

7.3. bis 10.3.2012

**55. Symposion  
der Deutschen  
Gesellschaft für  
Endokrinologie**

Mannheim

**55. Symposium der DGE****Endokrinologie – Von  
klinischer Spezialisierung  
bis zu den großen  
Volkskrankheiten***Thomas Strowitzki, Heidelberg*

Mit diesem Motto möchten wir unterstreichen, dass es praktisch keinen Bereich der Medizin gibt, in dem Endokrinologie nicht eine zentrale Rolle spielt. Gerade Volkskrankungen wie Diabetes, Osteoporose und auch Schilddrüsenerkrankungen, um nur einige zu nennen, sind typische Erkrankungen des Hormonhaushalts und des Stoffwechsels.

Unser Tagungsmotto „Von klinischer Spezialisierung bis zu den großen Volkskrankheiten“ ist auch Leitschnur für den Aufbau des Kongresses. Wir haben Fortbildung durch die führenden Experten und wissenschaftliche Beiträge eng verzahnt. So wird erstmals jeder Kongresstag mit Meet the Expert-Seminaren begonnen. Sie haben hier immer Auswahl zwischen 2 bis 3 parallelen Themen. Stellen Sie sich Ihren persönlichen Fortbildungsplan zusammen.

Natürlich spiegelt sich im Programm neben den bekannten endokrinologischen Hauptthemen auch die Handschrift des Tagungspräsidenten wider. Wir haben deshalb dieses Jahr viele Themen aus der gynäkologischen Endokrinologie eingebaut, allerdings immer unter dem Anspruch, interessante Neuigkeiten aus Klinik und Forschung für alle endokrinologisch Interessierten aufzubereiten. Endokrinologie ist das Fach, das vielleicht am stärksten interdisziplinären Charakter besitzt, und das zeigen wir mit dieser Programmwahl. Alle Arbeitsgemeinschaften der DGE haben in hervorragender Weise den Kongress mit gestaltet, die Zusammenarbeit war und ist eine große Freude. Daneben haben wir auch Themen für Sie vorbereitet, die sonst eher selten auf der Agenda stehen, aber ein großes öffentliches Interesse finden, wie z.B. Sport und Hormone oder auch Endokrinium und Umwelt.

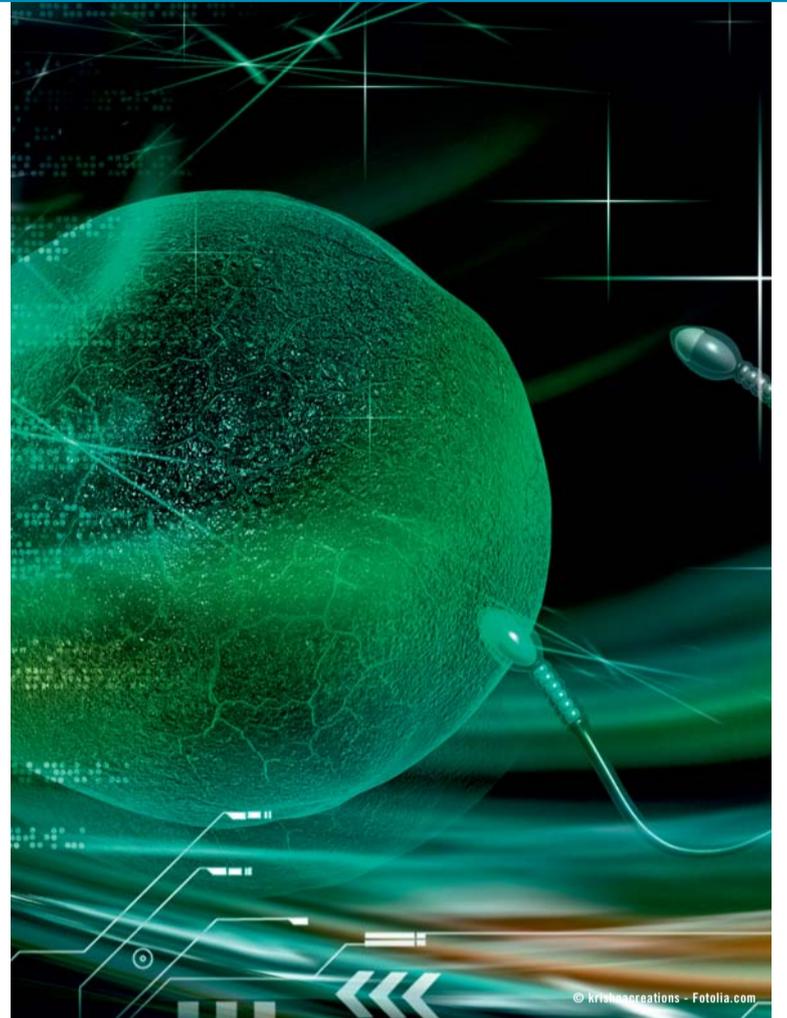
Lassen Sie mich Sie kurz durch das Programm führen. Der Mittwoch beginnt schon um 12 Uhr mit den ersten Meet the Expert-Seminaren, gefolgt von Hauptsitzungen und Kongresseröffnung. Der Mittwochabend klingt im Technoseum aus, in einem Nachbau einer historischen Arbeiterkneipe vom Anfang des 20. Jahrhunderts und zwischen Lokomotiven und Gleisen, nur einen Kilometer vom Tagungsort entfernt. Lassen Sie sich das nicht entgehen. Donnerstag beginnen wir wiederum mit Meet the Expert-Seminaren, erstmals gefolgt von 2 Key note lectures. In beiden Lectures präsentieren herausragende Referenten Themen, die Sie mit Sicherheit ansprechen. Nach intensivem wissenschaftlichen Austausch steigt auch dieses Jahr nach der Posterbegehung die traditionelle Posterparty. Für den musikalischen Rahmen sorgt das Marija Pentshev Duo, von der Mannheimer Popakademie für uns ausgewählt. Nicht zu vergessen: vor der Party werden die Preise der Gesellschaft vergeben.

Auch den Freitag leiten Meet the Expert-Seminare ein, bevor mit der Berthold Lecture der Pionier der Andrologie in Deutschland schlechthin, Professor Eberhard Nieschlag aus Münster, geehrt wird, sicher einer der Höhepunkte des Symposiums.

Der Samstag steht überwiegend im Zeichen der Fortbildung. Neben Meet the Expert-Seminaren und der Hauptsitzung „Endokrine Notfälle“ bieten wir eine Fortbildungsveranstaltung für die Niedergelassenen und einen Informationstag für Patienten und Interessierte an. Auch diese Sitzungen sind ganz hochkarätig mit führenden Vertretern unseres Faches besetzt. Natürlich finden Sie auch die schon Tradition gewordenen Veranstaltungen, für die das DGE-Symposium stets gerne Gastgeber ist, wie die Fortbildungen für Endo-assistenten/innen am Freitagnachmittag und am Samstag sowie zahlreiche Sektionssitzungen.

Nutzen Sie die Pausen für den Besuch der Ausstellung der Industrie, ohne deren Engagement der Kongress nicht realisierbar wäre. Die Wege im Kongress auf einer Ebene sind kurz, sodass immer Zeit für einen Besuch, ein Gespräch oder einen Kaffee bleibt. Mehrere Lunchsymposien am Donnerstag und Freitag unterstreichen ebenfalls die großzügige Unterstützung.

Fünf Sitzungen mit freien Vorträgen und eine umfangreiche Posterausstellung sind Beweis für die exzellente wissenschaftliche Aktivität in der DGE. In



diesen Sitzungen werden zusätzlich die Preisträger der Gesellschaft in schon bewährter Weise Gelegenheit bekommen, ihre preisgekrönten Arbeiten zu präsentieren.

Leider bietet Heidelberg selbst keinen adäquaten Kongressstandort für eine Tagung dieser Größenordnung. Aber in der Metropolregion Rhein-Neckar gibt es keine großen Distanzen und exzellente Verkehrsanbindungen, sodass wir sehr gerne ins nah gelegene Mannheim gegangen sind. Hier finden wir exzellente Kongressbedingungen. Museen, Bahnhof, Innenstadt liegen alle nur einen kurzen Fußweg weit auseinander. Kommen Sie aber doch einmal nach Heidelberg und ins Neckartal rüber, schlendern Sie durch die Altstadt, besichtigen Sie die Universität und das Schloss. Heidelberg hat nicht nur große Historie und die älteste Universität auf deutschem Boden zu bieten, sondern ist ein brodelnder Wissenschaftsstandort mit seiner Universität, der Medizinischen Fakultät im Besonderen und herausragenden wissenschaftlichen Einrichtungen wie DKFZ und EMBL.

Mein Dank gilt allen Kolleginnen und Kollegen, die immer unermüdlich und mit großer Selbstverständlichkeit das Programm und die Organisation mit gestaltet haben, Begutachtungen übernommen und für mich immer ein offenes Ohr hatten. Ohne diese Unterstützung wäre die Vorbereitung dieses Kongresses für einen Tagungspräsidenten der DGE, der aus der Gynäkologie kommt, geradezu undenkbar gewesen.

Wir freuen uns auf Sie!



Thomas Strowitzki

Der Friedrichsplatz und der Wasserturm  
Foto: Stadtmarketing Mannheim GmbH

## INHALT



## 2 Vitamin D und Immunsystem

Stephan Scharla

3 Targetorgan ZNS  
Wie wirken Schilddrüsenhormone im Gehirn?

Heike Heuer

3 Autoimmune Erkrankungen der Schilddrüse und Fertilität  
Autoimmunthyreoiditis und IVF/ICSI

Roland Gärtner und Markus Kupka

## 4 Diagnostische Verfahren bei Nebennierenkarzinom

Timo Deutschbein

4 Berthold Lecture  
Testosteron heute: Hat Berthold das vorhergesehen?

Eberhard Nieschlag

6 Adrenale Steroide: Produktion und Reproduktion  
Fertilität und Schwangerschaft beim Adrenogenitalen Syndrom „für die Männer“

Nicole Reisch

7 Adrenale Steroide: Produktion und Reproduktion  
Fertilität und Schwangerschaft beim Adrenogenitalen Syndrom „für die Frauen“

Ludwig Wildt

8 Osteoporose, Knochen und Hormone  
Progesteron und Knochen

Vanadin Seifert-Klauss

## 8 Impressum

# Vitamin D und Immunsystem

Stephan Scharla, Bad Reichenhall

**Vitamin D und seine Metabolite sind Regulatoren des Kalzium- und Knochenstoffwechsels. Klassische durch Vitamin D-Mangel verursachte Erkrankungen sind die Rachitis (bei Kindern) und die Osteomalazie (bei Erwachsenen), die u. a. durch Hypokalziämie und Mineralisationsstörungen des Knochens gekennzeichnet sind. Schon seit langem ist aber durch klinische Beobachtung bekannt, dass Vitamin D-Mangel auch mit Störungen außerhalb des Knochens assoziiert ist, wie z.B. Muskelschwäche und erhöhter Infektanfälligkeit. Vitamin D-Mangel ist in epidemiologischen Studien weiterhin mit dem Auftreten von Autoimmunerkrankungen (im Bereich Rheumatologie und Neurologie, aber auch Diabetes mellitus Typ 1), malignen Erkrankungen, und auch kardiovaskulären Erkrankungen verknüpft.**

Die biologisch aktive Form von Vitamin D ist das 1,25-dihydroxyvitamin D (D-Hormon), welches an spezifische Rezeptoren bindet. Das in der Zirkulation vorhandene D-Hormon stammt aus der Niere. In anderen Organen kann auf Gewebeebene lokal 1,25-dihydroxyvitamin D gebildet werden, wenn genügend Substrat (25-Hydroxyvitamin D) vorhanden ist (parakrine und autokrine Wirkungen). Dies erklärt, warum hohe 25-Hydroxyvitamin D-Konzentrationen biologische Wirkungen haben können, ohne dass das zirkulierende 1,25-dihydroxyvitamin D ebenfalls erhöht ist.

Auch immunkompetente Zellen (z.B. Makrophagen) verfügen über eine extrarenale 1- $\alpha$ -Hydroxylase, weshalb die auto- und parakrine D-Hormonbildung auch im Immunsystem von Bedeutung ist.

Entzündungsmediatoren wiederum beeinflussen den Vitamin D-Metabolismus: Der Entzündungsmediator Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) hemmt die 1- $\alpha$ -Hydroxylase in einigen Zelltypen, und Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen (z.B. Rheumatoide Arthritis, M. Crohn) weisen

erniedrigte Spiegel von 1,25-dihydroxyvitamin D im Serum auf.

Umgekehrt ist 1,25-dihydroxyvitamin D ein wichtiger Modulator des Immunsystems: das D-Hormon inhibiert die Bildung von TNF $\alpha$  in Makrophagen, hemmt die Sekretion von Interleukin 12 in Makrophagen, stimuliert die Bildung von Interleukin 4 und die Interferon Sekretion. Weiterhin wird die T-Helfer-Zell-induzierte Lymphozytenaktivität vermindert. In mononukleären Zellen wird die Bildung von Interleukin-6 gehemmt. CD-8 Lymphozyten werden bei postmenopausalen Frauen in vivo durch 1,25-dihydroxyvitamin D vermehrt.

Bei T-Zellen von Patienten mit rheumatoider Arthritis inhibiert 1,25-dihydroxyvitamin D Th17 Zytokine. Zusammenfassend ist im Rahmen des adaptiven, erworbenen Immunsystems die Regulation durch Vitamin D sowohl für die antigenpräsentierenden dendritischen Zellen als auch für die T- und B-Lymphozyten relevant. 1,25-dihydroxyvitamin D hemmt die Immunglobulin-Produktion. Bei T-Zellen kommt es zu einer direkten Verminderung der Proliferation und Aktivierung. Durch die Stimulation von Interleukin 4 wird die Balance in Richtung Th2-Zellen verschoben. Die regulatorischen T-Lymphozyten nehmen zu, und die proinflammatorischen Th17-Zellen nehmen ab. Diese Effekte wirken sich günstig bei Autoimmunerkrankungen aus.

Bei der angeborenen, nicht adaptiven, von Makrophagen bestimmten Immunantwort kommt es zu einer Aktivierung von 1- $\alpha$ -Hydroxylase, und über die Bindung von D-Hormon/Rezeptor-Komplex an Vitamin-D-Response-Elemente zur Genexpression und Bildung von antimikrobiellen, Tuberkelbakterien abtötenden Peptiden, wie zum Beispiel Kathelicidin.

Bei Vitamin D-Mangel kann deshalb die Abwehr gegen Mikroben vermindert sein. Vitamin D-Mangel ist mit einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionskrankheiten, auch mit Tuberkulose, assoziiert. Auch ein Schutz vor Grippe erscheint möglich.

Neben der Infektabwehr gibt es zahlreiche klinische Hinweise für die Relevanz von Vitamin D3 bzw. 1,25-dihydroxyvitamin D bei Autoimmunerkrankungen.

## Rheumatoide Arthritis

Vitamin D-Mangel ist mit einer höheren Inzidenz von rheumatoider Arthritis assoziiert. Umgekehrt fin-

det man häufig Vitamin D-Mangel bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Aber auch bei guter Vitamin D-Versorgung haben diese Patienten bei hoher Entzündungsaktivität erniedrigte Serumkonzentrationen von 1,25-dihydroxyvitamin D. Die therapeutische Verabreichung von 1- $\alpha$ -Hydroxyvitamin D (Alfacalcidol) führt bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zu einem Absenken der TNF $\alpha$  Spiegel und zu einer Verbesserung der Gelenkschmerzen. Auch kann der krankheitsassoziierte Knochenverlust gebremst werden.

## Systemischer Lupus erythematodes

Verschiedene Fall-/Kohorten- und vor allem retrospektive Studien weisen auf die Relevanz eines Vitamin D-Mangels für die Inzidenz, Krankheitsaktivität, Rezidivhäufigkeit hin. Richtung Nordpol nimmt die Häufigkeit von Lupus erythematodes zu. Die prospektive Nurses Health Studie konnte jedoch einen Zusammenhang nicht erhärten.

## Neurologie

Die multiple Sklerose (MS) ist mit einem Vitamin D-Mangel assoziiert. Mit zunehmendem Breitengrad nimmt die Häufigkeit zu. Eine kleine Studie mit offenem, randomisierten und plazebokontrolliertem Design untersuchte den Effekt einer ansteigenden Dosis von Vitamin D über 40 Wochen auf den Kalziumspiegel und neurologische Symptome bei 49 Patienten mit MS. Dabei wurden bis zu 40 000 IE Vitamin D gegeben und der Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin D erreichte bis 423 nmol/l (im Mittel). Es kam zu keiner Hyperkalziämie, so dass diese Hochdosistherapie zumindest über diesen Zeitraum nicht mit Nebenwirkungen verbunden war. Auch klinische Scores für die Aktivität der MS waren unter der Vitamin D-Therapie besser als in der Kontrollgruppe, wobei aufgrund der Fallzahl und des Studiendesigns die Evidenz für die neurologischen Therapieeffekte als niedrig berichtet wurde.

## Diabetes mellitus

In Finnland wurde untersucht, ob Vitamin D-Supplementation bei Kindern die Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 1 verringern könnte – mit uneinheitlichen Ergebnissen. Bei Erwachsenen mit neu entdecktem Diabetes mellitus Typ 1 hatte die Therapie mit 1 $\alpha$ -25-dihydroxyvitamin D3 (0,25  $\mu$ g tgl) keinen Effekt auf die Beta-Zell-Funktion.

PD Dr.  
Stephan Scharla

## Fazit

Aufgrund der Datenlage kann aber eine gute Vitamin D-Versorgung mit 25-Hydroxyvitamin D-Konzentrationen im Serum von >50 nmol/l allgemein auch zur Vorbeugung von Infekten und Autoimmunerkrankungen empfohlen werden. Dies insbesondere, weil in diesem Konzentrationsbereich keine Nebenwirkungen auftreten.

## LITERATUR

- Barthel HR, Scharla SH. Mehr als nur Knochenschutz – Vitamin D zur Prävention von Stürzen, Krebs, Bluthochdruck und Autoimmunerkrankungen. Dtsch Med Wochenschr 2003; 128: 440–446.
- Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 26–34
- Burton JM, Kimball S, Vieth R, Bar-Or A, Dosch HM, Cheung R, Gagne D, D'Souza C, Ursell M, O'Connor P. A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. Neurology 2010; 74: 1852–1859.
- Colin EM, Asmawidjaja PS, van Hamburg JP, Mus AM, van Driel M, Hazes JM, van Leeuwen JP, Lubberts E. 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulates Th17 polarization and interleukin-22 expression by memory T cells from patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2010; 62: 132–142.
- Gärtner V, Eigentler TK. Vitamin D3 relevant für die Immunregulation? Nieren- und Hochdruckkrankheiten, 2011; 40: 463–472.
- Laaksi I, Ruohola JP, Tuohimaa P, Auvinen A, Haataja R, Pihlajamäki H, Ylikomi T. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/l with acute respiratory tract infection in young Finnish men. Am J Clin Nutr 2007; 86: 714–717.
- Scharla SH, Schacht E, Lempert UG. Alfacalcidol versus plain vitamin D in inflammation induced bone loss. J Rheumatol 2005; 32(Suppl 76): 26–32.
- Ustianowski A, Shaffer R, Collin S, Wilinson RJ, Davidson RN. Prevalence and associations of vitamin D deficiency in foreign-born persons with tuberculosis in London. J Infect 2005; 50: 432–437.
- Walter M, Kupper T, Adler K, Foersch J, Bonifacio E, Ziegler AG. No Effect of the 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 on Beta Cell Residual Function and Insulin Requirement in Adults with New-Onset Type 1 Diabetes. Diabetes Care 2010, online March 31.

## KORRESPONDENZADRESSE

PD Dr. med. Habil. Stephan Scharla  
Praxis für Innere Medizin und  
Endokrinologie/Diabetologie  
Salinenstr. 8  
83435 Bad Reichenhall  
sscharla@gmx.de

## PROGRAMMHINWEIS

Freitag 9. März 2012  
17.00–18.30 Uhr  
Saal Arnold Schönberg

## Vitamin D – das neue Wundermittel?

Vorsitz: Stephan Scharla, Bad Reichenhall und Philipp Grimminger, München

## ALLGEMEINE HINWEISE

7.3. bis 10.3.2012

### 55. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie

#### TAGUNGSORT

Congress Center Rosengarten  
Rosengartenplatz 2  
68161 Mannheim  
www.rosengarten-mannheim.de

#### TAGUNGSPRÄSIDENT

Prof. Dr. Thomas Strowitzki  
Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen  
Universitätsklinikum Heidelberg  
Vossstraße 9  
69115 Heidelberg  
thomas\_strowitzki@med.uni-heidelberg.de

#### TAGUNGSSEKRETARIAT

Heidi Gärtner  
Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen  
Universitätsklinikum Heidelberg  
Vossstraße 9  
69115 Heidelberg  
dge.2012@med.uni-heidelberg.de

#### TAGUNGSORGANISATION

EndoScience Endokrinologie Service GmbH  
Hopfengartenweg 19  
90518 Altdorf  
Martin Then: then@endoscience.de  
Jutta Johrendt: johrendt@endoscience.net  
Silke Winkelhofer: winkelhofer@endoscience.de

## INFO

Das umfangreiche  
MedReport-Archiv  
im Internet:

[www.medreports.de](http://www.medreports.de)

## Targetorgan ZNS

# Wie wirken Schilddrüsenhormone im Gehirn?

Heike Heuer, Jena

**Schilddrüsenhormone (Thyroidhormone, TH) sind essenziell für eine normale Entwicklung des Gehirns. Eine unzureichende Versorgung mit TH während kritischer Phasen in der pränatalen und frühen postnatalen Entwicklung kann zu irreversiblen Schädigungen im ZNS führen, die u. a. starke Beeinträchtigungen der motorischen und kognitiven Leistungsfähigkeit bedingen.**

Auf zellulärer Ebene beeinflussen TH vielfältige neuronale Reifungsprozesse wie die Bildung von Synapsen und Dendriten sowie das Wachstum von Axonen und sind auch an der Ausbildung von Myelin-Scheiden entscheidend beteiligt. TH wirken dabei primär über die Bindung von nukleär lokalisierten Rezeptoren, die als Transkriptionsfaktoren agieren und die Expression von Zielgenen regulieren. Weitere wichtige Faktoren für den TH-Haushalt im ZNS stellen Deiodinasen dar, die durch Entfernen eines Jod-Atoms am äußeren Ring das sogenannte Prohormon Thyroxin (T4) in die Rezeptor aktive Form T3 überführen können bzw. durch Entfernen eines Jod-Atoms am inneren Ring beide Thyroidhormone T4 und T3 inaktivieren. Diese aktivierenden und inaktivierenden Enzyme sind selbst durch TH reguliert, so dass vor Ort eine Feineinstellung der TH-Wirkung stattfinden kann.

Sowohl Deiodinasen als auch TH-Rezeptoren sind intrazellulär lokalisiert. Somit müssen TH in die Zellen

aufgenommen werden, bevor sie metabolisiert werden können bzw. eine Wirkung entfalten. Forschung der letzten Jahre hat eindrucksvoll gezeigt, dass für den TH-Transport in die Zelle Transporter benötigt werden. Auch für die Aufnahme von TH über die Blut-Hirn-Schranke sind TH-Transporter unerlässlich.

Ein bislang sehr intensiv untersuchter TH-Transporter stellt das zur Familie der Monocarboxylat-Transporter gehörende Protein Mct8 dar, welches als Substrat allein TH akzeptiert und somit eine außerordentliche Substrat-Spezifität aufweist. Seine pathophysiologische Relevanz wurde mit der Identifizierung von Patienten offenbar, die inaktiverende Mutationen im X-Chromosom lokalisierten Mct8 Gen tragen. Alle Patienten zeigen ein charakteristisches Krankheitsbild, welches durch eine schwere psychomotorische Retardierung in Kombination mit ungewöhnlichen TH-Parametern geprägt ist. Charakteristisch für diese Krankheitsbild, welches auch als Allen-Herndon-Dudley Syndrom bezeichnet wird,

sind stark erhöhte T3-Werte bei eher niedrigem T4 und nur leicht erhöhtem TSH. Die schweren neurologischen Symptome lassen eine unzureichende Versorgung des Gehirns mit TH vermuten, auch wenn die exakten molekularen Mechanismen, die dieser Erkrankung zugrunde liegen, noch nicht bekannt sind.

Zur Erforschung der molekularen Mechanismen haben wir Mct8-defiziente Mäuse intensiv charakterisiert. Wie Patienten zeigen auch Mct8-knockout (ko)-Mäuse hohe T3-Spiegel, die durch eine veränderte Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse als auch durch eine verstärkte Umwandlung von T4 zu T3 durch Deiodinase D1 in Leber und Niere bedingt sind. Im Gegensatz zu den Patienten zeigen Mct8 ko-Mäuse jedoch keine neurologische Symptomatik, obwohl T3 in diesen Mäusen nachweislich die Blut-Hirn-Schranke nicht mehr passieren kann. Die Aufnahme von T4 in das Gehirn ist jedoch durch die Abwesenheit von Mct8 in der Maus nicht beeinträchtigt. Es ist deshalb zu



PD Dr. Heike Heuer

vermuten, dass in der Maus – jedoch möglicherweise nicht beim Menschen – ein zusätzlicher TH-Transporter existiert, der primär die Aufnahme von T4 in das Gehirn vermittelt und somit ein Fehlen von Mct8 in der Maus kompensieren kann. Der zur Familie der „Organische Anionen transportierende Polypeptide“ gehörende Transporter Oatp1c1 gebührt in dieser Hinsicht unser besonderes Interesse, da dieser Transporter präferenziell T4 transportiert und zudem in der Maus sehr selektiv in Endothel-Zellen der Blut-Hirn-Schranke exprimiert wird. In der Tat konnten wir durch Generierung von Oatp1c1-defizienten Mäusen zeigen, dass das Ausschalten dieses Transporters zu einer hypothypoiden Situation im ZNS führt. Ein besonders schwerer Phänotyp wird hingegen in Mäusen beobachtet, in denen beide Transporter Mct8 und Oatp1c1 inaktiviert wurden. Peripher zeigen diese Doppel-Mutanten dieselben Veränderungen in TH-Serum-Spiegeln, die auch in der Mct8 ko-Maus beobachtet werden. Hingegen ist das ZNS dieser Doppel-Transporter-defizienten Mäuse durch einen ausgeprägten athypoiden Zustand charakterisiert. So werden nicht nur die erwarteten Beeinträchtigungen hinsichtlich der Myelinisierung und Veränderungen in der Dendritogenese von beispielsweise zerebellaren Purkinje-Zellen beobachtet. Auch zeigen die Mct8/Oatp1c1-dko-Mäuse überraschend starke Beeinträchtigungen hinsichtlich der Differenzierung des inhibitorischen GABA-ergen Systems. Weitere Untersuchungen werden zur

Zeit durchgeführt, um den Einfluss von TH auf das inhibitorische Neurotransmittersystem näher zu definieren.

Da Oatp1c1 im humanen Gehirn nur sehr schwach exprimiert wird, hoffen wir, mit der Generierung der Mct8/Oatp1c1 doppel-defizienten Maus ein Modell generiert zu haben, welches die Situation von Patienten mit Mct8-Mutationen adäquat widerspiegelt. Dieses Mausmodell unterstreicht nicht nur die zentrale Funktion von TH-Transportern, sondern eröffnet auch interessante Möglichkeiten, die Wirkung von Thyroid Hormon Analoga im Tiermodell zu überprüfen, die möglicherweise eine Therapie-Optionen für Patienten mit Mct8 Mutationen darstellen.

### KORRESPONDENZADRESSE

PD Dr. Heike Heuer  
Leibniz Institut für Alterforschung  
Fritz-Lipmann-Institut e.V. (FLI)  
Beutenbergstraße 11, 07745 Jena  
hheuer@fli-leibniz.de

### PROGRAMMHINWEIS

Mittwoch 7. März 2012  
13.00–14.30 Uhr  
Saal Gustav Mahler I

**Neue Konzepte zur translationalen Erforschung der Schilddrüsenhormonwirkung Schwerpunktprogramm „Thyroid Trans Act“ im Fokus des Paradigmenwechsels**  
Vorsitz: Klaudia Brix, Bremen, und Dagmar Fuhrer, Essen

## Autoimmune Erkrankungen der Schilddrüse und Fertilität

# Autoimmunthyreoiditis und IVF/ICSI

Roland Gärtner und Markus Kupka, München

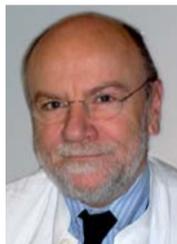
**Autoimmune Erkrankungen der Schilddrüse haben auf unterschiedlichen Ebenen bei beiden Geschlechtern Einfluss auf die Fertilität. Dies kann Zyklusstörungen, Abortraten und Ejakulatparameter betreffen.**

Die endokrinologische Basisdiagnostik von Kinderwunschpaaren sollte daher standardisiert eine TSH-Bestimmung beinhalten. Die medikamentöse Therapie einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung verbessert die Erfolgsaussichten einer reproduktionsmedizinischen Behandlung und hilft, das Abortrisiko zu senken. Hinweise auf Libido- und Potenzverlust beim Mann sollten ebenfalls eine Schilddrüsen-Abklärung zur Folge haben. Zu speziellen Einflüssen autoimmuner Schilddrüsenerkrankungen auf die assistierte Reproduktion liegen wenige wissenschaftliche Untersuchungen vor. So werden in der Literaturdatenbank Medline beispielsweise bei den Suchbegriffen „autoimmune thyroiditis IVF“ lediglich drei Arbeiten ausgewiesen (IVF = in-vitro Fertilisation). Eine türkische Arbeitsgruppe aus

Ankara beschreibt beispielsweise bei 69 IVF-Patientinnen, dass bei Nachweis von Thyroid Auto Antikörpern (Thyreoperoxidase Antikörper, TPO-Ak) die Schwangerschaftsrate signifikant niedriger war als im Vergleichskollektiv ohne Antikörper-Nachweis.

Die Oozytenanzahl und die Fertilisierungsrate waren ebenfalls erniedrigt, jedoch nicht statistisch signifikant. Das Endometriumvolumen war in beiden Gruppen nicht unterschiedlich.

Eine Arbeitsgruppe aus Turin in Italien publizierte bereits 7 Jahre zuvor eine ähnliche Studie, bei der 149 Paare eingeschlossen wurden. Hierbei wurde jedoch primär die Fertilitätsdauer analysiert. Bei 17% der Frauen wurden Thyroid Auto-Antikörper nachgewiesen. Die Infertilitätsdauer war hier signifikant verlängert.



Prof. Dr. Roland Gärtner



Prof. Dr. Markus S. Kupka

diesem Zusammenhang ein Libido- und Potenzverlust, eine erektile Dysfunktion und eine verzögerte Ejakulation. Hierbei kann auch eine assoziierte Hyperprolaktinämie zusätzliche Effekte bewirken. Der Zusammenhang von Hypothyreose und verminderter Ejakulatqualität wird hierbei als weitestgehend ungeklärt beschrieben. In der Adoleszenz kann eine Hypothyreose ein vermindertes Hodenvolumen und eine Reduktion der linearen Progressivmotilität bewirken.

Neben anatomischen, umweltbedingten, andrologischen oder idiopathischen Einflussfaktoren ist bei der reproduktionsmedizinischen Basisdiagnostik auch an endokrine Ätiologien zu denken. Hierbei spielen neben der Hyperandrogenämie mit adrener oder ovarieller Genese auch die Hyperprolaktinämie eine wichtige Rolle. Empfohlen wird bei jeder Kinderwunschpatientin darüber hinaus zumindest einmalig die Bestimmung des TSH-Wertes.

Sollte dieser Wert über 2,5 mU/l liegen, ist eine Messung der Thyreoperoxidase Antikörper (TPO-Ak) indiziert.

Die medikamentöse Therapie einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung verbessert die Erfolgsaussichten einer reproduktionsmedizinischen Behandlung und hilft, das Abortrisiko zu senken.

*Literatur bei den Verfassern*

### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Markus S. Kupka  
Leiter Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Uni München – Innenstadt  
Ludwig-Maximilians-Universität  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Maistrasse 11  
80337 München  
kupka@lmu.de

Prof. Dr. Roland Gärtner  
Internal Medicine, Endocrinology and Diabetology  
Intensive Care Medicine  
University of Munich Campus Innenstadt  
Ziemssenstraße 1  
80336 München  
Roland.Gaertner@med.uni-muenchen.de

### PROGRAMMHINWEIS

Freitag 9. März 2012  
15.15–16.45 Uhr  
Saal Arnold Schönberg

**Schilddrüse und Fertilität**  
Vorsitz: Henning Dralle, Halle und Friedhelm Raue, Heidelberg

# Diagnostische Verfahren bei Nebennierenkarzinom

Timo Deutschbein, Würzburg

Die Bestimmung von mitternächtlichem und Dexamethason-supprimiertem Kortisol im Speichel erweitert die diagnostischen Möglichkeiten bei Verdacht auf eine Überfunktion der Nebennierenrinde.

Im Rahmen der diagnostischen Abklärung eines möglichen Kortisol-exzesses wird aufgrund zahlreicher Vorteile zunehmend häufiger auf die leitliniengerechte Bestimmung von Speichelkortisol zurückgegriffen [1, 2]. So ist die Sammlung von Speichel schmerz- bzw. stressfrei und auch ohne Unterstützung durch medizinisches Fachpersonal jederzeit durchführbar. Daneben bleibt die Konzentration des Speichelkortisols ohne Kühlung über mehrere Tage stabil, so dass die entnommenen Proben über den Postweg zu einem Labor versandt werden können. Im Vergleich zu einer Blutanalyse wird zudem eine spätere Interpretation der Messergebnisse nicht durch die teilweise stark schwankenden Spiegel der Transportproteine erschwert, da im Speichel ausschließlich das für die eigentliche biologische Wirkung verantwortliche freie Hormon nachweisbar ist. In einer vorangegangenen Studie

konnten wir demonstrieren, dass eine Speichelanalyse der bisher etablierten Bestimmung des mitternächtlichen Serumkortisols mindestens ebenbürtig ist und dass auch das Dexamethason-supprimierte Speichelkortisol eine zuverlässige Einschätzung der kortikotropen Funktion erlaubt [3]. Eine wesentliche Einschränkung dieser Untersuchung ergab sich jedoch durch die Anwendung von Radioimmunoassays, welche aufgrund der erforderlichen Radioaktivität nur eingeschränkt verfügbar sind.

In einer kürzlich publizierten Studie wurde daher die Wertigkeit einer Speichelkortisolmessung mittels eines automatisierten Immunoassays untersucht [4]. Im Gegensatz zu den bisher eingesetzten Testverfahren bietet dieser Elektrochemilumineszenzassay insbesondere den Verzicht auf Radioaktivität, eine deutliche Reduktion manuell erforderlicher Arbeitsschritte sowie die

Messung einer hohen Anzahl von Proben innerhalb kürzester Zeit als potentielle Vorteile. In unsere neuere Analyse wurden 115 gesunde Probanden, 45 Kontrollpatienten mit nicht-Kortisol-produzierenden Raumforderungen der Nebenniere und 40 Patienten mit einem bestätigten Hyperkortisolismus eingeschlossen. Bei etwa zwei Drittel der letztgenannten Patienten wurde ein Kortisol-sezernierendes Nebennierenrindenadenom als Ursache identifiziert. Mittels 'Receiver Operating Characteristics' (ROC) Analysen konnten hochspezifische Grenzwerte



Dr. Timo Deutschbein

zur Erkennung eines Hyperkortisolismus berechnet werden (Speichelkortisol um 23.00 Uhr: 6,1 nmol/l, Sensitivität 95 %, Spezifität 91 %, AUC 0,97; Dexamethason-supprimiertes Speichelkortisol um 08.00 Uhr: 2,0 nmol/l, Sensitivität 97 %, Spezifität 86 %, AUC 0,97).

Somit erweitert die Bestimmung des Speichelkortisols (unter Berücksichtigung assay-spezifischer Grenzwerte) die diagnostischen Möglichkeiten bei Verdacht auf eine Überfunktion der Nebennierenrinde. Die Verwendung eines automatisierten Immunoassays erlaubt dabei eine schnelle und standardisierte Messung von Speichelkortisol sowie eine weitere Verbreitung im Rahmen der endokrinologischen Routinediagnostik.

## LITERATUR

- 1 Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 1526-1540.

Tab. 1: Vorteile der Bestimmung von Speichelkortisol.

- schmerz- und stressfreie Probengewinnung
- Abnahme ohne zeitliche oder örtliche Einschränkungen möglich
- kein Hinzuziehen medizinischen Fachpersonals erforderlich
- Bestimmung des biologisch aktiven freien Hormons
- einfache Lagerungsbedingungen
- Messung mittels automatisierter Analyseverfahren

## Berthold Lecture

# Testosteron heute: Hat Berthold das vorhergesehen?

Eberhard Nieschlag, Münster

Obwohl die Begriffe „Hormon“ und „Endokrinologie“ erst Anfang des 20. Jahrhundert geprägt wurden, gilt Arnold Adolph Berthold als der „Vater der Endokrinologie“.

Dieser Titel geht auf seine 1849 veröffentlichten Studien zur *Transplantation der Hoden* bei Hähnen zurück. Berthold transplantierte Hoden ektop auf kastrierte Hähne, die daraufhin alle Charakteristika intakter Hähne wiedererlangten und schloss daraus: „Da nun aber an fremde Stellen transplantierte Hoden mit ihren ursprünglichen Nerven nicht mehr in Verbindung stehen können, und da es keine spezifischen, der Sekretion vorstehende Nerven gibt, so folgt, dass der fragliche Consensus durch das produktive Verhältniss der Hoden, d.h. durch deren Einwirkung auf das Blut, und dann durch entsprechende Einwirkung des Blutes auf den allgemeinen Organismus überhaupt ... bedingt wird.“ Die Effekte der Kastration waren zwar in Wissenschaft und Praxis bestens bekannt, die Schlussfolgerung einer Wirkung über das Blut und nicht über die Nerven wurde aber als revolutionär betrachtet und von den Zeitgenossen nicht akzeptiert. Erst mit Beginn des

20. Jahrhunderts wurde die Bedeutung der Berthold'schen Erkenntnisse erfasst und fanden ihre endgültige Bestätigung durch die Isolierung und Synthese des Testosterons durch Ernst Laqueur 1931 bzw. Adolph Butenandt und Leopold Ruzicka 1935. Seither nahmen die pathophysiologischen Forschungen und klinischen Anwendungen des Testosterons eine rasante Entwicklung.

Die Unterfunktion der Hoden, der Hypogonadismus, wurde die Hauptindikation für eine Testosteron-Substitution. Neben den klassischen Formen des primären (z.B. Klinefelter-Syndrom) und des sekundären Hypogonadismus (z.B. Hypophyseninsuffizienz und isolierter hypogonadotroper Hypogonadismus) ist in den letzten Jahren der Altershypogonadismus (*late-onset hypogonadism*) als Mischform aus primärem und sekundärem Hypogonadismus klar definiert worden und kann bei Testosteron-Mangel und entsprechenden Symptomen wie verminder-

ter Antriebskraft, Libidoverlust, erektiler Dysfunktion. Schlafstörungen und Depressionen mit Testosteron behandelt werden. Allerdings besteht Unsicherheit, ab welchem Wert von einem Testosteron-Mangel ausgegangen werden kann, da es nicht einen einheitlichen Grenzwert, sondern symptom-spezifische Schwellenwerte gibt und z.B. Libidoverlust bereits unterhalb 15 nmol/l Testosteron im Serum auftritt und eine erektile Dysfunktion erst unter 8 nmol/l. Weiterhin wird die Therapie durch den Polymorphismus des Androgenrezeptors, der die Wirkung des Testosterons auf die einzelnen Organe und Zellen vermittelt, beeinflusst. Denn dieser Polymorphismus ist für die Ausprägung der Symptome und die Entwicklung von Nebenwirkungen unter einer Testosteron-Behandlung (z.B. Polyzytämie) von Bedeutung. Für eine individuelle Dosierung und eine Vermeidung von Nebenwirkung war die Entwicklung moderner transdermalen und intra-



Prof. Dr. Dr. Eberhard Nieschlag

muskulärer Testosteronpräparate von großer Wichtigkeit, die zu Testosteronwerten im Serum im physiologischen Bereich führen und die mit älteren Präparaten üblichen supra-physiologischen Konzentrationen vermeiden. In jüngster Zeit wurde auch erkannt, dass Testosteron nicht nur im Vollbild des Hypogonadismus diagnostisch und therapeutisch eine zentrale Rolle spielt, sondern dass auch einzelne Krankheitsbilder einerseits durch Testosteronmangel entstehen und andererseits zu Testosteronmangel führen können. So stehen große Volkskrankheiten wie das metabolische Syndrom, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen, Osteoporose und Depressionen in Wechselwirkung mit einem Testosteronmangel und können durch eine Testosteronbehandlung günstig beeinflusst werden. Da mehrere große epidemiologische Studien eine Korrelation zwischen den Testosteronwerten und der Lebenserwartung zeigen konnten, wird Testosteron heute auch als Biomarker für den allgemeinen Gesundheitszustand angesehen. Somit hat Testosteron, ausgehend von Berthold's indirektem Postulat eines Hormons und über ein reales Sexualsteroid, eine Metamorphose zum allgemeinen Gesundheitsfaktor durchlaufen.

Berthold, der sein Wissen und seine Perspektiven nicht nur in Einzelpublikationen, sondern in einem umfangreichen zweibändigen und in drei Auflagen erschienenen „Lehr-

- 2 Raff H. Utility of salivary cortisol measurements in Cushing's syndrome and adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 3647-3655.
- 3 Deutschbein T, Unger N, Hinrichs J, Walz MK, Mann K & Petersenn S. Late-night and low-dose dexamethasone-suppressed cortisol in saliva and serum for the diagnosis of cortisol-secreting adrenal adenomas. *Eur J Endocrinology* 2009; 161: 747-753.
- 4 Deutschbein T, Broecker-Preuss M, Flitsch J, Jaeger A, Althoff R, Walz MK, Mann K & Petersenn S. Salivary cortisol as a diagnostic tool for both Cushing's syndrome and adrenal insufficiency: improved screening by an automatic immunoassay. *Eur J Endocrinology.* Epub 2012 Jan 03.

## KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Timo Deutschbein  
Universitätsklinikum Würzburg  
Medizinische Klinik I  
Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie  
Oberdürrbacher Str. 6  
97080 Würzburg  
deutschbein\_t@medizin.uni-wuerzburg.de

## PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 8. März 2012  
11.00–12.30 Uhr  
Saal Arnold Schönberg

**YARE: Benign and malignant endocrine tumors: from biochemistry to patient care**  
Vorsitz: Matthias Kroiß, Würzburg und Sebastian Schmid, Lübeck

buch der Physiologie für Studierende und Aerzte“ (3. Auflage 1848) niedergelegt hat, hätte die Frage, ob er diese Entwicklung vorhergesehen hat, wahrscheinlich bejaht. Zu bezweifeln ist aber, ob er die potentielle Anwendung von Testosteron in der männlichen Kontrazeption und bei Frauen mit vermindertem sexuellen Verlangen vorhergesehen hätte, da diese Anwendungen nicht in das Denkschema der damaligen Zeit gepasst hätten.

## WEITERFÜHRENDE LITERATUR:

- Nieschlag E, Behre HM (eds) *Testosterone: action, deficiency, substitution*, Cambridge University Press, Cambridge, 4th edition, 2012.  
Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (Hrsg.) *Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. Springer, Heidelberg, 3. Auflage, 2009.

## KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Eberhard Nieschlag, FRCP  
Centre of Reproductive Medicine and Andrology of the University  
Domagkstraße 11  
48149 Münster  
eberhard.nieschlag@ukmuenster.de

## PROGRAMMHINWEIS

Freitag 9. März 2012  
10.00–10.45 Uhr  
Saal Arnold Schönberg

**Berthold lecture**  
Vorsitz: Thomas Strowitzki, Heidelberg

## Weltweit größte Studie zur medikamentösen Therapie von Schilddrüsenknoten jetzt veröffentlicht

Rund 200 Millionen Menschen auf der Welt leiden unter einer Struma nodosa, einem „Knotenkropf“. Experten der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) und der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) haben jetzt erstmals umfassend wissenschaftlich untersucht, welche Auswirkung die verschiedenen medikamentösen Therapien auf den Größenverlauf von Schilddrüsenknoten haben. In der bisher größten randomisierten, also zufallsverteilten Studie dieser Art zeigen sie, dass die Gabe des Hormons Thyroxin kombiniert mit Jodid anderen Therapien überlegen ist.

Weltweit werden Millionen von Patienten mit Struma nodosa – auch „Knotenkropf“ genannt – medikamentös behandelt. Doch belegen bisher keine prospektiven, also vorausschauenden Studien eine Wirkung dieser Therapie an einer ausreichend großen Probandenanzahl.

Mitglieder der DGE und der DGN begannen deshalb im Jahr 2004 die bisher größte vierarmige multizentrische prospektive Therapiestudie (LISA – Studie, Sponsor: Sanofi-Aventis, Berlin), in die 1024 Patienten mit Schilddrüsenknoten eingeschlossen wurden: In vier Gruppen verglichen die Forscher den Effekt der Therapien auf das Volumen von Knoten und Schilddrüse. Je eine Gruppe von Patienten nahm Jod oder Thyroxin ein, eine weitere eine Kombination von beidem und eine Vergleichsgruppe ein Placebo – ein unwirksames Medikament. Ein wichtiges Ausschlusskriterium bei der Auswahl der Patienten war der Nachweis von positiven Schilddrüsenantikörpern.

Professor Dr. Martin Grußendorf, Stuttgart, Sekretär der DGE und wissenschaftlicher Leiter der LISA Studie sagt dazu: „Sehr wichtig war für uns, dass das Thyroxin in den entsprechenden Gruppen nicht – wie in den bisher vorliegenden Studien – zu hoch dosiert wurde, da dies zu Nebenwirkungen führen kann. Dies wurde durch eine ausgeklügelte doppelblinde Adaptation der Dosis nach dem Wert für TSH, das „Thyreostimulierende Hormon“ erreicht.“

Die Studie wurde jetzt im international hoch angesehenen „Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism“ publiziert\*. Es zeigte sich, dass die kombinierte Gabe von Thyroxin und Jodid allen anderen Therapieformen bezüglich einer Volumenreduktion der Schilddrüsenknoten signifikant überlegen war; auch die Reduktion des Schilddrüsenvolumens war im Vergleich mit Placebo hoch signifikant.

Dies sei laut Grußendorf umso erstaunlicher, da der früher vorhandene deutliche Jodmangel in Deutschland nach neueren Untersuchungen ausgeglichen ist. Durch Messung der Jodausscheidung der Patienten konnte jedoch nachgewiesen werden, dass bei den Strumapatienten des LISA-Kollektivs eine deutlich niedrigere Jodausscheidung

im Vergleich zu aktuellen Zahlen für die deutsche Durchschnittsbevölkerung vorliegt.

Dies werde sicherlich weitere Forschung nach sich ziehen, zumal neuere Untersuchungen gezeigt haben, dass auch zum Beispiel in den bisher als jodreich geltenden USA mehr als 25 Prozent der Bevölkerung

eine zu geringe Jodausscheidung haben.

Professor Grußendorf: „Das wichtigste Ergebnis der LISA-Studie ist, dass jetzt nach jahrzehntelanger Geschichte einer medikamentösen Behandlung von Knotenstrumen erstmalig valide Daten vorliegen, die uns wichtige Erkenntnisse zur

Behandlung dieser Volkskrankheit in Deutschland geben und dem behandelnden Arzt helfen, die optimale Therapie bei seinen Patienten mit Struma nodosa zu finden.“

Endokrinologie ist die Lehre von Hormonen und Stoffwechsel sowie den Erkrankungen auf diesem Gebiet. Hormone werden von endokrinen Drüsen, zum Beispiel Schilddrüse oder Hirnanhangdrüse, aber auch bestimmten Zellen in Hoden und Eierstöcken, „endokrin“ sezerniert, das heißt nach „innen“ in das strömende Blut abgegeben. Im Unterschied dazu geben die „exokrinen“ Drüsen, wie beispielsweise Speicheldrüsen oder Schweißdrüsen, ihre Sekrete nach „außen“ ab.



Besuchen Sie unseren Stand in der Industrieausstellung.

## Zwischen den Zeilen. Hyponatriämie bei SIADH.

Symptome der Hyponatriämie werden oft anderen Erkrankungen zugeschrieben.<sup>1</sup>

Fehlende Behandlung kann die Symptome verschlechtern und die Gesundheit des Patienten gefährden.<sup>2</sup>



**Samsca® 15 mg / 30 mg Tabletten.** Wirkstoff: Tolvaptan. **Zusammensetzung:** 1 Tbl. Samsca® 15 mg / 30 mg enth.: 15 mg / 30 mg Tolvaptan. **Sonst. Bestandteile:** ca. 37 mg / ca. 74 mg Lactosemonohydrat, Maisstärke, Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat, Mikrokristalline Cellulose, Indigokarmin (E 132)-Aluminiumlack. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Erwachsenen mit Hyponatriämie als sekundäre Folge des Syndroms der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH). Da eine Dosisitratonsphase mit engmaschiger Überwachung des Serumnatriumspiegels und des Volumenstatus notwendig ist, muss die Behandlung mit Tolvaptan im Krankenhaus eingeleitet werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit geg. Tolvaptan o. einen sonst. Bestandteil, Anurie, Volumendepletion, hypovolämische Hyponatriämie, Hypernatriämie, Patienten ohne Durstgefühl, Schwangerschaft und Stillzeit. **Warnhinweis:** Patienten sollten Zugang zu Wasser haben und in der Lage sein, in ausreichender Menge zu trinken, um übermäßige Dehydrierung zu vermeiden. Der Flüssigkeits- und Elektrolytstatus soll bei allen Patienten überwacht werden (siehe auch Fachinformation). Für Kinder unzugänglich aufbewahren; Packungsbeilage beachten. **Nebenwirkungen:** Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100): Dysgeusie, pruritischer Hautausschlag; Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10): Polydipsie, Dehydration, Hyperkaliämie, Hyperglykämie, vermindertes Appetit, orthostatische Hypotonie, Obstipation, Mundtrockenheit, Ecchymosis, Pruritus, Pollakiurie, Polyurie, Asthenie, Pyrexie, Erhöhte Blutkreatininwerte, Hypernatriämie, Hypoglykämie, Hyperurikämie, Synkope, Schwindel, Kopfschmerzen, Unwohlsein, Diarrhö, Blut im Urin; Sehr häufig (≥ 1/10): Übelkeit, Durst. Verschreibungspflichtig! **Pharmazeutischer Unternehmer:** Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.; Hunton House, Highbridge Business Park, Oxford Road; Uxbridge, Middlesex, UB8 1HU; Großbritannien. Örtliche Vertretung in D: Otsuka Pharma GmbH, Grüneburgweg 102; 60323 Frankfurt. **Stand der Information:** August 2011

**Referenzen:** 1. Miller M. J. *Am Geriatr Soc* 2006; 54(2): 345–353. Date of Preparation: November 2011  
2. Adrogué H & Madias NE. *N Engl J Med* 2000; 342(21): 1581–1589. OPG/0212/SAM/1063

# Adrenale Steroide: Produktion und Reproduktion

## Fertilität und Schwangerschaft beim Adrenogenitalen Syndrom „für die Männer“

Nicole Reisch, München

Beim klassischen Adrenogenitalen Syndrom durch einen 21-Hydroxylasemangel (AGS) ist bei beiden Geschlechtern die Fertilität herabgesetzt, die Geburtenrate ist gegenüber der Normalbevölkerung also deutlich erniedrigt. Die Gründe für die verminderte Fertilität von Frauen mit klassischem AGS sind vielfältig.

Im Vordergrund stehen eine gestörte Ovulation durch adrenalen Androgenexzess, ein eingeschränktes Endometriumwachstum in der Follikelphase durch adrenale Progesteronhypersekretion, ein zusätzlicher ovarieller Hyperandrogenismus sowie psychosexuelle Faktoren mit eingeschränkter Akzeptanz des eigenen Körpers durch genitale Fehlbildung und Schmerzen beim Geschlechtsverkehr durch ungenügende genitale Korrekturoperation. Der Verlauf der Schwangerschaften bei Patientinnen mit klassischem AGS ist bei guter medikamentöser Einstellung jedoch in aller Regel normal und komplikationslos.

Eine englische Studie zeigte, dass auch beim klassischen AGS eine normale Schwangerschaftsrate erzielt werden kann, da die hormonell bedingten Fertilitätseinschränkungen bei ausreichender Gluko- und Mineralokortikoid-Substitution reversibel sind. [1]. Die Studie zeigte, dass 91,3 % der Patientinnen mit klassischem AGS, die Kinderwunsch hatten, schwanger wurden. Es wurde daher die gleiche Schwangerschaftsrate bei Patientinnen mit klassischem AGS wie in der Normalbevölkerung erzielt ohne Unterschied zwischen Patientinnen mit klassischem AGS mit und ohne Salzverlust. Die Normalisierung der adrenalen Androgene gelingt in der Regel problemlos, wodurch eine Ovulation ermöglicht



© Dustin Lyson - Fotolia.com

wird. Eine Hypersekretion von Progesteron hingegen ist schwieriger zu kontrollieren, jedoch Voraussetzung für eine normale Rezeptivität des Endometriums. Die Arbeit zeigte, dass eine normale Schwangerschaftsrate bei einem follikulären Progesteron unter 2 nmol/l erreicht werden kann. Die Fertilität in der Patientengruppe blieb jedoch auch in dieser Studie sehr niedrig, da bei den meisten Patientinnen kein Kinderwunsch bestand (83 von 106 Frauen) [1].

Da Dexamethason nicht von der placentaren 11- $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Typ 2 inaktiviert wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft die Substitution auf Hydrokortison oder Prednisolon umgestellt werden. Dexamethason wird in der Schwangerschaft nur dann eingesetzt, wenn im Rahmen der pränata-

len Therapie eine Nebennierensuppression beim Feten gewünscht ist. Während der Schwangerschaft kommt es physiologischerweise zu einer etwa fünffachen Erhöhung der Reninkonzentration. Es ist beschrieben, dass bei Patienten mit klassischem AGS, auch bei AGS ohne Salzverlust, die Reninkonzentration mehr als fünffach erhöht ist. Eine Dosiserhöhung von Fludrocortison bzw. eine zusätzliche Gabe von Fludrocortison bei einfach virilisierendem AGS kann daher erforderlich und sinnvoll sein [2]. Vor geplanter Schwangerschaft sollte immer der Genträgerstatus des Partners geklärt werden, um so das Risiko für ein an AGS erkranktes Kind abschätzen zu können und im Falle eines Mädchens über die Möglichkeit der Einleitung einer experimentellen pränatalen Therapie vor der 8. Schwangerschaftswoche aufgeklärt werden.

Bei nicht-klassischem AGS ist die Fertilität nur geringfügig herabgesetzt. Allerdings haben Patientinnen mit nicht-klassischem AGS eine erhöhte Abortrate (ca. 26 %), die sich jedoch mit Glukokortikoidbehandlung normalisieren lässt [3, 4].

Auch bei Männern mit klassischem AGS ist die Fertilität eingeschränkt. Eine Studie zeigte, dass bei 34 % (24/65) der Männer Kinderwunsch bestand und bei 67 % (16/24) von diesen der Kinderwunsch in Erfüllung ging [5]. Eine finnische Studie fand 80 % weniger Vaterschaften bei Män-



Dr. Nicole Reisch

nern mit AGS im Vergleich zur Normalbevölkerung [6]. Drei Faktoren tragen zur Sub- und Infertilität bei Männern mit AGS bei: Ein adrener Androgenexzess oder eine externe Glukokortikoidübertherapie können die Gonadotropinsekretion supprimieren. Darüber hinaus tragen testikuläre adrenale Resttumore (TART) erheblich zu einer eingeschränkten Fertilität bei [7]. Die sekundäre gonadale Dysfunktion bei TART entsteht durch eine Obstruktion der Tubuli seminiferi. Diese Tumore sind bei erwachsenen Patienten mit klassischem AGS sehr häufig mit einer Prävalenz von bis zu 94 %, werden aber in etwa 20 % auch schon im Kindes- und Jugendalter nachgewiesen [8]. Es konnte gezeigt werden, dass diese Tumore ACTH-responsiv sind. Unter einer Therapie mit Dexamethason können sie schrumpfen und eine normale Fertilität mit Wiederanstieg der Spermatozyten als Folge eintreten. Allerdings ist dieser Erfolg meist erst ab 0,75 mg Dexamethason und mehr möglich und daher mit Nebenwirkungen verbunden. Eine ACTH-suppressive Therapie der TART mit Dexamethason ist daher nur kurzzeitig zur Fertilitätsinduktion empfohlen. Eine chirurgische Therapie von TART ist nicht empfohlen, da kein Benefit gezeigt werden konnte, sondern der operative Eingriff sogar zu zusätzlichen testikulären Schäden führen kann [8].

Daten zur Fertilität bei Männern mit nicht-klassischem AGS liegen nicht vor. Eine Behandlung bei Kinderwunsch und eine Begleitung in der Schwangerschaft bei AGS sollte immer interdisziplinär in spezialisierten endokrinologischen Zentren zusammen mit Gynäkologen und Urologen erfolgen.

### LITERATUR

- 1 Casteras A, De Silva P, Rumsby G and Conway GS. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 70: 833–7.
- 2 Hoepffner W, Schulze E, Bennek J, Keller E and Willgerodt H. Pregnancies in patients with congenital adrenal hyperplasia

- with complete or almost complete impairment of 21-hydroxylase activity. Fertil Steril 2004; 81: 1314–21.
- 3 Bidet M, Bellanne-Chantelot C, Galand-Portier MB, Golmard JL, Tardy V, Morel Y, Clauin S, Coussieu C, Boudou P, Mowzowicz I, Bachelot A, Touraine P and Kuttent F. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 1182–90.
  - 4 Moran C, Azziz R, Weintrob N, Witchel SF, Rohmer V, Dewailly D, Marcondes JA, Pugeat M, Speiser PW, Pignatelli D, Mendonca BB, Bachega TA, Escobar-Morreale HF, Carmina E, Fruzzetti F and Kelestimur F. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 3451–6.
  - 5 Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S, Han TS, Carroll PV, Conway GS, Rees DA, Stimson RH, Walker BR, Connell JM and Ross RJ. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 5110–21.
  - 6 Jaaskelainen J, Kiekara O, Hippelainen M and Voutilainen R. Pituitary gonadal axis and child rate in males with classical 21-hydroxylase deficiency. J Endocrinol Invest 2000; 23: 23–7.
  - 7 Reisch N, Flade L, Scherr M, Rottenkolber M, Pedrosa Gil F, Bidlingmaier M, Wolff H, Schwarz HP, Quinkler M, Beuschlein F and Reincke M. High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 1665–70.
  - 8 Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Stikkelbroeck MM, Sweep FC and Hermus AR. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009; 23: 209–20.

### KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Nicole Reisch  
Medizinische Klinik und Poliklinik IV,  
Campus Innenstadt, Endokrinologie  
Klinikum der Universität München  
Ziemssenstraße 1  
80336 München  
Nicole.Reisch@med.uni-muenchen.de

### PROGRAMMHINWEIS

Mittwoch 7. März 2012  
13.00–14.30  
Saal Gustav Mahler II

**Adrenale Steroide:  
Produktion und Reproduktion**  
Vorsitz: Felix Beuschlein, München und  
Martin Fassnacht, Würzburg

### VERANSTALTUNGSHINWEIS

Freitag, 9. März 2012  
12:45 – 13:45 Uhr  
Saal „Gustav Mahler II“

#### LUNCH-SYMPOSIUM

## Hyponatriämie – Ihr Patient im Fokus

Vorsitz: Prof. Dr. med. Johannes Hensen, Hannover

### Klinische Relevanz und adäquate Diagnose

Prof. Dr. med. Johannes Hensen, Hannover

### Zielgerichtete Therapie – Ihr Patient im Fokus

Prof. Dr. med. Andreas Schäffler, Regensburg

Mit freundlicher Unterstützung  
der Otsuka Pharma GmbH



### BESTELLSCHEIN

## Zum Kennenlernen oder Abonnieren der Kongresspublikationen MedReport und MedReview

WILEY-BLACKWELL  
Blackwell Verlag GmbH  
MedReport  
Rotherstraße 21  
10245 Berlin  
Tel.: 030 / 47 03 14-32  
Fax: 030 / 47 03 14-44  
E-Mail: medreports@wiley.com  
www.medreports.de



- Ich teste 3 Ausgaben **MedReport** kostenlos
- Ich bestelle ein Jahresabo (45 Ausgaben) **MedReport** zum Preis von € 238,00\*
- Ich teste 3 Ausgaben **MedReview** kostenlos
- Ich bestelle ein Jahresabo (12 Ausgaben) **MedReview** zum Preis von € 140,00\*
- Ich interessiere mich für folgende(s) Fachgebiet(e)

\*zzgl. MwSt. und Versandkosten

Institution

Titel / Name / Vorname

Straße / Hausnummer

PLZ / Ort

Telefon / E-Mail

WIDERRUFSRECHT: Mir ist bekannt, dass ich diese Vereinbarung innerhalb von 2 Wochen beim Blackwell Verlag schriftlich widerrufen kann. Die Frist beginnt mit dem Tag der Absendung dieser Bestellung.

Datum / Unterschrift

# Adrenale Steroide: Produktion und Reproduktion Fertilität und Schwangerschaft beim Adrenogenitalen Syndrom „für die Frauen“

Ludwig Wildt, Innsbruck

Das adrenogenitale Syndrom stellt nach der Mukoviszidose die häufigste angeborene Stoffwechselstörung dar. Bei Frauen war dieses Krankheitsbild früher mit Sterilität verbunden. Bedingt durch die Fortschritte in Diagnostik und Therapie dieses Krankheitsbildes und dem besseren Verständnis der molekulargenetischen Zusammenhänge sowie der Fortschritte in der plastischen Chirurgie des Genitales haben heute die meisten Frauen mit adrenogenitalem Syndrom eine normale Ovarialfunktion und können schwanger werden.

Die Schwangerschaft bei AGS stellt dennoch eine Risikoschwangerschaft dar, die in Zusammenarbeit von Geburtshelfern, internistischen und gynäkologischen Endokrinologen sowie Pädiatern und Genetikern gemeinsam betreut werden muss. Auf einige Aspekte von Schwangerschaft und AGS soll im Folgenden eingegangen werden.

## Pathophysiologie

Ursache des adrenogenitalen Syndroms sind Störungen der Cortisolbiosynthese, die in der weitaus größten Anzahl der Fälle durch Mutationen im C21-Hydroxylasegen bedingt sind. Abhängig von der vorliegenden Mutation stellt das adrenogenitale Syndrom ein pathophysiologisches Kontinuum dar, welches sich von der partiell eingeschränkten Sekretion von Cortisol bis zur homozygoten Nullmutation mit dem Vollbild der gestörten Biosynthese und Salzverlust erstreckt. Die molekulargenetische Abklärung vor Planung einer Schwangerschaft ist deshalb von entscheidender Bedeutung.

## Fertilität beim AGS

Prinzipiell können Frauen mit adrenogenitalem Syndrom bei guter Einstellung eine normale Ovarial-



© Dustin Lyson - Fotolia.com

funktion und Fertilität aufweisen. Entscheidend für die Einstellung scheint die Korrektur einer Hyperandrogenämie zu sein, die in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Mutation in verschiedenem Ausmaß auftreten und zu hyperandrogenämisch bedingten Störungen der Ovarialfunktion führen kann. In wie weit erhöhte Plasmakonzentrationen von 17-Hydroxyprogesteron und Progesteron auf endometrialer Ebene zu einer reduzierten Fertilität beitragen können, ist ungenügend bekannt. Liegt trotz guter Einstellung



Prof. Dr. Ludwig Wildt

nostik, z.B. einer Chorionzottenbiopsie ergeben können. Sind der Embryo bzw. der Fetus homozygot Merkmalsträger, ist bei einem weiblichen Feten die pränatale Therapie mit Dexamethason zu diskutieren. Diese Therapie gilt nach wie vor als experimentell und soll nur unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt werden. Bei einem männlichen Feten ist keine pränatale Therapie mit Dexamethason erforderlich. Im Rahmen der präkonzeptionellen Beratung muss auch darauf eingegangen werden, ob eine Spontanbindung möglich ist oder ob aufgrund voran gegangener plastischer Eingriffe am Genitale eine Entbindung per Sectio sinnvoll erscheint.

## Betreuung während der Schwangerschaft

Schwangerschaften bei Frauen mit AGS müssen als Risikoschwangerschaften an einem entsprechend qualifizierten Zentrum interdisziplinär engmaschig überwacht werden. Die Therapie muss mit einem nicht plazentagängigen Corticosteroid durchgeführt werden, ggf. ist eine Dosisanpassung erforderlich. Bei Schwangerschaftskomplikationen ist

die Verabreichung einer Stressdosis von Glucocorticoiden, insbesondere während der Wehentätigkeit und bei der Entbindung erforderlich. Insbesondere der Kohlenhydratstoffwechsel bedarf einer sorgfältigen Überwachung. Auf die Notwendigkeit der Pränataldiagnostik bzw. -therapie wurde bereits hingewiesen.

## KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Ludwig Wildt  
Direktor der Universitätsklinik für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin  
Department Frauenheilkunde,  
Medizinische Universität Innsbruck  
Anichstraße 35  
6020 Innsbruck, Österreich  
ludwig.wildt@i-med.ac.at

## PROGRAMMHINWEIS

Mittwoch 7. März 2012  
13.00–14.30 Uhr  
Saal Gustav Mahler II

**Adrenale Steroide:  
Produktion und Reproduktion**  
Vorsitz: Felix Beuschlein, München und  
Martin Fassnacht, Würzburg

Speziell zur Behandlung von Akromegalie und Neuroendokrinen Tumoren entwickelt: Die einzigartige Galenik von **Somatuline Autogel®**

## START RIGHT & STAY RIGHT

**Somatuline Autogel®**

- wirkt schnell und dauerhaft<sup>1, 2, 3</sup>
- ist sicher in der Anwendung und gut verträglich<sup>1, 2, 3</sup>
- als Fertigspritze sofort anwendbar
- zur Selbstinjektion zugelassen

**Somatuline Autogel®**  
Lanreotid

NEUE FERTIGSPRITZE MIT AUTOMATISCHEM NADELSICHERUNGSSYSTEM

**Somatuline Autogel® 60 mg / 90 mg / 120 mg - Injektionslösung in einer Fertigspritze** Wirkstoff: Lanreotid. **Zusammensetzung:** 60 mg / 90 mg / 120 mg Lanreotid, als Acetat. Sonstige Bestandteile: Wasser für Injektionszwecke und Eisessig (zur pH-Einstellung). **Anwendungsgebiete:** Akromegalie, wenn nach einer chirurgischen Behandlung und/oder Radiotherapie die Spiegel des Wachstumshormons (GH) und/oder des Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) anormal bleiben oder bei Patienten, die aus anderen Gründen eine medikamentöse Behandlung benötigen. Zur Therapie klinischer Symptome bei karzinoiden Tumoren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Somatostatin, ähnliche Peptide oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Diarrhoe, weiche Stühle, Schmerzen im Bauchraum, Cholelithiasis. Häufig: Hypoglykämie, Gewichtsabnahme, Schwindel, Sinusbradycardie, erhöhter Bilirubin Spiegel, erhöhte ALAT-Werte, abnorme ASAT-Werte, abnorme ALAT-Werte, erhöhter Blutzuckerspiegel, erhöhter Wert des glykosylierten Hämoglobins, Kopfschmerzen, Nausea, Erbrechen, Verstopfung, Flatulenz, abdominale Distension, abdominales Unbehagen, Dyspepsie, Alopezie, Hypotrichose, Müdigkeit, Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen, Verdickung, Verhärtung, Knötchen, Pruritus), biliäre Dilatation. **Gelegentlich:** Erhöhte ASAT-Werte, erhöhter Blutzuckerspiegel der alkalischen Phosphatase, abnormer Bilirubin Spiegel, erniedrigter Natrium Spiegel, entfärbter Stuhl, Diabetes mellitus, Hyperglykämie, Hitzewallungen, Asthenie, Insomnie. **Nach Markteinführung:** Gelegentliche Berichte von Pankreatitis. **Verstreitungspflichtig** Ipsen Pharma GmbH, 76275 Ettlingen. Stand der Information: Mai 2010 Zul.-Nr.: 61332.00.00 / 61332.01.00 / 61332.02.00

**Referenzen**  
1 Melmed S, Cook D, Schopohl J et al. Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly receiving lanreotide Autogel therapy: a randomized, placebo-controlled, multicenter study with a 52-week open extension. Pituitary 2010;13(1):18-28.  
2 Ruzsniwski P, Ish-Shalom S, Wymenga M et al. Rapid and sustained relief from the symptoms of carcinoid syndrome: results from an open 6-month study of the 28-day prolonged-release formulation of lanreotide. Neuroendocrinology. 2004;80(4):244-51.  
3 Caron P, Cogne M, Raingeard I et al. Effectiveness and tolerability of 3-year lanreotide Autogel treatment in patients with acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 2006;64(2):209-14.

**IPSEN**  
Innovation for patient care

## VERANSTALTUNGSHINWEIS

Donnerstag, 8. März 2012  
12:45 – 14:15 Uhr  
Saal „Gustav Mahler I“

## IPSEN SYMPOSIUM

### Fortschritte in der klinischen Neuroendokrinologie

Vorsitz: Prof. Dr. Christian Strasburger, Berlin

#### Adipositas: Cross-talk zwischen Fettzelle und Gehirn

Prof. Dr. Hendrik Lehnert, Lübeck

#### Akromegalie: Co-Morbiditäten im Fokus

Dr. Christian Berg, Essen

#### NET-Therapie im Spannungsfeld zwischen aktuellen Guidelines und klinischer Erfahrung

Prof. Dr. Matthias Weber, Mainz

Mit freundlicher Unterstützung  
der Ipsen Pharma GmbH



# Osteoporose, Knochen und Hormone

## Progesteron und Knochen

Vanadin Seifert-Klauss, München



PD Dr. Vanadin Seifert-Klauss

**Viele Jahrzehnte wurde die Rolle von Östrogenen im Knochenstoffwechsel intensiv beforscht; viele Studien belegen deren anti-resorptive Eigenschaften. Dennoch haben Wissenschaftler vor allem in Kanada schon seit über 20 Jahren einen Einfluss des anderen weiblichen Hormons, Progesteron, postuliert.**

Durch Studien, die zeigen, dass der Knochenverlust während der Perimenopause um ein Drittel höher liegt als während der Postmenopause, wurden Forscher dazu angeregt, die assoziierten Mechanismen präziser zu charakterisieren. Seither wurde die alleinige Wirkung von Östrogenen in diesem Zusammenhang in Frage gestellt (Abb. 1).

Progesteron wirkt osteoanabol. Trabekulärer Knochen, der mit seiner riesigen spongiösen Oberfläche sehr stoffwechsellaktiv ist und schnell auf hormonelle Reize reagiert, nimmt bei Mädchen in der Pubertät überproportional zu. Tannerstadien 4 und 5 der Brustentwicklung sind mit der Entwicklung ovulatorischer Zyklen assoziiert. Teleologisch erscheint es denkbar, dass zeitgleich mit dem Auftreten ovulatorischer Zyklen als Voraussetzung für Schwangerschaften, auch die schnell mobilisierbaren Kalzium-Reserven des trabekulären Knochens bei Mädchen überproportional zunehmen. Damit wäre für zukünftige Anforderungen durch die fetale Mineralisation ein Reservoir

vorhanden, das gegen Ende der ovulatorischen Aktivität wieder abgebaut wird (Abb. 2).

Progesteron kann direkt G-Proteine in Osteoblasten aktivieren, was zu einer schnelleren Second-messenger-Antwort ohne Beteiligung nukleärer Rezeptoren führt.

In randomisierten klinischen Studien an postmenopausalen Frauen, welche die Östrogenmonotherapie mit der kombinierten Hormontherapie unter Verwendung von Östrogenen und Progestinen verglichen, wurde ein durchschnittlicher zusätzlicher Anstieg der Knochendichte von 0,4 % jährlich durch die Zugabe von Gestagenen erreicht (Abb. 3 und 4).

Durch sensitivere Messmethoden in der osteologischen Diagnostik wurde die Zuordnung des schnelleren Knochendichteverlustes, der bei vielen Frauen um die Menopause eintritt, in den letzten 10 Jahren zeitlich neu definiert, wie die beiden Abbildungen zeigen. Dies hat das wissenschaftliche Interesse an möglichen weiteren kausalen Mechanismen verstärkt. Diskutiert werden u. a. direkte

Einflüsse des perimenopausal steigenden FSH und dem in der Perimenopause nachlassenden Ovulationsgeschehens. In der Perimenopause, nimmt bei noch erhaltener Östrogenversorgung die Rate an ovulatorischen Zyklen von 60 % etwa 7 Jahre vor der Menopause auf 5 % im letzten Jahr vor der Menopause ab. Über 9 Jahre wurde während dieser Zeit ein trabekulärer Knochendichteverlust von 28 % beobachtet.

Für die klinische Praxis bedeuten diese Veränderungen eine Wandlung der Sichtweise, obwohl die anti-resorptive Wirkung von Östrogenen unbestritten ist. Die zusätzlichen Einflüsse von FSH und Ovulation zu quantifizieren, war Ziel der PEKNO-Studie, von der erste Auswertungen inzwischen vorliegen und auf diesem Kongress vorgestellt werden.

Neben der Perimenopause existiert eine zweite Situation, in der isolierter Progesteron-Mangel auftritt: in anovulatorischen Zyklen bleibt trotz adäquater Östrogenversorgung die Ovulation aus, meist aufgrund einer veränderten LH-Amplitude oder –

Pulsatilität. Dennoch kann die Zykluslänge unverändert normal sein. Klinische Anzeichen anovulatorischer Zyklen sind prämenstruelle Schmierblutungen und Hypermenorrhoeen ohne anatomische Ursachen, sowie Infertilität bei normaler Tubendurchgängigkeit und unauffälligem Spermogramm des Partners.

Für die Prävention von Osteoporose bedeuten die neuen Erkenntnisse eine stärkere Beachtung chronisch anovulatorischer Zyklen, die trotz regelmäßiger Menstruationsabstände vorliegen können und beispielsweise im Rahmen milder Essstörungen, starker sportlicher Betätigung und Dauerstress-Situationen gehäuft vorkommen. Die Knochen von Patientinnen mit Polyzystischem Ovar-Syndrom sind weniger betroffen, da beim PCOS durch die begleitende Hyperandrogenämie eine osteoanabole Komponente weiterhin vorhanden ist.

### LITERATUR

- Berger C, Langsetmo L, Joseph L, Hanley DA et al. Change in bone mineral density as a function of age in women and men and association with the use of antiresorptive agents CMAJ 2008; 178 (13): 1660-8.

### KORRESPONDENZADRESSE

PD Dr. Vanadin Seifert-Klauss  
Gynäkologische Endokrinologie  
Faruenklinik und Poliklinik der TU München  
Interdisziplinäres Osteoporosezentrum IOZ  
Klinikum rechts der Isar der TU München  
Ismaninger Straße 22  
81675 München  
Vanadin.Seifert-Klauss@lrz.tu-muenchen.de

### PROGRAMMHINWEIS

Freitag 9. März 2012  
11.00–12.30 Uhr  
Saal Arnold Schönberg

### Osteoporose, Knochen und Hormone

Vorsitz: Christian Kasperk, Heidelberg  
und Walter Faßbender, Dusseldorf

### IMPRESSUM

#### HERAUSGEBER UND VERLAG

WILEY-BLACKWELL  
Blackwell Verlag GmbH  
A company of John Wiley & Sons, Inc.  
Rotherstraße 21, 10245 Berlin  
Tel.: 030 / 47 0 31-432  
Fax: 030 / 47 0 31-444  
medreports@wiley.com  
www.blackwell.de

#### CHEFREDAKTION

Alexandra Pearl (-432)  
apearl@wiley.com

#### REDAKTION

Anja Lamprecht

#### ANZEIGENLEITUNG

Rita Mattutat (-430)  
rita.mattutat@wiley.com

#### SONDERDRUCKE

Barbara Beyer (-467)  
barbara.beyer@wiley.com

#### MEDIA BERATUNG

Miryam Preusser  
Tel.: 06201 / 606-127  
miryam.preusser@wiley.com

#### PRODUKTION

Schröders Agentur, Berlin  
www.schroeders-agentur.de

z.Zt. gültige  
Anzeigenpreisliste 25/2011

Einzelpreis: € 7,- zzgl. Mwst.  
Abonnement: € 238,- zzgl. Mwst.  
(45 Ausgaben jährlich)

Die Beiträge unter der Rubrik „Aktuelles aus der Industrie“ gehören nicht zum wissenschaftlichen Programm der Veranstaltung. Für ihren Inhalt sind die jeweiligen Autoren, Institutionen oder Unternehmen verantwortlich.

Angaben über Dosierungen und Applikationen sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

Nr. 8/36. Jahrgang  
Berlin, im Februar 2012

ISSN 0934-3148 (Printversion)  
ISSN 1439-0493 (Onlineversion)

ZKZ 30371

www.medreports.de

**WILEY-BLACKWELL**

• N = 4433 Frauen, Basis DXA BMD 1995-1997, Follow-up nach 3 J und 5 J;  
Berechnete jährliche individuelle Rate der BMD-Veränderung

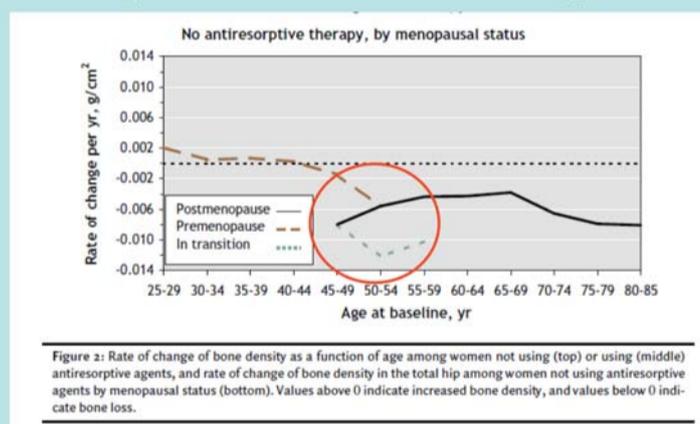


Abb. 1: Frauen verlieren während der menopausalen Transition mehr Knochen als in der Zeit davor und danach [1].

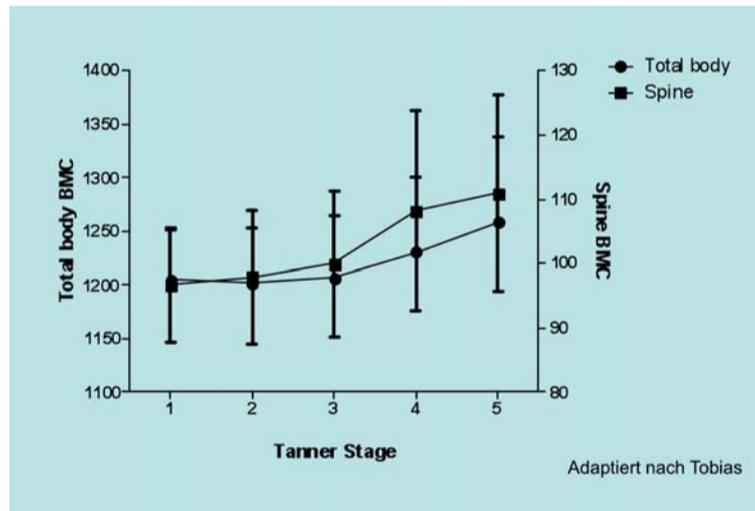


Abb. 2: Bone Mineral Content (BMC) der Wirbelsäule im Vergleich zum Ganzkörper bei 932 peri-pubertären Mädchen (Ø 11,8 Jahre) nach Tanner-Stadium der Brust.

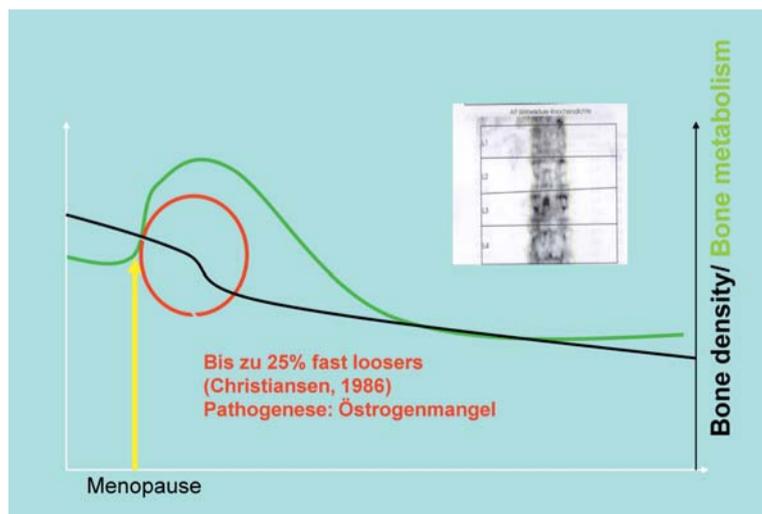


Abb. 3: Traditionelle Vorstellung der Knochenveränderungen basierend auf DXA-Messmethoden.

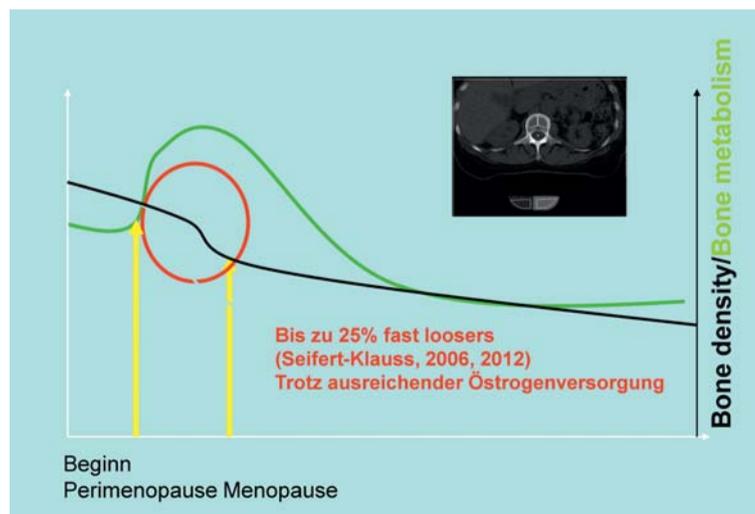


Abb. 4: Neue Sicht der Knochenveränderungen basierend auf QCT-Messungen des trabekulären (hormon-sensitiven) Knochens