehrte Entwicklung des Radioimmunoassays durch *Rosalyn*

Tabelle 4: Entwicklung von Radioimmunassays für die Diagnostik von Erkrankungen der Schilddrüse.

Jahr der Publikation	Hormon	Erstautor	Referenz
1965	Thyrotropin (TSH)	Utiger RD	[70]
1965	Freies Thyroxin	Ingbar SH	[71]
1968	Calcitonin	Deftos L	[72]
1971	3,5,3′-Trijodthyronin	Chopra I	[73]
1973	Thyreoglobulin	Van Herle AJ	[74]

Yalow (1921–2011) und den früh verstorbenen *Solomon Berson* (1918–1972) aus New York hingewiesen [69]. Durch diese und daraus weiter entwickelte Methoden ist die moderne endokrinologische Diagnostik erst ermöglicht worden. Für die Schilddrüse bedeutet dies, dass alle Hormone des Schilddrüsen-Hypophysen-Regelkreises sowie die Tumormarker Thyreoglobulin und Calcitonin exakt messbar geworden sind (Tab. 4).

Der vorliegende historische Überblick über die Erlangung des Verständnisses der Bedeutung der Schilddrüse und ihrer Erkrankungen zeigt, wie sprunghaft die Entwicklung der Medizin insgesamt ist. War bis zum 19. Jahrhundert die Rolle der Schilddrüse für den Stoffwechsel noch völlig unbekannt, so wurden im 20. Jahrhundert eigentlich die meisten wesentlichen Fragen geklärt. Dies anhand der Publikationen nachzuverfolgen ist eine spannende Aufgabe, der ich mich mit Freuden gestellt habe.

Danksagung

Herr Univ.-Prof. Dr. Alois Gessl von der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel der Universitätsklinik für Innere Medizin III der Medizinischen Universität Wien hat mich dazu gebracht, mich mit dem Thema zu beschäftigen. Ihm sei für die zahlreichen, sehr hilfreichen Hinweise und Anregungen gedankt.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, keinen Interessenkonflikt im Zusammenhang mit der vorliegenden Publikation zu haben.

Literatur:

1. Eber O. Zur Entwicklung der Jodsalzprophylaxe in Österreich. (Editorial). Wien Klin Wochenschr 1998; 110: 733–7.

2. www.schilddruesenguide.de [gesehen Juli 2013].

3. Means JH. The thyroid and its diseases. 2nd ed. JB Lippincott Comp., Philadelphia-London-Montreal, 1948.

4. Guardini RA (Hrsg). Michelangelo Gedichte und Briefe. Project Gutenberg, 2005. http://www.gutenberg.org/ebooks/15813

5. Schmidtmüller JA. Über die Ausführungsgänge der Schilddrüsen. 1803. Landshut bei J. Attenkoler, Buchhändler. http://books.google.at/books?id=lCA_AAAAcAAJ&printsec=frontcover&hl=de&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false [gesehen 16.10.2013].

6. Rolleston HD. The endocrine glands in health and disease. Oxford University Press, London, 1936.

7. Coindet JF. Découverte d'un nouveau remède contre le goitre. Annales de Chimie et Physique 1820; 15: 49–59.

8. Baumann E. Über das normale Vorkommen von Jod im Thierkörper. Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem 1895; 21: 319.

9. Baumann E. Über das Thyrojodin. Münch Med Wochenschr 1896; 43: 309.

10. Baumann E, Goldmann EE. Ist das Jodothyrin (Thyrojodin) der lebenswichtige Bestandtheil der Schilddrüse? Verlag Lehmann, 1896. http://books.google.at/books/about/Ist_das_Jodothyrin_Thyrojodin_der_lebens.html?id=zgY_cgAACAAJ&redir_esc=y

11. Gley E, Bourcet P. Présence de l'iode dans le sang. CR Acad Sci (Paris) 1900; 130: 1721.

12. Wagner-Jauregg J. Über den Kretinismus. Monatsschr Gesundheitspflege 1898; 16 (3).

13. Zuckerkandl B.: Österreich intim. Erinnerungen 1892–1942. Amalthea, Wien, 2013.

14. Wagner-Jauregg J. Kropfprophylaxe durch Vollsalz. Wien Klin Wochenschr 1925; 38: 1377–80.

15. Weissel M. Legal augmentation of iodine content in table salt from 10 to 20 mg KI/kg: documented effects a decade later. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2003; 111: 187–90.

16. Plummer HS, Boothby WM. The value of iodin in exophthalmic goiter. Collected papers of the Mayo Clinic & the Mayo Foundation 1923: XV.

17. Parry CH. Collections from the unpublished medical writings. Underwood, London, 1825.

18. Graves RJ. Clinical lectures: lecture XII. Delivered at the Meath Hospital during the session of 1834–35. Medical Classics 1940; 5: 25.

19. Basedow CA. Exophthalmos durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. Wochenschr Ges Heilkunde 1840; 13: 197–228.

20. Magnus-Levy A. Über den respiratorischen Gaswechsel unter dem Einfluss der Thyreoidea sowie unter verschiedenen pathologischen Zuständen. Berl Klin Wochenschr 1895; 32: 650.

21. Adams DD, Purves H. Abnormal responses in the assay of thyrotropin. Proceedings of Otago Medical School 1956; 34: 11–2.

22. Kriss JP, Plashkov V, Chien JR. Isolation and identification of the long-acting thyroid stimulator and its relation to hyperthyroidism and circumscribed myxedema. J Clin Endocrinol Metab 1964; 24: 1005–28.

23. McKenzie JM, Williamson A. Experience with the bio-assay of the long-acting thyroid stimulator. J Clin Endocrinol Metab 1966; 26: 518–26.

24. McKenzie JM. Humoral factors in the pathogenesis of Graves' disease. Physiol Rev 1968; 48: 1005–28.

25. Smith BR, Hall R. Thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease. Lancet 1974; 2: 427–31.

26. Mehdi SQ, Nussey SS. A radio-ligand receptor assay for the long-acting thyroid stimulator. Inhibition by the long-acting thyroid stimulator of the binding of radioiodinated thyroid-stimulating hormone to human thyroid membranes. Biochem J 1975; 145: 105–11.

27. Smith BR, Hall R. Binding of thyroid stimulators to thyroid membranes. FEBS Letter 1974; 42: 301–4.

28. Parmentier M, Libert F, Maenhaut C, et al. Molecular cloning of the thyrotropin receptor. Science 1989; 246: 1620–5.

29. MacKenzie JB, MacKenzie CG, McCollum EV. Effect of sulfanilylguanine on the thyroid of the rat. Science 1941; 94: 518–9.

30. Kennedy TH. Thioureas as goitrogenic substances. Nature 1942; 150: 223–34.

31. Astwood EB. The chemical nature of compounds which inhibit the function of the thyroid gland. J Pharmacol Exp Ther 1943; 78: 79.

32. Astwood EB. Treatment of hyperthyroidism with thiourea and thiouracil. JAMA 1943; 122: 78–81.

33. Rivkees SA, Mattison DR. Propylthiouracil (PTU) hepatoxicity in children and recommendations for discontinuation of use. Int J Pediatr Endocrinol 2009: 2009: 132041.

34. Sawin CT, Becker DV. Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: the early history. Thyroid 1997; 7: 163–76.

35. Hevesy G. The absorption and translocation of lead by plants. A contribution to the application of the method of radioactive indicators in the investigation of the change of substance in plants. Biochem J 1923; 17: 439.

36. Hertz S, Roberts A, Evans RD. Radioactive iodine as an indicator in the study of thyroid physiology. Proc Soc Exper Biol Med 1938; 38: 510.

37. Hamilton JG, Soley MH. Studies in iodine metabolism of the thyroid gland by the use of radio-iodine in normal subjects and in patients with various types of goiter. Am J Physiol 1940; 131: 135.

38. Hertz S, Roberts A. Radioactive iodine in the study of thyroid physiology VII. The use of radioactive iodine therapy in hyperthyroidism. JAMA 1946; 131: 81–5.

39. Daniels GH. Radioactive iodine: a slice of history. Thyroid 2013; 23: 253–8.

40. Seidlin SM, Marinelli LD, Oshry E. Radioactive iodine therapy; effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. J Am Med Assoc 1946; 132: 838–47.

41. Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. Nature 1996; 379: 458–60.

42. Wegbereiter der modernen Medizin. Erwachet 2012; 9. http://www.jw.org/de/publikationen/zeitschriften/g201209/wegbereiter-der-modernen-medizin/ [gesehen 16.10.2013].

43. Kocher T. Über Kropfexstirpation und ihre Folgen. Arch Klin Chir 1883; 39: 254–335.

44. Wolfer (Wölfler?) A. Die Kropfexstirpation an Hofrat Billroth's Klinik von 1877–1881. Wien Med Wochenschr 1882; 32: 5.

45. Horsley V. On the function of the thyroid gland. Proceedings of the Royal Society of London (1854–1905) 1884; 38: 5–7.

46. Horsley V. Remarks on the function of the thyroid gland: A critical and historical review. Br Med J 1892; 1: 215–9.

47. Kocher A. The treatment of hypothyroidism by thyroid transplantation. Br Med J 1923; 2: 560–1

48. Bettencourt R, Serrano JA. Un cas de myxœdème (cachexie pachydermique) traité par la greffe hypodermique du corps thyroïde d'un mouton. Compte rendu de la 19eme session de l'Association française pour l'avancement des sciences. Limoges, 1890.

49. Murray GR. Note on the treatment of myxoedema by hypodermic injections of an extract of the thyroid gland of a sheep. Br Med J 1891: 796–7.

50. Murray GR. The life history of the first case of myxoedema treated by thyroid extract. Br Med J 1920; i: 359–60.

51. Mygind H. Thyroiditis acuta simplex. J Laryngol 1895; 91: 181–93.

52. De Quervain F. Die akute nicht eitrige Thyreoiditis. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie 1904; (Suppl 1): 165.

53. Riedel B. Zu Tumoren führende Entzündung der Schilddrüse. Verh Dtsch Ges Chir 1896; 25: 101–5.

54. Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). Arch Klin Chir 1912; 97: 219–48.

55. Hashimoto K. My father and his teachers. Endocr J 2002; 49: 393–7.

56. Rose NR, Witebsky E. Studies in organ specificity. V. Changes in the thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts. J Immunol 1956; 76: 417–27.

57. Campbell PN, Doniach D, Hudson RV, et al. Autoantibodies in Hashimoto's disease (lymphadeonoid goitre). Lancet 1956; 271: 820–1.

58. Sawin CT. The heritage of Dr. Hakaru Hashimoto (1881–1934). Endocr J 2002; 49: 399–403.

59. Weetman A. A hundred years of Hashimoto's thyroiditis. Thyroid 2013; 23: 135–6.

60. Duntas LH, Hiromatsu Y, Amino N. Centennial of the description of Hashimoto's thyroiditis: two thought-provoking events. Thyroid 2013; 23: 643–5.

61. Kendall EC. The isolation in crystalline form of the compound containing iodin which occurs in the thyroid. Its chemical nature and physiologic activity. JAMA 1915; 64: 2042.

62. Harington CR. Chemistry of thyroxine. II. Constitution and synthesis of desiodo-thyroxine. Biochem J 1926; 20: 300.

63. Harington CR, Barger G. III. Constitution and synthesis of thyroxine. Biochem J 1927; 21: 169–81.

64. Lyon DM. Note on the physiological test of synthetic thyroxine. Biochem J 1927; 21: 181–3.

65. Gross J, Pitt-Rivers R. The identification of 3,5,3'-L-triiodothyronine in human plasma. Lancet 1952; i : 439–41.

66. Roche J, Lissitzky S, Michel R. Sur la triiothyronine, produit intermédiaire de la transformation de la diiodothyronine en thyroxine. C R Acad Sci (Paris) 1952; 234: 997–8.

67. Pitt-Rivers R, Stanbury JB, Rapp B. Conversion of thyroxin to 3,5,3'triiodothyronine in vivo. J Clin Endocrinol 1955; 15: 616–20.

68. Braverman LE, Ingbar SH, Sterling K. Conversion of thyroxine to triiodothyronine in athyreotic human subjects. J Clin Invest 1970; 49: 855–64.

69. Yalow RS, Berson SA. Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. Nature 1959; 184 (Suppl 21): 1648–9.

70. Utiger RD. Radioimmunoassay of human plasma thyrotropin. J Clin Invest 1965; 44: 1277–86.

71. Ingbar SH, Braverman LE, Dawber NA, et al. A new method for measuring the free thyroid hormone in human serum and an analysis of the factors that influence its concentration. J Clin Invest 1965; 44: 1679–89.

72. Deftos LJ, Lee MR, Potts JT Jr. A radioimmunoassay for thyrocalcitonin. Proc Natl Acad Sci USA 1968; 60: 293–9.

73. Chopra IJ, Solomon DH, Beall GN. Radioimmunassay for measurement of triiodothyronine in human serum. J Clin Invest 1971; 50: 2033–41.

74. Van Herle AJ, Uller RP, Matthews NL, et al. Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum. J Clin Invest 1973; 52: 1320–7.

Univ.-Prof. Dr. med. Michael Weissel



Geboren 1946. 1964–1970 Studium der Medizin in Wien, danach bis 1973 am Univ.-Institut für Pharmakologie in Wien. 1973–1991 an der 2. Medizinischen Universitätsklinik. 1988 Verleihung des Titels Ao. Universitätsprofessor. Ab 1991 bis zur Pensionierung 2011 an der Klinik für Innere Medizin III der Medizinischen Universität Wien. 1996–2000 Stellvertreter des Vorstands dieser Klinik. Zusatzfacharzt (zum FA für Innere Medizin) für Endokrinologie und Stoffwechsel seit 1994. Mitglied der Jury des Billroth-Preises der Ärztekammer für Wien und des Forschungsförderungspreises der Erste Bank (Vorsitz von 1999–2011); 1994 Organisation der Jahrestagung der „European Thyroid Association" in Wien. Mitglied des Vorstandes der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel (2009–2010 Präsident, 2011–2015 Leiter der Sektion Schilddrüse).

Update Refresher Kongress 2014

ALLGEMEINMEDIZIN Update Refresher 07. – 10. Mai 2014

INNERE MEDIZIN Update Refresher 06. – 10. Mai 2014

DIABETES Update Refresher 06. – 07. Mai 2014

RHEUMATOLOGIE Update Refresher 08. – 09. Mai 2014

EKG KURS Update Refresher 10. Mai 2014

Veranstaltungsort
Aula der Wissenschaften Wien

Information / Anmeldung
Tel.: 02252 263 263 10
Fax: 02252 263 263 40
info@fomf.at | www.fomf.at

ÖGIM Österreichische Gesellschaft für Innere Medizin

FORUM FÜR MEDIZINISCHE FORTBILDUNG

Der Schilddrüsenfall: Einleitung

G. Zettinig

Es ist eine große Ehre für mich, die neue Rubrik „Der Schilddrüsenfall“ im *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel* betreuen zu dürfen. Hier sollen in jeder Ausgabe Charakteristika der Bildgebung bei typischen Schilddrüsenerkrankungen vorgestellt werden.

Die Entwicklungen auf dem Gebiet der Sonographie haben in den vergangenen Jahren die diagnostischen Algorithmen bei Schilddrüsenerkrankungen entscheidend beeinflusst. Moderne Ultraschallgeräte können inzwischen periphere Nerven darstellen. Durch die oberflächliche Lage kann auch die Schilddrüse gut mit einem hochfrequenten Schallkopf untersucht werden: Die Parenchymstruktur gibt erste Hinweise auf eine Autoimmunerkrankung, oft lange bevor Antikörper im Blut nachweisbar sind, und sonographische Charakteristika nehmen eine Schlüsselrolle in der Dignitätsbeurteilung von Herdbefunden ein.

In Zukunft werden hier vor allem Ultraschallbilder einzelner Schilddrüsenerkrankungen vorgestellt und die typischen Befunde besprochen. Einzelne statische Bilder vermitteln oft nur ein eingeschränktes Bild. Ich freue mich daher, dass ergänzend auch kurze Videosequenzen auf dem Server des Verlags unter www.kup.at zur Ansicht bereitgestellt werden. Neben Sonographiebefunden soll in dieser Rubrik auch Platz für anderes Bild- und Videomaterial sein: Der Bogen reicht vom PET-CT über histologische Präparate bis zu Augenbefunden bei der endokrinen Orbitopathie.

Die ersten Folgen dieser neuen Rubrik werden von Mitgliedern der Österreichischen Schilddrüsengesellschaft gestaltet. Ich lade Sie aber schon jetzt alle herzlich ein, uns zukünftig umfangreich dokumentiertes Bild- und Videomaterial zum Thema Schilddrüse mit einer kurzen Textbeschreibung zukommen zu lassen.

In der heutigen Ausgabe wird eine Befundkonstellation vorgestellt, die jeder Untersucher sicher erkennen muss: Der Normalbefund.

Korrespondenzadresse:
Univ.-Doz. Dr. med. Georg Zettinig
Schilddrüsenpraxis Josefstadt
A-1080 Wien
Laudongasse 12/8
E-Mail: zettinig@schilddruesenpraxis.at



A 12018 Softlink

Sonographie der Schilddrüse: Der Normalbefund

G. Zettinig[1], W. Buchinger[2,3], M. Krebs[1,4], A. Gessl[4], H. Dobnig[5]

[1]Schilddrüsenpraxis Josefstadt, Wien; [2]Institut für Schilddrüsendiagnostik und Nuklearmedizin, Gleisdorf; [3]Schilddrüsenambulanz, Interne Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Graz-Eggenberg; [4]Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien; [5]Schilddrüsen | Endokrinologie | Osteoporose Institut Dobnig, Graz

Die Schilddrüsensonographie wird nach einem standardisierten Schema durchgeführt [1]: Der Schallkopf wird in der mittleren Halsregion zur ersten Orientierung aufgesetzt, dann erfolgt wenn notwendig eine Optimierung der Geräteeinstellung. Anschließend Untersuchung beider Schilddrüsenlappen im Querschnitt (Abb. 1–4), standardisiert von kranial nach kaudal; in der Folge Beurteilung des Isthmus (Abb. 5). Hier werden verschiedene Normalbefunde, dokumentiert von verschiedenen Untersuchern mit unterschiedlichen Sonographiegeräten vorgestellt.

Beim Längsschnitt wird der Schallkopf leicht schräg aufgesetzt: Er zeigt von kraniolateral nach mediokaudal. Durch langsames Kippen wird der gesamte Lappen untersucht. Immer systematisch vorgehen: zuerst rechter, dann linker Lappen.

Ein unauffälliger Schilddrüsenultraschallbefund ist Ausdruck einer unauffälligen Schilddrüsenmorphologie. Erst in Kombination mit einer regelrechten Schilddrüsenfunktion kann die Diagnose „morphologisch und funktionell unauffällige Schilddrüse“ gestellt werden.

Tabelle 1: Allgemeine Parameter

Volumen rechts, Volumen links (Abb. 6)
Lage und Formbesonderheiten (Abb. 7, 8)
Echostruktur des Parenchyms
Herdbefunde: Lokalisation, Größe, Echogenität, Begrenzung und Durchblutung
Beurteilung benachbarter Strukturen

Tabelle 2: Schilddrüsenvolumen – obere Normgrenze

Frauen: < 18 ml
Männer: < 25 ml

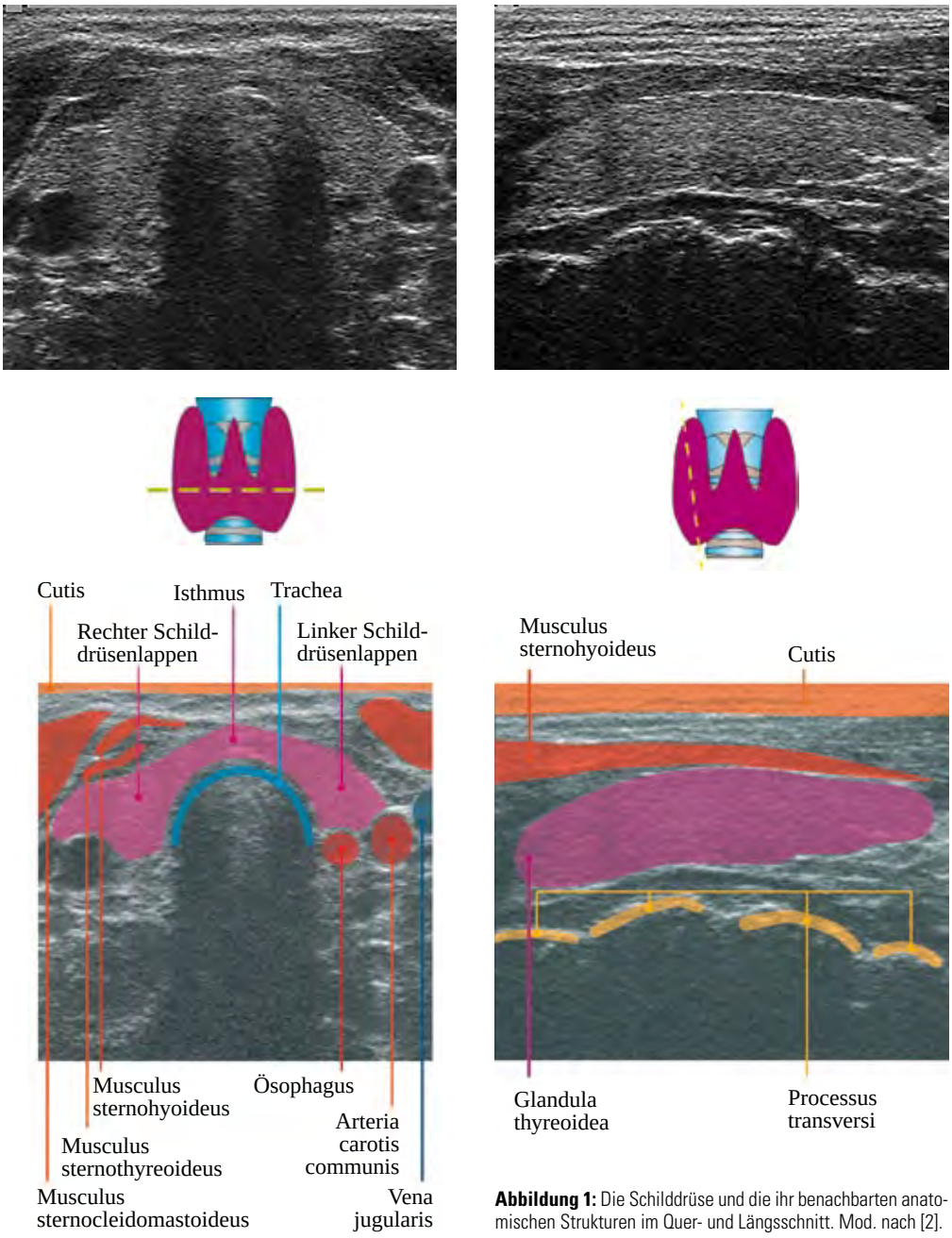


Abbildung 1: Die Schilddrüse und die ihr benachbarten anatomischen Strukturen im Quer- und Längsschnitt. Mod. nach [2].

Die in den Tabellen 1–3 aufgeführten Parameter fließen in den Befund ein.

Tabelle 3: Altersabhängige Normwerte des Schilddrüsenvolumens bei österreichischen Kindern. Aus [Zettinig G, Kresnik E, Lind P, et al. Schilddrüsenvolumina bei Kindern und Jugendlichen – erste Ergebnisse der österreichischen Thyromobil-2004-Studie. Nuklearmedizin 2005; 44: A6].

Alter (a)	Mittelwert (ml)	SD (ml)
6	2,0	0,7
7	2,4	1,1
8	3,0	1,3
9	3,1	1,1
10	3,8	1,9
11	4,3	1,6
12	5,0	1,9
13	6,9	2,9
14	7,5	2,5

Schilddrüsenvolumen bei Kindern: Die Normwerte österreichischer Kinder sind altersabhängig (n = 539, verschiedene österreichische Bundesländer [3]; Tab. 3).

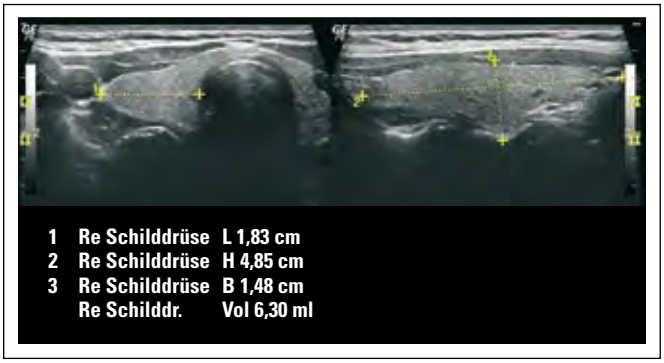


Abbildung 2: Rechter Lappen im Quer- und Längsschnitt mit Berechnung des Volumens.

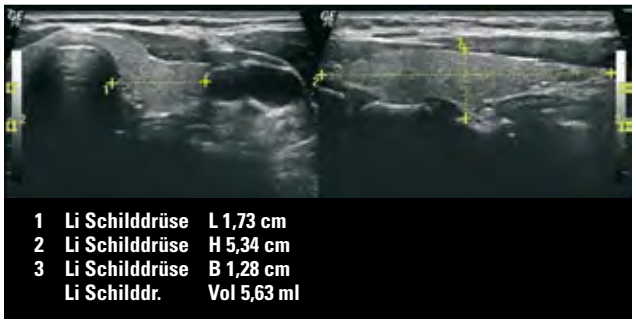


Abbildung 3: Linker Lappen im Quer- und Längsschnitt mit Berechnung des Volumens.

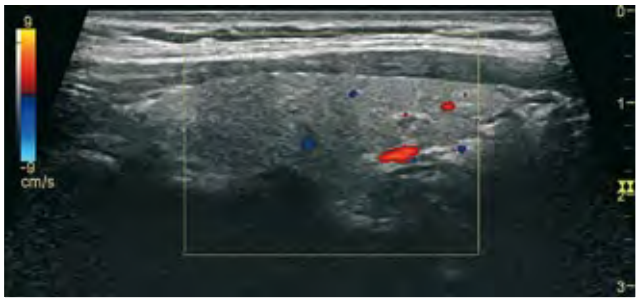


Abbildung 4: Der rechte Schilddrüsenlappen im Längsschnitt. Unauffällige Farb-Doppler-Sonographie.

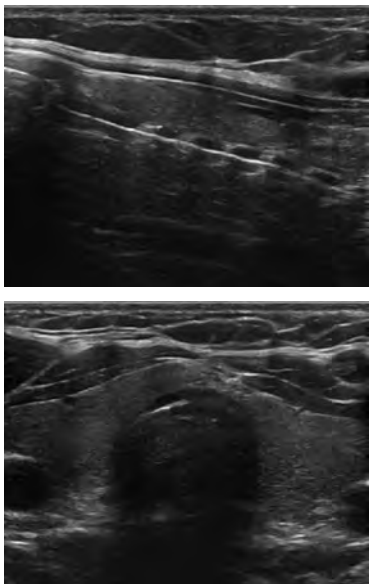


Abbildung 5: Darstellung des Isthmus im Querschnitt (rechts) und Längsschnitt (links).

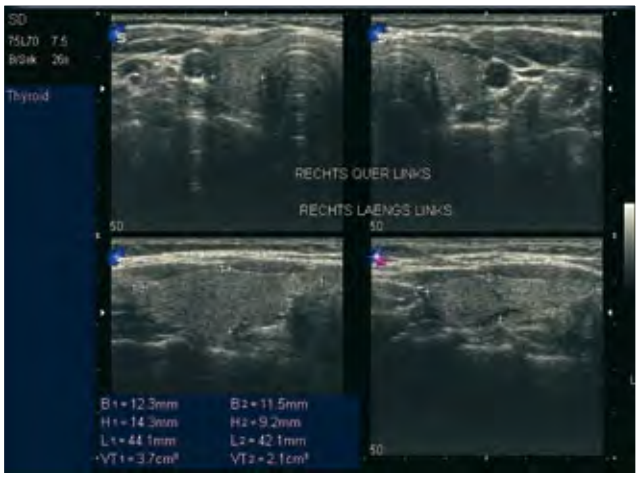


Abbildung 6: Volumetrie beim Normalbefund. Es können auch alle 4 Schnitte auf einem Ausdruck dargestellt werden.

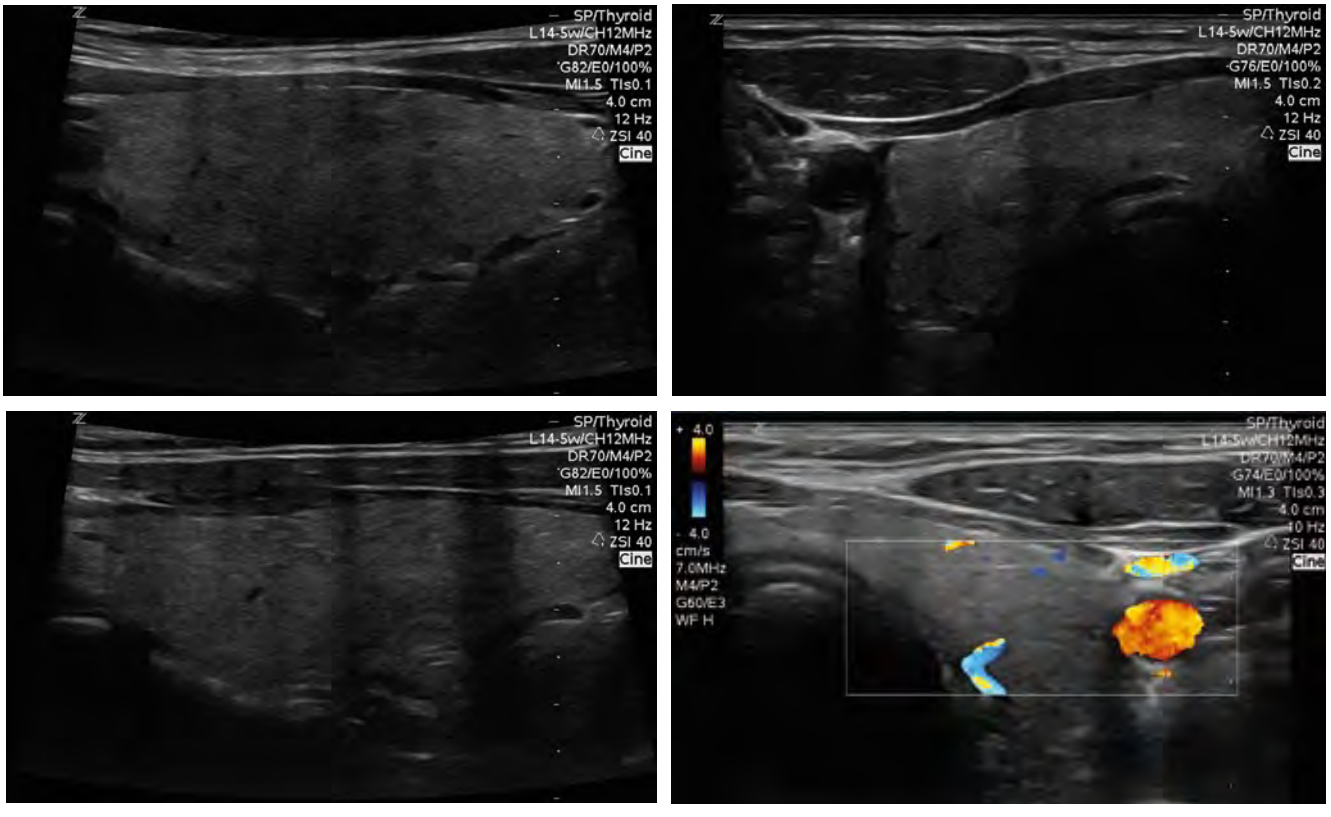
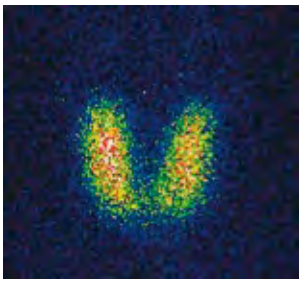


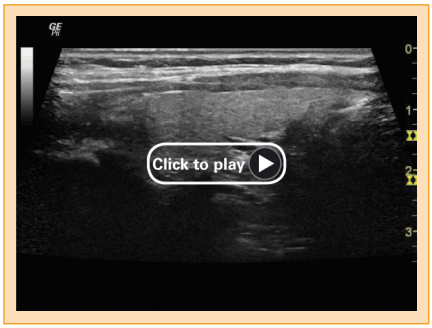
Abbildung 7: Hier handelt es sich um die Schilddrüse eines der Koautoren. Die diskreten degenerativen Veränderungen in beiden Lappen sind als altersentsprechend normal zu werten.



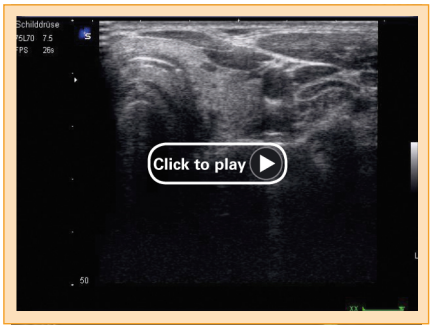
Video 1: Rechter Lappen im Querschnitt von kaudal nach kranial und wieder zurück.

Abbildung 8: Schilddrüsenszintigraphie mit Tc99m: Normalbefund.





Video 2: Rechter Lappen im Längschnitt von dorsal nach Ventral (beachte den Isthmus) und wieder zurück.



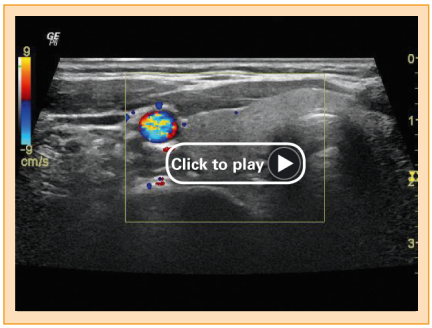
Video 5: Linker Lappen im Querschnitt.

Literatur:

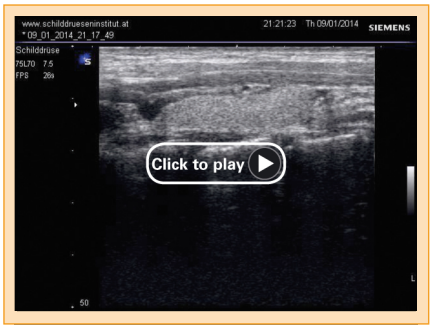
1. Zettinig G, Buchinger W, Gessl A. Schilddrüsen Ultraschall Kursbuch. facultas.wuv, Wien, 2013.

2. Zettinig G, Buchinger W. Schilddrüse kurz und bündig. 2. Aufl. Krause & Pachernegg, Gablitz, 2010.

3. Zettinig G, Kresnik E, Lind P, et al. Schilddrüsenvolumina bei Kindern und Jugendlichen – erste Ergebnisse der österreichischen Thyromobil-2004-Studie. 43. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin. Basel 27.–30.04.2005. Nuklearmedizin 2005; 44: A48.

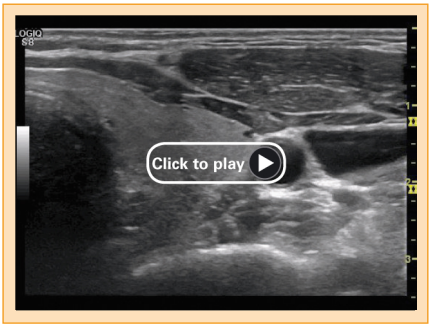


Video 3: Rechter Lappen im Querschnitt. Farbdoppler-Sonographie.

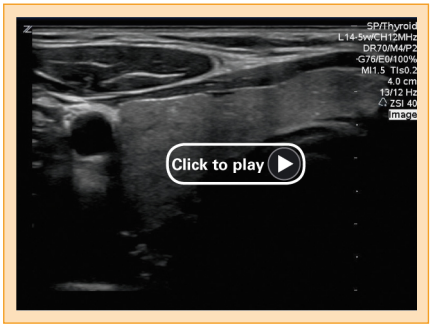


Video 6: Linker Lappen im Längsschnitt.

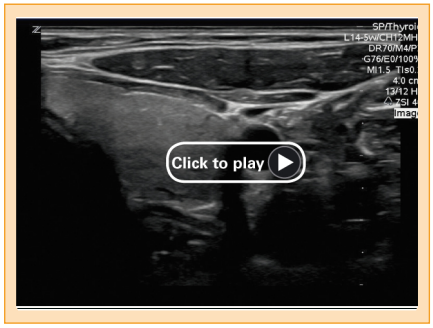
Korrespondenzadresse:
Univ.-Doz. Dr. med. Georg Zettinig
Schilddrüsenpraxis Josefstadt
A-1080 Wien
Laudongasse 12/8
E-Mail: zettinig@schilddruesenpraxis.at



Video 4: Die gesamte Schilddrüse wird systematisch in beiden Ebenen untersucht.



Video 7: Rechter Lappen Querschnitt, korrespondierend zu Abb. 7.



Video 8: Linker Lappen Querschnitt, korrespondierend zu Abb. 7.

Die entsprechenden Filme finden Sie mittels Eingabe von A12018 in ein Suchfeld auf www.kup.at

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das JOURNAL FÜR KLINISCHE ENDOKRINOLOGIE UND STOFFWECHSEL veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen der Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Nummerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.
- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

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

Bücher:
2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, et al (Hrsg). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **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.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Pschyrembel.
- **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Passbild des federführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

- **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweispfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahnen

Der federführende Autor erhält vor Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 0043 (0) 2231/61258-0
Fax 0043 (0) 2231/61258-10

Homepage:
www.kup.at/klinendokrinologie

Kurzfassung der Endocrine Society Practice Guidelines:

Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome

E. Lerchbaum[1,2], T. Rabe[2]

[1]Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz;
[2]Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie & Fertilitätsstörungen, Universitäts-Frauenklinik, Universitätsklinikum Heidelberg

Einleitung

Das Polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) betrifft bis zu 20 % aller Frauen und stellt somit die häufigste endokrine Störung von Frauen im gebärfähigen Alter dar [1]. Betroffene Frauen leiden an Hyperandrogenämie, die sich klinisch in Form von Hirsutismus und Akne manifestieren kann, Zyklusstörungen und/oder den namensgebenden polyzystischen Ovarien (PCO). Darüber hinaus haben Frauen mit PCOS auch ein erhöhtes metabolisches Risiko, das einerseits durch die Hyperandrogenämie und andererseits durch die häufig bestehende zentrale Adipositas und Insulinresistenz bedingt ist. Darüber hinaus ist das PCOS mit bedeutenden Komorbiditäten wie Infertilität, Schwangerschaftskomplikationen und psychischen Erkrankungen assoziiert. Insgesamt handelt es sich um ein sehr heterogenes und komplexes Krankheitsbild, das im klinischen Alltag sowohl hinsichtlich der Diagnostik als auch der Therapie eine Herausforderung darstellt.

Die Endocrine Society hat nun in einer neuen Richtlinie Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie des PCOS gegeben [2]. Diese evidenzbasierte Richtlinie verwendet das GRADE-System (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation), um die Stärke der Empfehlung („1“: starke Empfehlung; „2“: schwache Empfehlung) und die Qualität der Evidenz („+“: sehr niedrige Qualität bis „++++“: hohe Qualität) zu bewerten, und wurde im Rahmen von Meetings, Telefonkonferenzen und E-Mail-Korrespondenz erarbeitet. Komitees und Mitglieder der Endocrine Society und der European Endocrine Society überarbeiteten und kommentierten die Erstfassung, 2 systematische Reviews wurden durchgeführt, um die der Guideline zugrunde liegende Evidenz zusammenzufassen.

Nachstehend werden die Empfehlungen der Endocrine Society zu Diagnose und Therapie des PCOS zusammengefasst.

Empfehlungen

Empfehlung

Diagnose

Diagnose bei Erwachsenen — 2+++

Die Diagnose PCOS sollte gemäß den Rotterdam-Kriterien [3] beim Vorliegen von zumindest 2 der folgenden 3 Kriterien gestellt werden: Androgenexzess, ovulatorische Dysfunktion (Oligo- oder Anovulation) und PCO im Ultraschall. Der Androgenexzess kann entweder klinisch (Hirsutismus, Akne und/oder Alopezie) und/oder biochemisch (erhöhtes Testosteron, bioverfügbares Testosteron oder freies Testosteron) bestimmt werden. Andere Erkrankungen, die den Symptomen des PCOS ähneln können, müssen ausgeschlossen werden: Schilddrüsenerkrankungen, Hyperprolaktinämie und nichtklassische, kongenitale adrenale Hyperplasie (d. h. 21-Hydroxylase-Mangel mittels Bestimmung von 17-Hydroxyprogesteron). Bei gewissen Frauen mit Amenorrhö und/oder einem ausgeprägten Phänotyp sollte eine zusätzliche Evaluierung hinsichtlich anderer Erkrankungen erfolgen (Schwangerschaft, hypothalamische Amenorrhö, primäre ovarielle Insuffizienz, Androgen-sezernierende Tumoren, Cushing-Syndrom und Akromegalie).

Empfehlung

Diagnose bei Adoleszenten — 2++

Bei adoleszenten Mädchen sollte die Diagnose PCOS auf dem Vorhandensein eines klinischen und/oder biochemischen Hyperandrogenismus (nach Ausschluss anderer Ursachen) und einer persistierenden Oligomenorrhö basieren. Symptome einer Anovulation und das Vorliegen von PCO in der Sonographie sind nicht ausreichend, um die Diagnose PCOS bei Adoleszenten zu stellen, da sie auch im Rahmen der normalen reproduktiven Reifung vorhanden sein können.

Diagnose in der Peri- und Postmenopause — 2++

Obwohl derzeit keine Diagnosekriterien für das PCOS bei peri- und postmenopausalen Frauen vorhanden sind, kann die Diagnose PCOS angenommen werden, wenn eine gut dokumentierte Vorgeschichte einer anhaltenden Oligomenorrhö und eines Hyperandrogenismus im reproduktiven Alter besteht. Das Vorliegen von PCO in der Sonographie kann einen zusätzlichen Hinweis liefern, obwohl dies bei postmenopausalen Frauen wenig wahrscheinlich ist.

Komorbiditäten und deren Diagnose

Empfehlung

Hautmanifestationen — 1+++

Die physikalische Untersuchung soll folgende Hautmanifestationen des PCOS dokumentieren: Hirsutismus (Erfassung der Terminalbehaarung, siehe auch

Empfehlung

ESC-Leitlinie Hirsutismus [4]), Akne, Alopezie, Acanthosis nigricans und Akrochordone.

Infertilität 1++
Frauen mit PCOS haben ein erhöhtes Risiko für Anovulation und Infertilität. Wenn keine Anovulation vorliegt, ist das Risiko für Infertilität unsicher. Frauen mit PCOS und Kinderwunsch sollten mittels genauer Zyklusanamnese hinsichtlich ovulatorischer Dysfunktion gescreent werden.

Neben der Anovulation sollten auch andere Ursachen für Infertilität bei Paaren, bei denen die Frau vom PCOS betroffen ist, ausgeschlossen werden. 1++

Schwangerschaftskomplikationen 1+++
Da das PCOS mit einem erhöhten Risiko für Schwangerschaftskomplikationen (Gestationsdiabetes, Frühgeburten, Präeklampsie) assoziiert ist, was durch das Vorliegen einer Adipositas aggraviert wird, sollten präkonzeptionell der Body-Mass-Index (BMI), Blutdruck und der Glukosetoleranz-Status erhoben werden.

Nachkommen 2+
Die Datenlage zu den intrauterinen Effekten auf die Entstehung des PCOS ist inkonklusiv. Derzeit kann keine spezifische Intervention zur PCOS-Prävention bei Nachkommen von Frauen mit PCOS empfohlen werden.

Endometriumkarzinom 2+++
Das PCOS ist mit einigen Risikofaktoren für das Endometriumkarzinom assoziiert, wie beispielsweise Adipositas, Hyperinsulinämie, Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) und unregelmäßige Menstruation. Dennoch wird derzeit keine routinemäßige sonographische Messung der Endometriumdicke bei Frauen mit PCOS empfohlen.

Adipositas 1+++
Die Adipositas (vor allem die zentrale Form) ist mit Hyperandrogenämie und einem erhöhten metabolischen Risiko assoziiert. Daher sollten alle Mädchen und Frauen mit PCOS mittels BMI-Berechnung und Messung des Bauchumfangs auf das Vorliegen einer (zentralen) Adipositas gescreent werden.

Depression 2++
Bei allen Adoleszenten und Frauen mit PCOS sollte eine Anamnese hinsichtlich Depressionen und Angststörungen erhoben und gegebenenfalls eine geeignete weiterführende Abklärung und Therapie eingeleitet werden.

Schlafbezogene Atmungsstörungen 2++
Alle übergewichtigen oder adipösen Adoleszenten und Frauen mit PCOS sollten auf Symptome, die auf ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) hinweisen, gescreent und gegebenenfalls einer weiteren Abklärung mittels Polysomnographie zugeführt werden. Wenn ein OSAS diagnostiziert wird, sollte eine Überweisung an ein spezialisiertes Zentrum zur adäquaten Therapie erfolgen.

Lebererkrankungen 2++
Die Assoziation des PCOS mit NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*) und NASH (*non-alcoholic steatohepatitis*) sollte in Betracht gezogen werden, ein routinemäßiges Screening wird derzeit jedoch nicht empfohlen.

Diabetes mellitus Typ 2 1+++
Aufgrund des hohen Risikos für Glukosetoleranzstörungen sollte bei allen Adoleszenten und Frauen mit PCOS ein 75-g oraler Glukosetoleranztest (oGTT) mit Bestimmung von Nüchternblutzucker und 2-h-Blutzucker durchgeführt werden, um einen Prädiabetes bzw. einen DM2 zu diagnostizieren bzw. auszuschließen.

Eine HbA_{1c}-Messung sollte erfolgen, wenn eine Patientin einen oGTT nicht durchführen kann oder will. 2++

Eine Wiederholung des Screenings wird alle 3–5 Jahre empfohlen, oder häufiger, wenn Risikofaktoren wie zentrale Adipositas, deutliche Gewichtszunahme und/oder Symptome eines DM2 vorliegen. 2++

Kardiovaskuläres Risiko 1++
Folgende Risikofaktoren sollten bei allen Betroffenen erhoben werden: Familienanamnese für frühe kardiovaskuläre Erkrankungen (< 55 Jahre bei Frauen; < 65 Jahre bei Männern), Rauchen, Prädiabetes/DM2, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, OSAS und Adipositas (vor allem zentrale Adipositas).

Therapie

Empfehlung

Hormonelle Kontrazeptiva (HK)

Indikation 1++
HKs (orale Kontrazeptiva, Pflaster oder Vaginalring) sind die *First-line*-Therapie bei Zyklusstörungen, Hirsutismus und Akne bei PCOS.

Screening 1+++
Ein Screening auf Kontraindikationen für HK sollte gemäß etablierten Kriterien erfolgen und verschiedene Faktoren berücksichtigen (Alter, Rauchen, Adipositas, Hypertonie, Dyslipidämie, Depression, ungeklärte vaginale Blutungen, DM2) [5].

Es wird kein spezifisches HK-Präparat empfohlen, das bei PCOS bevorzugt verwendet werden sollte. 2++

Lebensstilintervention: körperliche Bewegung 2++
In der Behandlung von Übergewicht und Adipositas sollte beim PCOS körperliche Bewegung for-

	Empfehlung
ciert werden. Obwohl keine großen, randomisierten kontrollierten Studien beim PCOS existieren, konnte in der allgemeinen Bevölkerung gezeigt werden, dass körperliche Bewegung alleine oder in Kombination mit Diätmaßnahmen den Gewichtsverlust unterstützt und kardiovaskuläre Risikofaktoren reduziert.	
Lebensstilintervention: Gewichtsreduktion Bei übergewichtigen und adipösen Adoleszenten und Frauen mit PCOS sollte eine Gewichtsreduktion mittels kalorienreduzierter Kost eingeleitet werden, wobei derzeit keine Evidenz für die Überlegenheit einer bestimmten Diätform vorliegt. Eine Gewichtsreduktion verbessert sowohl die reproduktive als auch die metabolische Dysfunktion. Bei normalgewichtigen Frauen mit PCOS ist eine Gewichtsreduktion als Therapie nicht indiziert.	2++
Metformin Metformin sollte beim PCOS nicht als *First-line*-Therapie zur Behandlung von Hautmanifestationen, Prävention von Schwangerschaftskomplikationen oder Adipositas eingesetzt werden.	2++
Metformin sollte bei Frauen mit DM2 oder Prädiabetes eingesetzt werden, wenn eine Lebensstilintervention allein nicht ausreichend ist.	1+++
Metformin kann als *Second-line*-Therapie bei Frauen mit Zyklusstörungen angewendet werden, wenn Kontraindikationen für HK bestehen oder diese nicht vertragen werden.	2+++
Infertilität Clomifen (oder vergleichbare Präparate wie Letrozol) sollten als *First-line*-Therapie bei PCOS-Frauen mit anovulatorischer Infertilität eingesetzt werden.	1+++
Metformin sollte als adjuvante Therapie bei infertilen Frauen mit PCOS verwendet werden, die sich einer *In-vitro*-Fertilisation (IVF) unterziehen, um einem ovariellen Hyperstimulationssyndrom vorzubeugen.	2++
Sonstige Medikamente Andere Insulinsensitizer sollten wegen mangelnder Wirksamkeit (z. B. Inositol) sowie dem ungünstigen Nebenwirkungsprofil (z. B. Thiazolidindione) nicht eingesetzt werden.	1+++
Statine sollten nicht zur Behandlung der Hyperandrogenämie oder Anovulation beim PCOS eingesetzt werden, solange weitere Studien zum Nutzen-Risiko-Profil fehlen.	2++
Bei Frauen mit PCOS, bei denen eine aktuelle Indikation für Statine besteht, sollten diese verordnet werden.	2++
Behandlung von Adoleszenten HKs sollten als *First-line*-Therapie bei Adoleszenten mit Verdacht auf PCOS zur Behandlung von Akne, Hirsutismus oder Zyklusstörungen bzw. zur Verhütung eingesetzt werden.	2++
Die Lebensstilintervention (kalorienreduzierte Kost und körperliche Bewegung) sollten als *First-line*-Therapie zur Gewichtsreduktion bei Übergewicht oder Adipositas eingesetzt werden.	2++
Metformin kann zur Behandlung einer Glukosetoleranzstörung oder des metabolischen Syndroms verwendet werden. Die optimale Behandlungsdauer mit HK oder Metformin ist derzeit nicht bekannt.	2++
Bei Mädchen vor der Menarche, die einen klinischen und biochemischen Hyperandrogenismus bei fortgeschrittener Pubertätsentwicklung (Brustentwicklung ≥ Tanner IV) aufweisen, sollte mit HK begonnen werden.	2++

Relevanz für die Praxis

- Das PCOS betrifft bis zu 20 % aller Frauen und ist mit bedeutenden Komorbiditäten wie Infertilität, Schwangerschaftskomplikationen, Adipositas, Prädiabetes/DM2 und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert.
- Die Diagnose kann gemäß den Rotterdam-Kriterien bei Vorhandensein von zumindest 2 der 3 folgenden Kriterien gestellt werden: klinischer und/oder biochemischer Hyperandrogenismus, Oligo- oder Anovulation, polyzystische Ovarien. Andere Erkrankungen wie eine Schilddrüsenfunktionsstörung, eine Hyperprolaktinämie oder ein *late-onset* AGS müssen ausgeschlossen werden.
- Neben der Bestimmung von BMI, Bauchumfang, Blutdruck und Lipidstatus sollte zur Erfassung des metabolischen und kardiovaskulären Risikos bei allen Frauen mit PCOS ein oGTT durchgeführt werden.
- Zur Behandlung von Zyklusstörungen, Hirsutismus und Akne sollten hormonelle Kontrazeptiva eingesetzt werden, zur Therapie der anovulatorischen Infertilität kommt Clomifen zum Einsatz. Metformin sollte bei gestörter Glukosetoleranz und unzureichender Wirksamkeit von Lebensstilmaßnahmen, begleitend bei einer IVF-Behandlung und als Zweitlinientherapie bei Zyklusstörungen und Hautmanifestationen Verwendung finden.
- Die Lebensstilintervention mit Gewichtsreduktion und körperlicher Bewegung ist die Basistherapie bei übergewichtigen und adipösen Frauen mit PCOS und kann sowohl die reproduktive als auch die metabolische Dysfunktion verbessern.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Yildiz BO, Bozdag G, Yapici Z, et al. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. Hum Reprod 2012; 27: 3067–73.

2. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 4565–92

3. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004; 19: 41–7.

4. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1105–20.

5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). U S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010. MMWR Recomm Rep 2010; 59: 1–86.

Korrespondenzadresse:
PD Dr. med. univ. et scient. med. Elisabeth Lerchbaum
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel
Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Graz
A-8036 Graz
Auenbruggerplatz 15
E-Mail: elisabeth.lerchbaum@medunigraz.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Humalog 100 E/ml, Injektionslösung in Durchstechflasche [Patrone/ KwikPen]. Humalog (Mix25) {Mix50} 100 E/ml, Injektionssuspension in [Patronen/ KwikPen]. **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** 2.1 Allgemeine Beschreibung: Humalog (Mix25) {Mix50} ist eine sterile, klare, farblose, wässrige Lösung (weiße, sterile Suspension) {weiße, sterile Suspension}. 2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml enthält 100U (äquivalent zu 3,5 mg) Insulin lispro (über rekombinante DNA hergestellt aus E. coli). Jedes Behältnis enthält 10 ml äquivalent zu 1000U Insulin lispro. [Jedes Behältnis enthält 3 ml äquivalent zu 300U Insulin lispro.] (Humalog Mix25 besteht zu 25% aus einer Insulin lispro Lösung und zu 75% aus einer Insulin lispro Protaminsuspension.) {Humalog Mix50 besteht zu 50% aus einer Insulin lispro Lösung und zu 50% aus einer Insulin lispro Protaminsuspension.} Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1. 4.1 **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. Humalog ist ebenfalls angezeigt bei der Ersteinstellung des Diabetes mellitus. Humalog (Mix25) {Mix50} ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Humalog: Humaninsulin-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 H_2O, 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 H_2O, 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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: HUMINSULIN® „Lilly" Normal 100 I.E./ml - Durchstechflaschen (Patronen / KwikPen), HUMINSULIN® „Lilly" Basal 100 I.E./ml - Durchstechflaschen (Patronen / KwikPen), HUMINSULIN® „Lilly" Profil III 100 I.E./ml - Durchstechflaschen (Patronen / KwikPen). **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** HUMINSULIN® „Lilly" Normal: 1 ml Lösung enthält 100 I.E. Humaninsulin (in E. coli über rekombinante DNA-Technologie hergestellt). Eine Durchstechflasche enthält 10 ml Insulinlösung entsprechend 1000 I.E. (Eine Patrone / ein vorgefüllter Fertigpen enthält 3 ml Insulinlösung entsprechend 300 I.E.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. HUMINSULIN® „Lilly" Basal: 1 ml Suspension enthält 100 I.E. Humaninsulin (in E. coli über rekombinante DNA-Technologie hergestellt). Eine Durchstechflasche enthält 10 ml Insulinsuspension entsprechend 1000 I.E. (Eine Patrone / ein vorgefüllter Fertigpen enthält 3 ml Insulinsuspension entsprechend 300 I.E.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. HUMINSULIN® „Lilly" Profil III: 1 ml Suspension enthält 100 I.E. Humaninsulin (in E. coli über rekombinante DNA-Technologie hergestellt). Eine Durchstechflasche enthält 10 ml zweiphasige Insulinsuspension – 30 % Insulin Normal und 70 % Insulin Basal - entsprechend 1000 I.E. (Eine Patrone / ein vorgefüllter Fertigpen enthält 3 ml zweiphasige Insulinsuspension – 30 % Insulin Normal und 70 % Insulin Basal - entsprechend 300 I.E.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. 4.1 Anwendungsgebiete: Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomeostase benötigen. 4.3 **Gegenanzeigen:** Hypoglykämie. Überempfindlichkeit gegen Huminsulin oder einen der sonstigen Bestandteile, mit Ausnahme der Verabreichung im Rahmen eines Desensibilisierungsprogramms. Unter keinen Umständen darf eine andere Huminsulin-Zubereitung als Huminsulin Normal intravenös appliziert werden. 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile: HUMINSULIN® „Lilly" Normal: m-Cresol, Glycerol, Wasser für Injektionszwecke. Folgende sonstige Bestandteile können zur pH-Einstellung verwendet werden: Salzsäure und / oder Natriumhydroxid. HUMINSULIN® „Lilly" Basal: m-Cresol, Glycerol, Phenol, Protaminsulfat, Natriummonohydrogenphosphat 7H_2O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Folgende sonstige Bestandteile können zur pH-Einstellung verwendet werden: Salzsäure und / oder Natriumhydroxid. HUMINSULIN® „Lilly" Profil III: m-Cresol, Glycerol, Phenol, Protaminsulfat, Natriummonohydrogenphosphat 7H_2O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Folgende sonstige Bestandteile können zur pH-Einstellung verwendet werden: Salzsäure und / oder Natriumhydroxid. **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Ges.m.b.H., 1030 Wien, Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Huminsulin Normal, ATC-Code: A10A B01, Huminsulin Basal, ATC-Code: A10A C01, Huminsulin Profil III, ATC-Code: A10A D01. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen. S**tand der Information:** Juni 2012

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

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 mit bekannter Wirkung: weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 2 ml Lösungsmittel (Fertigspritze). **LISTE DER SONSTIGEN BESTANDTEILE:** *Pulver* Die Durchstechflasche enthält als Hilfsstoffe Poly-(DL-Lactid-Co-Glycolid) mit 78,35% des Nominalfüllgewichts und Mannitol (E-421) mit 17%. *Lösungsmittel für die Injektionssuspension* 1 Fertigspritze zu 2 ml Suspendierungsmittel enthält Carboxymethylcellulosenatrium, Mannitol (E-421), Poloxamer 188 und Wasser für Injektionszwecke. **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 Karzinoide mit Merkmalen des Karzinoid-Syndroms wie Flush und schwere Durchfälle – VIPome mit starken wässrigen Durchfällen – Glucagonome mit entzündlicher Hautzerstörung durch das nekrolytische, migratorische Erythem Bei folgenden seltenen Tumoren ist ein Behandlungsversuch mit Sandostatin gerechtfertigt: – Gastrinome/Zollinger-Ellison Syndrom – Insulinome zur präoperativen Kontrolle der Hypoglykämie und zur Erhaltungstherapie – GRFome **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Hypthalamushormone, Anti-Wachstumshormone, Octreotid; ATC-Code: H01CB02 **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Pharma GmbH, Wien **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rp, apothekenpflichtig

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

ALOPR01142

Im Detail optimiert. In Summe neu.

STARK & SICHER GEGEN TYP-2-DIABETES

NEU
ab April



- niedrige Hypoglykämieinzidenz[1]
- hohe kardiovaskuläre Sicherheit[2]
- potente Power-Kombis[3,4]



NEW **Vipdomet**™
Alogliptin + Metformin

NEW **Vipidia**™
Alogliptin

NEW **Incresync**™
Alogliptin + Pioglitazon

Takeda

Fachkurzinformation siehe Seite 43

Ein Hormon stellt sich vor: Follistatin

A. Giuliani

Historie

Follistatine wurden zuerst in gonadalen Flüssigkeiten entdeckt und als Inhibitoren des FSH beschrieben, jedoch ist inzwischen bekannt, dass diese Proteine lokale regulierende Funktionen im Embryo ausüben und auch in vielen Geweben des Erwachsenen vorkommen. Tiere mit Mutationen des Gens für Follistatin überleben nicht lange nach der Geburt als Folge einer Reihe von Skelett- und Hautanomalien. Die Rolle des Follistatins während der Schwangerschaft wurde studiert und der Einfluss dieses Proteins auf die Wehentätigkeit und Geburt erforscht. Die Dysregulation von Follistatin ist mit der Entwicklung von Karzinomen und Hypophysenadenomen verbunden und beeinflusst die Metastasierung von Tumoren. In den vergangenen Jahren wurden die Funktionen von Follistatin in Zusammenhang mit inflammatorischen Reaktionen erforscht. Follistatin übt durch Bindung an Myostatin einen positiven Einfluss auf die Muskelentwicklung aus, wodurch dessen Hemmung ausgelöst wird. Schließlich wurde eine Wirkung des Follistatins auf die Körperfettmenge und den Glukosestoffwechsel entdeckt.

Chemie und Zellbiologie

Follistatin (Abb. 1) ist ein monomeres Glykoprotein, das in mindestens 3 Isoformen (FS288, -303 und -315) mit Molekulargewichten zwischen 32 und 44 kDa vorkommt. Sein Name weist auf den Ort der Entdeckung hin, nämlich die Flüssigkeit ovarieller Follikel, aus welcher es schließlich auch isoliert wurde. Zwei Isoformen von Follistatin, nämlich FS315, das besonders im Serum in höheren Konzentrationen zu finden ist, und FS288, das vor allem in der Follikelflüssigkeit vorkommt, werden als die Hauptformen angesehen. Entsprechend *In-vitro*-Experimenten wurde Follistatin eine endokrine Rolle zugeschrieben, in der es ein negatives Feedback auf die Hypophyse ausüben und dort die FSH-Produktion hemmen soll. *In-vivo*-Studien haben aber ergeben, dass sich Follistatin irreversibel an die beiden β-Untereinheiten von Activin bindet und dieses damit inaktiviert. Dadurch werden die Effekte von Activin unterbunden. Hemmende Wirkungen wurden auch gegenüber dem Myostatin entdeckt.

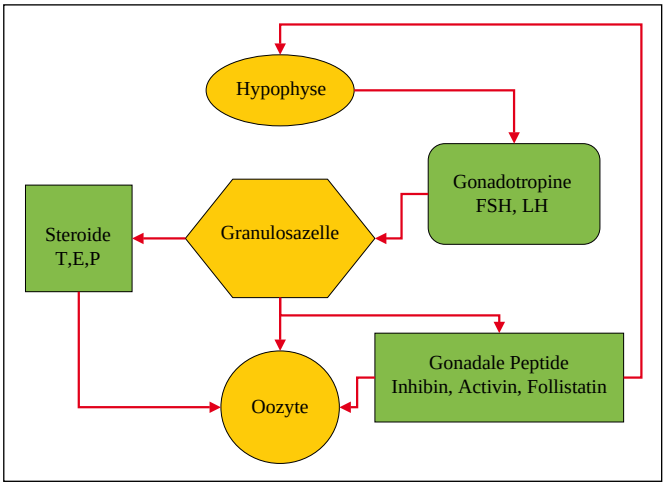


Abbildung 1: Follistatin und die hypothalamisch-hypophysär-gonadale Achse. T: Testosteron; E: Estradiol; P: Progesteron; FSH: Follikel-stimulierendes Hormon; LH: luteotropes Hormon

Follistatin und die Reproduktion

Follistatin spielt gemeinsam mit Activin und Inhibin eine Rolle in der hypophysär-ovariellen Achse, indem es durch Bindung an Activin indirekt die FSH-Produktion hemmt. Während des menstruellen Zyklus fluktuiert der Follistatin-Serumspiegel nicht, sondern bleibt konstant. Im Tierversuch bewirkt die Gabe von Follistatin im Rahmen der artifiziellen Befruchtung eine verbesserte embryonale Entwicklung. Im Verlauf der reproduktiven Alterung steigen die Blutspiegel von FSH als Folge erniedrigter Inhibin-Konzentration an, ohne dass es zu einer Änderung jener von LH und Estradiol kommt. Follistatin bleibt bei beiden Geschlechtern im Serum bis zum Alter von ca. 50 Jahren konstant und steigt schließlich in der Follikelflüssigkeit an. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist derzeit noch unbekannt.

Während der Schwangerschaft ist ein kontinuierlicher Anstieg der Konzentration von Gesamt-Follistatin zu beobachten. Im Laufe des letzten Monats betragen die Werte das 10–45-Fache im Vergleich zur Frühschwangerschaft (von 10 ng/ml im ersten Trimenon auf 100–450 ng/ml im letzten Schwangerschaftsmonat) und jene von freiem Follistatin liegen bei 2–35 ng/ml. Nach der Geburt sinken die Serumspiegel innerhalb von 8–30 Tagen auf jene von nichtschwangeren Frauen ab.

Es gibt deutliche Hinweise, dass während der Schwangerschaft die Plazenta einen möglichen Produktionsort für Follistatin darstellt. In Zellkulturen von Plazentagewebe wird Follistatin sezerniert und im Synzytiotrophoblast nachgewiesen. Auch die Amnion- und Chorionzellen der fetalen Membranen produzieren Follistatin. Im Uterus wurde mRNA für Follistatin nachgewiesen, sodass der vergrößerte Uterus eine weitere Quelle für Follistatin während der Schwangerschaft darstellen kann. Die Produktion von Follistatin könnte einen Beitrag zur Suppression der FSH-Sekretion der Hypophyse während der Schwangerschaft darstellen. Auch die activininduzierte hCG- und Progesteron-Sekretion durch plazentare Zellen scheint durch Follistatin reduziert zu werden. Da mRNA für Activin und Follistatin in fetalen, neuronalen, muskulären, ossären und exokrinen glandulären Organen exprimiert wird, könnten durch Follistatin die embryonale/fetale Entwicklung und Differenzierung beeinflusst werden.

Entzündung, Stoffwechsel, Muskelwachstum, Tumorentwicklung

Follistatin scheint entsprechend Tierversuchen auch eine entscheidende Rolle bei der Limitierung der Aktivität von Activin A im Rahmen von Entzündungen zu spielen. Hohe Activin-

A-Konzentrationen erhöhten die Mortalität bei Sepsis, während unter hohen Follistatin-Spiegeln die Überlebenswahrscheinlichkeit um 50 % anstieg. Bei Entzündungen werden durch Activin A und Follistatin eine Reihe von pro- und antiinflammatorischen Faktoren in ihren Konzentrationen beeinflusst.

Aus Tierversuchen ist bekannt, dass Follistatin auch Bedeutung in der Entwicklung des Fettgewebes, der Insulinwirkung und des Glukosehaushalts zukommt. Durch Gabe von Follistatin kann die Muskelmasse aufgrund der Hemmung von Myostatin und anderer, noch unbekannter Faktoren dramatisch vermehrt werden.

Klinischer Ausblick

Derzeit werden im Rahmen einer Phase-I-Studie Follistatin-Gentransfers bei Patienten mit progredienter Muskeldystrophie durchgeführt. Für diese Erkrankung, die zur Lähmung führt, gibt es derzeit keine suffiziente Therapie.

Da Follistatin eine Wirkung auf Komponenten ausübt, die der TGF-β- („Transforming Growth Factor-β"-) Familie angehören, deren Defekt zu zahlreichen Erkrankungen führen kann, wie Fibrose, Entwicklung von karzinomatösen Tumoren und Metastasen, ist die Erforschung dieser Mechanismen von Bedeutung, um die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien zu erlauben.

Im Rahmen der medizinisch assistierten Reproduktion könnte die Anwendung von Follistatin zu einer Verbesserung der Embryoqualität führen und damit die Erfolgsrate dieser Behandlung erhöhen.

Weiterführende Literatur:

Cash JN, Angerman EB, Keutmann HT, et al. Characterization of follistatin-type domains and their contribution to myostatin and activin A antagonism. Mol Endocrinol 2012; 26: 1167–78.

Cipriano SC, Chen L, Kumar TR, et al. Follistatin is a modulator of gonadal tumor progression and the activin-induced wasting syndrome in inhibin-deficient mice. Endocrinology 2000; 141: 2319–27.

De Kretser DM, Hedger MP, Loveland KL, et al. Inhibins, activins and follistatin in reproduction. Hum Reprod Update 2002; 8: 529–41.

Gajos-Michniewicz A, Piastowska AW, Russell JA, Ochedalski T. Follistatin as a potent regulator of bone metabolism. Biomarkers 2010; 15: 563–74.

Lee SJ. Quadrupling muscle mass in mice by targeting TGF-β signaling pathways. PLoS ONE 2007; 2: e789.

Matzuk MM, Lu N, Vogel H, et al. Multiple defects and perinatal death in mice deficient in follistatin. Nature 1995; 374: 360–3.

Penabad JL, Bashey HM, Asa SL, et al. Decreased follistatin gene expression in gonadotroph adenomas. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 3397–403.

Welt CK, Lambert-Messerlian G, Zheng W, et al. Presence of activin, inhibin, and follistatin in epithelial ovarian carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 3720–7.

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 11

1. Bezeichnung Des Arzneimlttels 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 Somatropin. Nach Zubereitung enthält sie 1,9 (3,8; 7,6) mg/ml Die oben genannten Konzentrationen nach Rekonstitution entsprechen theoretischen Werten.

Somatropin wird in Escherichia Coli Zellen durch rekombinierte DNA-Technologie hergestellt. Humatrope enthält weniger als 1mmol Natrium pro Dosis, d.h. es ist eigentlich „natriumfrei". Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete** *Kinder* HUMATROPE ist angezeigt zur Langzeitbehandlung von Kindern mit Wachstumsstörung, bei denen die normale endokrine Wachstumshormonsekretion vermindert ist. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung von kleinwüchsigen Kindern mit Turner Syndrom, das durch eine Chromosomenanalyse bestätigt wurde. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung von Wachstumsverzögerungen bei 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 betrugen, 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 kranieller Bestrahlung), werden zwei dynamische Untersuchungen empfohlen. Davon ausgenommen sind solche Patienten, die niedrige IGF-I-Konzentrationen haben (<-2SDS), bei denen ein Test ausreichend ist. Der Grenzwert für die dynamische Untersuchung sollte dabei genau eingehalten werden. **4.3 Gegenanzeigen** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Somatropin darf nicht bei Anzeichen von Tumoraktivität angewendet werden. Bevor eine Wachstumshormon-Therapie begonnen werden kann, müssen intrakranielle Tumore inaktiv und eine Antitumorbehandlung abgeschlossen sein. Die Behandlung muss bei Anzeichen von Tumorwachstum abgebrochen 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:** Hypophysenvorderlappenhormone und Analoga, ATC-Code: H01A C01

Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Kurzfachinformation:** April 2013.

Aktuelles: Advisory Board Morbus Cushing: Erfahrungsaustausch zu Pasireotid*

T. Loregger

Die Behandlung des Cushing-Syndroms mit Pasireotid war Thema eines Advisory-Boards, zu dem die Firma Novartis eine ausgewählte Runde von Key-Opinion-Leadern aus ganz Österreich nach Wien eingeladen hatte.

Vorsitz Univ.-Prof. Dr. Anton Luger, Prim. PD DDr. Robert Pichler

Den Vorsitz dieser Veranstaltung führten Prim. PD DDr. Robert Pichler, Wagner-Jauregg-Krankenhaus Linz, und Univ.-Prof. Dr. Anton Luger, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Wien, der auch die einleitenden Worte sowie die erste Präsentation in diesem Advisory-Board übernahm. Luger wies darauf hin, dass gerade beim Cushing-Syndrom eine möglichst frühe Diagnosestellung wichtig ist, um den effizientesten Behandlungserfolg für die betroffenen Patienten zu gewährleisten. Da sich die Erkrankung schleichend entwickelt, werden die bestehenden Symptome oft sehr spät dem Morbus Cushing zugeordnet. Der Zeitraum zwischen erstem Arztbesuch und Diagnose der Erkrankung beträgt im Durchschnitt 3,8–4,7 Jahre [1].

„Die transsphenoidale Resektion ist die Therapie der ersten Wahl“, so Luger. Er wies aber auch darauf hin, dass in 50 % der Fälle keine auffälligen Veränderungen der Hypophyse in der Magnetresonanzuntersuchung zu sehen sind. Langzeituntersuchungen zeigen überdies, dass in bis zu 40 % mit Rezidiven gerechnet werden muss. Re-Operation, Adrenalektomie, Strahlentherapie und die pharmakologische Therapie sind in diesen Fällen Optionen. Die medikamentöse Behandlung des Morbus Cushing ist Therapie der zweiten Wahl und kommt zum Einsatz, wenn eine Operation nicht möglich ist oder vom Patienten abgelehnt wird.

Somatostatin-Analogon Pasireotid

In ACTH-produzierenden Hypophysenadenomen werden vor allem die Somatostatin-Rezeptor-Subtypen 5 und 2 sowie die Dopamin-Rezeptor-Subtypen 2, 2L und 2S sehr hoch exprimiert. Pasireotid ist ein Multirezeptor-gerichtetes Somatostatin-Analogon mit der höchsten Affinität für die Somatostatin-Rezeptoren des Subtyps 5 und geringerer für die Subtypen 2, 3 und 1. Nachdem in *In-vitro*-Studien bereits die Wirksamkeit von Pasireotid zur Tumorhemmung, gemessen an der ACTH-Sekretion, bestätigt wurde, konnten diese vielversprechenden Ergebnisse auch in einer 2012 publizierten klinischen Studie verifiziert werden [2].

Diese Studie untersuchte 162 Patienten in 2 Behandlungsarmen mit unterschiedlichen Dosierungen von Pasireotid (600 µg s.c. bid vs. 900 µg s.c. bid). Als Einschlusskriterien wurden definiert: Die Patienten mussten eine erhöhte Kortisolproduktion haben, sie durften bereits operiert worden sein, aber keine adrenolytische Therapie in der Vorgeschichte aufweisen. Wenn die vorgegebenen Zielwerte nicht erreicht wurden, war nach 3 Monaten eine Erhöhung der Dosierung um 2× 300 µg in beiden Studienarmen möglich. Eine Titration der Dosierung war in dieser Studie bis zum zwölften (= letzten) Studienmonat möglich.

Signifikante Wirkung

Die Wirksamkeit der Pasireotid-Behandlung wurde an der 24-Stunden-Harn-Kortisolausscheidung nach 6 und 12 Monaten gemessen, die sowohl mit 600 µg als auch mit 900 µg Pasireotid signifikant reduziert werden konnte. Luger wies auch auf den Umstand hin, dass die Studien zeigten, dass ein Ansprechen in den ersten beiden Therapiemonaten auch einen Indikator für den Gesamterfolg darstellt. *„Kommt es in dieser Anfangszeit zu keiner signifikanten Reduktion, ist davon auszugehen, dass auch eine Therapieverlängerung keinen Behandlungserfolg bringen wird“*, so Luger. Die Abnahme der Kortisolspiegel führt auch zu einer signifikanten Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdruckes (SBD: 95-%-CI: –9,8 bis –2,4/DBD: 95-%-CI: –6,2 bis –1,2), die unter anderem auch auf die Mineralokortikoidwirkung von Hydrokortison und die signifikante Gewichtsabnahme von 6,7 kg (95-%-CI: –8,0 bis –5,4) zurückzuführen ist. Gleichzeitig kommt es auch zu einer signifikanten Verbesserung der subjektiven Lebensqualität.

Sicherheitsprofil

Pasireotid weist ein mit anderen Somatostatin-Analoga vergleichbares Sicherheitsprofil auf. Am häufigsten wurde über gastrointestinale Nebenwirkungen und eine Beeinträchtigung des Kohlenhydratstoffwechsels – in Form von Hyperglykämien (72 % der Patienten) – berichtet. Diese Nebenwirkung ist auf eine Reduktion der Sekretion von Insulin und der Inkretine GLP-1 und GIP zurückzuführen, die relativ dosisunabhängig sowohl unter 600 µg als auch unter 900 µg zu einem gleichen Prozentsatz auftrat. Die Insulinsensitivität wird durch Pasireotid nicht beeinflusst, wie eine Studie an gesunden Probanden zeigte [3]. Aufgrund des dargestellten Pathomechanismus sind als logische Therapie dieser Hyperglykämie Dipeptidylpeptidase-4- (DPP-4-) Inhibitoren und Glucagon-like-Peptid-1- (GLP-1-) Analoga am besten geeignet. Die Hyperglykämie während einer Therapie mit Pasireotid sollte durch eine proaktive Aufklärung der betroffenen Patienten, inklusive regelmäßiger Kontrollen, möglichst früh erkannt und behandelt werden.

Bei 8 % der Patienten kam es zum Auftreten einer Nebenniereninsuffizienz, die aber durch Dosisreduktion und/oder temporäre Glukokortikoidsubstitution behandelt werden konnte.

* Nachdruck aus: krebs:hilfe! Ausgabe 6/2013.

Fallberichte

Luger stellte den Fall eines 70-jährigen Patienten vor, der erstmals 2010 mit M. Cushing und schwerer COPD vorstellig wurde. Die Diagnosestellung war aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes des Patienten erschwert, eine Operation nicht möglich. Trotz initial erfolgter Behandlung mit Fluconazol/Cabergolin konnte eine signifikante Senkung des 24-Stunden-Harn-Kortisolspiegels erst durch Pasireotid erreicht werden. Seither ist der Patient mit einer Dosis von 2× 300 µg/Tag Pasireotid gut eingestellt und die entsprechenden Harn-Kortisolspiegel sind innerhalb des Referenzbereichs, wobei es kurzfristig auch zu einem Hypokortizismus gekommen ist.

Auch im Falle einer weiteren Patientin mit Morbus Cushing mit Zustand nach initial erfolgreicher transsphenoidaler Operation, bei der 10 Jahre später ein Rezidiv festgestellt wurde, konnte mit der sehr niedrigen Dosierung von alternierend 1× bzw. 2× 900 µg/Tag Pasireotid eine signifikante Reduktion und Normalisierung der Kortisolausscheidung erzielt werden.

Eine Patientin mit deutlichem Übergewicht und grenzwertig hohen 24-Stunden-Harn-Kortisolspiegeln zeigte erst unter einer Tagesdosierung mit 2× 600 µg Pasireotid eine signifikante klinische Besserung, kontinuierliche Gewichtsabnahme und eine Normalisierung des 24-Stunden-Harnkortisols. Nachdem die Kortisolwerte wieder anstiegen, wurde die Dosis auf 2× 900 µg/Tag Pasireotid erhöht, worauf die Patientin sehr gut ansprach und es zu einer Normalisierung der ACTH- und Harnkortisolwerte kam. Abgesehen von einer subjektiv verringerten Stressbelastbarkeit ist die Patientin beschwerdefrei und lebt mit subjektiv hoher Lebensqualität.

Im Fall einer weiteren Patientin konnte mit einer Dosierung von 2× 900 µg/Tag zwar eine gute Behandlung des M. Cushing erreicht werden, aber die subjektive Lebensqualität war durch abdominale Striae und Hautfalten, Hirsutismus, abdominale Krämpfe, Flatulenz und Diarrhö stark eingeschränkt. Im zeitlichen Verlauf kam es zu einer geringeren Ausprägung der gastrointestinalen Nebenwirkungen. Eine operative Korrektur der Hautfalten seitens der plastischen Chirurgie ist daher vorgesehen.

Nicht nur Erfolgsgeschichten

Ein 47-jähriger Mann wurde nach erfolgter transsphenoidaler Operation, erfolgloser postoperativer Behandlung und einem Rezidiv auf eine Therapie mit 1× 600 µg/Tag Pasireotid umgestellt, kombiniert mit dem bisher verabreichten Cabergolin. Aufgrund der auftretenden Nebenwirkungen – abdominale Krämpfe, weiche Stühle bis zur Diarrhö – wurde die Therapie jedoch auf Wunsch des Patienten abgebrochen. Die weitere Behandlung erfolgt mit einem Dopaminagonisten, wobei ein längerfristiges Therapiekonzept noch ausständig ist.

Bei dem sechsten Fall handelt es sich um einen 54-jährigen männlichen Patienten mit Hypophysenkarzinom, der bereits 10× operiert und 4× mit Radiotherapie behandelt und später auch adrenalektomiert wurde. Nach erfolgten Teilremissionen unter diversen, zusätzlichen medikamentösen Behandlungen und neuerlichem Anstieg des Tumormarkers (ACTH) wurde auf eine Behandlung mit 2× 600 µg Pasireotid gewechselt. In dem sehr weit fortgeschrittenen Stadium war jedoch keine Besserung der Symptome durch Pasireotid zu erreichen.

Zusammenfassung

Abschließend hielt Luger fest, dass bei den präsentierten Patientenfällen mit einer niedrigen Dosis von Pasireotid gute Behandlungserfolge erzielt werden konnten. Auch in der klinischen Studie war der Enderfolg unter beiden Dosierungen vergleichbar. Luger unterstrich, dass die Gefahr der Hyperglykämie sowie der anderen Nebenwirkungen in Relation zum therapeutischen Effekt von Pasireotid und der unbedingt erforderlichen Korrektur eines Hyperkortisolismus mit seinen deletären Folgen gesehen werden muss. Eine eventuell auftretende Hyperglykämie sollte frühzeitig erkannt und behandelt werden. Generell ist ein Therapieeinstieg mit niedrigen Dosierungen von Pasireotid aufgrund möglicher Nebenwirkungen, vor allem im gastrointestinalen Bereich, überlegenswert. Letztere klingen aber im Laufe der Behandlung in vielen Fällen zumindest teilweise ab.

Literatur:

1. Flitsch J, Spitzner S, Lüdecke DK. Emotional disorders in patients with different types of pituitary adenomas and factors affecting the diagnostic process. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2000; 108: 480–5.
2. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al.; Pasireotide B2305 Study Group. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. N Engl J Med 2012; 366: 914–24.
3. Henry RR, Ciaraldi TP, Armstrong D, et al. Hyperglycemia associated with pasireotide: results from a mechanistic study in healthy volunteers. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 3446–53.

Korrespondenzadresse:
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
E-Mail: anton.luger@meduniwien.ac.at

Prim. PD DDr. Robert Pichler
Institut für Nuklearmedizin
Wagner-Jauregg-Krankenhaus
A-4021 Linz
Wagner-Jauregg-Weg 15
E-Mail: robert.pichler@gespag.at

Mit freundlicher Unterstützung von Novartis Oncology

Pharma-News

NovoMix® FlexPen®: Jetzt die komplette Palette in der Grünen Box

Seit 1. Jänner 2014 sind zusätzlich zu NovoMix® 30 auch NovoMix® 50 und NovoMix® 70 im FlexPen® aus der Grünen Box verschreibbar.

Novo Nordisk ergänzt somit die bereits verfügbaren modernen Mischinsuline und bietet nun die komplette Palette von NovoMix® im FlexPen® an.

Für Sie und Ihre Patienten bedeutet dies eine besonders einfache und effektive Möglichkeit, die Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes zu initiieren, zu intensivieren und zu individualisieren – mit einem Insulin und einem Pen.

NovoMix® – damit es einfach bleibt!



Weitere Informationen:

Novo Nordisk Pharma GmbH
Dr. Christina Bares
A-1010 Wien
Opernring 3
Tel.: 01/4051501-43
E-Mail: cbar@novonordisk.com

Fachkurzinformation untenstehend

1319001FANMK

Fachkurzinformation zum obenstehenden Beitrag und zum Inserat auf Seite 4

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). 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*

NovoMix® 50 FlexPen® 100 E/ml Injektionssuspension in einem Fertigpen.
Zusammensetzung: 1 ml der Suspension enthält 100 E lösliches Insulinaspart*/Insulinaspart*-Protamin-Kristalle im Verhältnis von 50/50 (entspricht 3,5 mg). 1 Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 E.* Insulinaspart wird gentechnisch hergestellt aus rekombinanter DNS in *Saccharomyces cerevisiae*. **Sonstige Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natrium-monohydrogenphosphat-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. **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.*

NovoMix® 70 FlexPen® 100 E/ml Injektionssuspension in einem Fertigpen.
Zusammensetzung: 1 ml der Suspension enthält 100 E lösliches Insulinaspart*/Insulinaspart*-Protamin-Kristalle im Verhältnis von 70/30 (entspricht 3,5 mg). 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. **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.*

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.

NovoMix® 30, NovoMix® 50, NovoMix® 70 und FlexPen® sind eingetragene Marken der Novo Nordisk A/S, Dänemark.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 37

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: *Vipidia 25 mg Filmtabletten:* Jede Tablette enthält Alogliptinbenzoat entsprechend 25 mg Alogliptin. *Vipidia 12,5 mg Filmtabletten:* Jede Tablette enthält Alogliptinbenzoat entsprechend 12,5 mg Alogliptin. *Vipidia 6,25 mg Filmtabletten:* Jede Tablette enthält Alogliptinbenzoat entsprechend 6,25 mg Alogliptin. **Sonstige Bestandteile:** Mannitol, Mikrokristalline Cellulose, Hyprolose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Hypromellose, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Macrogol 8000, Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172) **Anwendungsgebiete:** Vipidia ist für Erwachsene ab 18 Jahren, die an Typ-2-Diabetes mellitus leiden, indiziert, um die Blutzuckerkontrolle in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Blutzuckersenkung, darunter Insulin, zu verbessern, wenn diese, zusammen mit Diät und körperlicher Betätigung, für keine ausreichende Blutzuckerkontrolle sorgen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder eine Krankheitsgeschichte mit schwerer Überempfindlichkeitsreaktion, einschließlich anaphylaktischer Reaktion, anaphylaktischem Schock und Angioödem, auf einen Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Hemmer. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika; Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren. ATC-Code: A10BH04. **Inhaber der Zulassung:** Takeda Pharma A/S, Langebjerg 1, DK-4000 Roskilde, Dänemark. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig.

Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. [0913v2]

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: *Vipdomet 12,5 mg/850 mg Filmtabletten:* Jede Tablette enthält Alogliptinbenzoat entsprechend 12,5 mg Alogliptin und 850 mg Metforminhydrochlorid. *Vipdomet 12,5 mg/1000 mg Filmtabletten:* Jede Tablette enthält Alogliptinbenzoat entsprechend 12,5 mg Alogliptin und 1000 mg Metforminhydrochlorid. **Sonstige Bestandteile:** Mannitol, Mikrokristalline Cellulose, Povidon, Crospovidon, Magnesiumstearat, Hypromellose, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172). **Anwendungsgebiete:** Vipdomet ist zur Behandlung von Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert: zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten, deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist oder die bereits mit der Kombination von Alogliptin und Metformin behandelt werden – in Kombination mit Pioglitazon (d. h. als Dreifachkombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten zu verbessern, deren Blutzucker mit maximal verträglichen Dosen von Metformin und Pioglitazon unzureichend eingestellt ist – in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifachkombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung, um die Blutzuckerkontrolle bei Patienten zu verbessern, wenn eine stabile Insulin-Dosis und eine Monotherapie mit Metformin nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führen. **Gegenanzeigen**: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile oder eine Krankheitsgeschichte mit schwerer Überempfindlichkeitsreaktion, einschließlich anaphylaktischer Reaktion, anaphylaktischem Schock und Angioödem, auf einen Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Hemmer – Diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma – Mittelschwere und schwere Einschränkung der Nierenfunktion und Nierenversagen (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) – Akute Erkrankungen, die potenziell mit einer Veränderung der Nierenfunktion einhergehen, wie: Dehydrierung, schwere Infektion, Schock – Akute oder chronische Krankheiten, die zu einer Gewebehypoxie führen können, wie: kardiale oder respiratorische Insuffizienz, kürzlich aufgetretener Herzinfarkt, Schock – Eingeschränkte Leberfunktion – Akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika; Kombinationen mit oralen Antidiabetika. ATC-Code: A10BD13. **Inhaber der Zulassung:** Takeda Pharma A/S, Langebjerg 1, DK-4000 Roskilde, Dänemark. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig.

Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. [0913v2]

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Incresync 25 mg/30 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält Alogliptinbenzoat und Pioglitazonhydrochlorid entsprechend 25 mg Alogliptin und 30 mg Pioglitazon. *Sonstige Bestandteile:* 121 mg Lactose (als Monohydrat), Mannitol, Mikrokristalline Cellulose, Hyprolose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Hypromellose, Talkum, Titandioxid (E171), Macrogol 8000, Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172), Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172) **Incresync 25 mg/45 mg Filmtabletten:** Jede Tablette enthält Alogliptinbenzoat und Pioglitazonhydrochlorid entsprechend 25 mg Alogliptin und 45 mg Pioglitazon. *Sonstige Bestandteile:* 105 mg Lactose (als Monohydrat), Mannitol, Mikrokristalline Cellulose, Hyprolose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Hypromellose, Talkum, Titandioxid (E171), Macrogol 8000, Eisen(III)-oxid (E172), Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172) **Incresync 12,5 mg/30 mg Filmtabletten:** Jede Tablette enthält Alogliptinbenzoat und Pioglitazonhydrochlorid entsprechend 12,5 mg Alogliptin und 30 mg Pioglitazon. *Sonstige Bestandteile:* 121 mg Lactose (als Monohydrat), Mannitol, Mikrokristalline Cellulose, Hyprolose Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Hypromellose, Talkum, Titandioxid (E171), Macrogol 8000, Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172), Schellack, Eisen(III)-oxid (E172), Carnaubawachs, Glycerolmonooleat **Incresync 12,5 mg/45 mg Filmtabletten:** Jede Tablette enthält Alogliptinbenzoat und Pioglitazonhydrochlorid entsprechend 12,5 mg Alogliptin und 45 mg Pioglitazon. *Sonstige Bestandteile:* 105 mg Lactose (als Monohydrat), Mannitol, Mikrokristalline Cellulose, Hyprolose Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Hypromellose, Talkum, Titandioxid (E171), Macrogol 8000, Eisen(III)-oxid (E172), Schellack, Eisen(III)-oxid (E172), Carnaubawachs, Glycerolmonooleat **Anwendungsgebiete:** Incresync ist als Behandlung der zweiten oder dritten Wahl bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert: – als Ergänzung zu Diät und körperlicher Betätigung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten (insbesondere bei übergewichtigen Patienten) zu verbessern, deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit Pioglitazon unzureichend eingestellt ist und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist. – in Kombination mit Metformin (d. h. als Dreifachkombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und körperlicher Betätigung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten (insbesondere bei übergewichtigen Patienten) zu verbessern, deren Blutzucker mit maximal verträglichen Dosen von Metformin und Pioglitazon unzureichend eingestellt ist. Darüber hinaus kann Incresync angewendet werden, um die Gabe von einzelnen Alogliptin- und Pioglitazon-Tabletten bei jenen mindestens 18 Jahre alten erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zu ersetzen, die bereits mit dieser Kombination behandelt werden. Drei bis sechs Monate nach Beginn einer Incresync-Behandlung sollen Patienten nochmals untersucht werden, um zu beurteilen, ob diese angemessen auf die Therapie ansprechen (z. B. Senkung des HbA1c). Bei Patienten, die nicht adäquat auf die Therapie ansprechen, solle Incresync abgesetzt werden. Im Hinblick auf die potenziellen Risiken bei längerer Therapiedauer sollen die verschreibenden Ärzte bei den nachfolgenden Routine-Untersuchungen bestätigen, dass der Nutzen von Incresync weiterhin fortbesteht. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder eine Krankheitsgeschichte mit schwerer Überempfindlichkeitsreaktion, einschließlich anaphylaktischer Reaktion, anaphylaktischem Schock und Angioödem, auf einen Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Hemmer – Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Anamnese (NYHA-Stadien I bis IV) – Eingeschränkte Leberfunktion – Diabetische Ketoazidose – Bestehender Blasenkrebs oder Blasenkrebs in der medizinischen Vorgeschichte – Ungeklärte Makrohämaturie **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika; Kombinationen mit oralen Antidiabetika. ATC-Code: A10BD09. **Inhaber der Zulassung:** Takeda Pharma A/S, Langebjerg 1, DK-4000 Roskilde, Dänemark. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig.

Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. [0913v2]

Fachinformationen Vipidia 12,5mg/25mg, Stand der Information September 2013

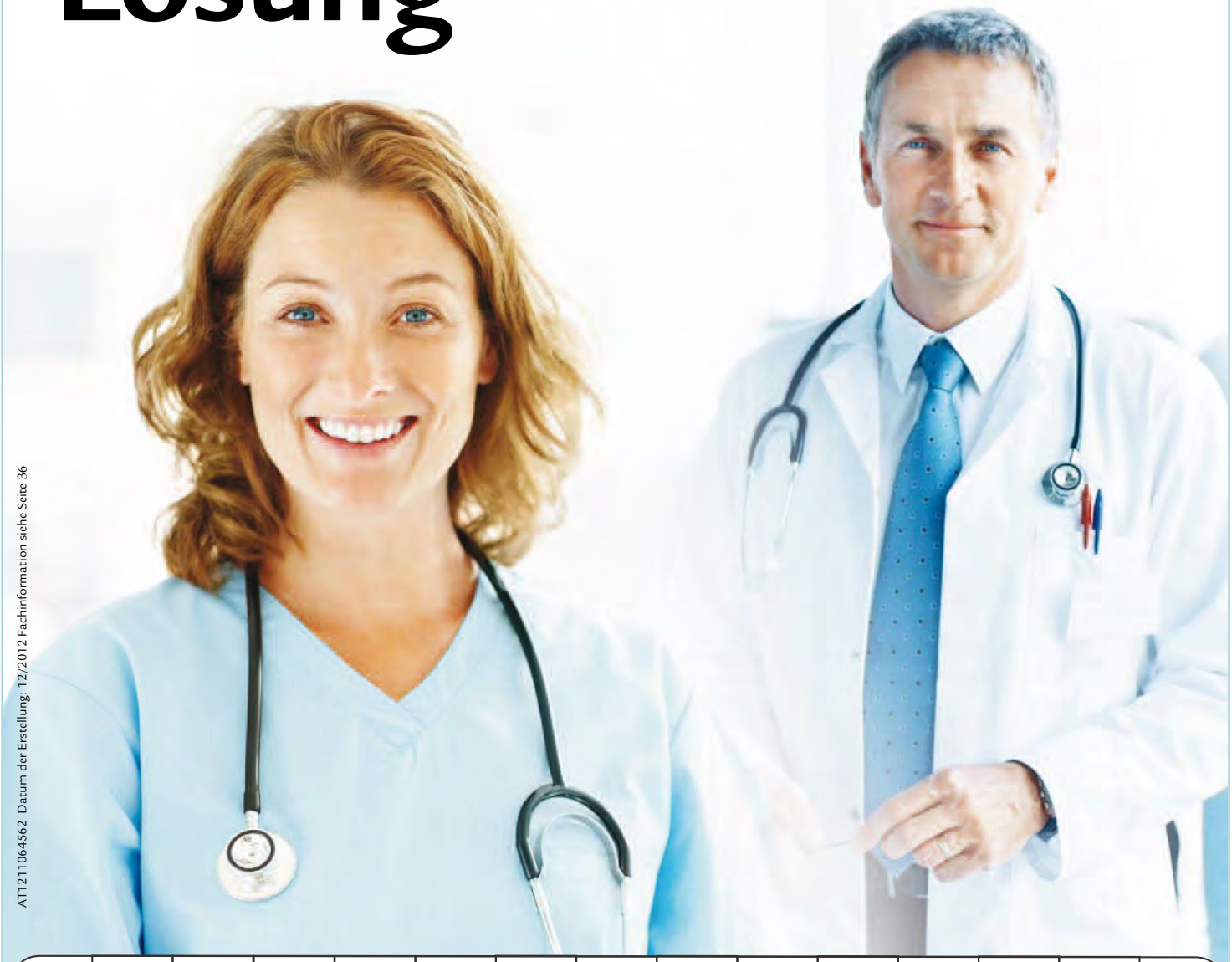
White et al. N Engl J Med 2013; 369: 1327-1335

Pratley et al. ADA 2012 Abstract 1158-P

Rosenstock et al. Diabetes Care 2010; 33: 2406–2408

Die richtige Lösung

NEU



AT1211064562 Datum der Erstellung: 12/2012 Fachinformation siehe Seite 36

SANDOSTATIN–LAR

EINFACH
– bessere und schnellere Zubereitung*

SICHER
– Schutz durch Sicherheits-injektionsnadel

EFFIZIENT
– optimale Suspensions-eigenschaften*

KOMFORTABEL
– 20% weniger Injektionsvolumen*

* im Vergleich zur bisherigen Applikationsform

NOVARTIS ONCOLOGY

Sandostatin® LAR® octreotide IM INJECTION

Novartis Pharma GmbH, Stella-Klein-Löw-Weg 17
A-1020 Wien, Telefon +43 1 866 57 0, www.novartis.at.