

Begründet 1904.
Herausgeber: V. Diehl,
P. Dieterle, H. Goebell, K. Kochsiek,
D. Nolte, H.-P. Schuster, G. Stein.
Schriftleitung: H. Schichl.
Verlag: Urban & Vogel GmbH.
Postfach 15 22 09, 80052 München.
Telefon (089) 5 32 92-0,
Telefax (089) 5 32 92 10 0

Medizinische Klinik

Listed in Index Medicus,
Current Contents –
Clinical Medicine and
ISI/Biomed. ISSN 0723-5003.
Erscheint monatlich.
Jahresbezugpreis in der
Bundesrepublik
Deutschland 180,- DM,
im Ausland 198,- DM.

Organ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

NUMMER 5

15. MAI 1994

89. JAHRGANG

Originalarbeiten

Wolfgang Große-Heitmeyer, Thomas Huber
**Unterschiede zwischen Frauen und Männern
beim Dipyridamoltest: Symptomatische und
elektrokardiographische Befunde bei Patienten
mit koronarer Herzkrankheit** 233

Arthur Gerl, Christoph Clemm, Peter Kohl,
Judith Niedermaier, Andreas Schalhorn
**Primär extragonadale Keimzelltumoren:
Klinisches Erscheinungsbild, Differential-
diagnose und Therapie** 240

Christoph Salat, Ernst Holler, Brigitte Reinhardt,
Hans-Jochem Kolb, Rudolf Pihusch,
Peter Neumeister, Erhard Hiller
**Hyperkoagulabilität bei Patienten mit veno-
okklusiver Erkrankung nach Knochenmark-
transplantation** 245

Reinhold Munker, Mareike Darsow, Oliver Stötzer,
Jean-Pierre Kremer, Jörg Mezger
**Expression von Transforming-growth-
factor- β -3 (TGF- β -3) auf reaktiven
und malignen Zellen in Aszites und
Pleuraergüssen** 248

Klinisch-pathologische Konferenz

Rüdiger Bachor, Karin Schulz, Karl Baczako,
Wolfgang Krautzberger
**Leiomyosarkom des Ileums als seltene
Ursache einer akuten intraabdominellen
Blutung** 252

Übersicht

Gerhard Kehrler
**Zur medizinischen Bedeutung von
Gap junctions** 255

Daniel Jaspersen
**Die endoskopische Dilatation oberer
intestinaler Stenosen** 262

Bruno Allolio, Martin Reincke
Update Endokrinologie 268

Standorte

Jürgen Windeler
**Screening nach Darmkrebs: Hat sich
die Situation nach der Minnesota-Studie
geändert?** 277

Kasuistik

Johann Mittermüller, Thomas Düll, Helga Schmetzer
**Fehlinterpretation einer Deletion des
Y-Chromosoms del (Y) (q11) mit Infertilität
als Philadelphia-Chromosom-positive
chronische myeloische Leukämie** 279

Stephan Fritz, Pedro Mi-Plaza, Martin H. Hust,
Hans J. Bügler, Bernd Braun
**Seltene Ursache einer Hyponatriämie:
Die selbstinduzierte Wasserintoxikation** 283

Zuschrift
HIV-p24-Antigentest bei Blutspendern 286

Buchbesprechung 286

Preisausschreibungen 286

Nachruf Prof. Herbert Begemann 287

Aus der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin . . . 288

Impressum 292

Übersicht

Update Endokrinologie

Teil I

Bruno Allolio, Martin Reincke*

Eine umfassende Darstellung aller Neuentwicklungen in der Endokrinologie ist nicht möglich, so daß in diesem ersten Teil die Bereiche Hypothalamus/Hypophyse, Nebenniere und calciumregulierende Hormone und Knochenstoffwechsel dargestellt werden. In einem zweiten Teil sollen die Bereiche Schilddrüse, Diabetes mellitus und Gonaden vorgestellt werden. Durch die Entwicklung der molekularbiologischen Methoden hat die endokrinologische Forschung erheblich an Dynamik gewonnen. Die Aufklärung genetisch mitbedingter Endokrinopathien macht Fortschritte, die sich rasch in eine bessere klinische Betreuung der Patienten einbringen lassen [69].

Obwohl sich die Autoren auf einen Teilbereich der Endokrinologie beschränkt haben, ist ihnen nicht verborgen geblieben, daß die Auswahl subjektiv bleibt. Dies scheint unvermeidlich zu sein und kann nur dadurch ausgeglichen werden, daß bei den nächsten Updates Endokrinologie andere zu Wort kommen.

I. Hypothalamus/Hypophyse

Diabetes insipidus

Die meisten Patienten mit Diabetes insipidus haben einen zentralen Diabetes insipidus mit erniedrigten Arginin-Vasopressin-(AVP)-Konzentrationen. In der Regel liegen Strukturstörungen des zentralen Nervensystems vor, oft Tumoren, die den Hypothalamus oder den Hypophysenstiel beeinträchtigen. Als häufige Ursache des idiopathischen zentralen Diabetes insipidus wurde jetzt erstmals eine lymphozytäre Infundibuloneurohypophy-

sitis nachgewiesen, die mit der Kernspintomographie (NMR) festgestellt werden kann [46]. In der Akutphase der Erkrankung zeigt sich eine Verdickung des Hypophysenstiels, eine Vergrößerung der Neurohypophyse und ein Fehlen der erhöhten Signalstruktur der normalen Neurohypophyse. Die Erkrankung ist selbstlimitierend, und die Veränderungen sind nach zwei Jahren im NMR nicht mehr nachweisbar. Histologisch findet sich eine Infiltration der Neurohypophyse mit T-Lymphozyten und Plasmazellen. Ob sich hieraus neue immun-suppressive Therapien ergeben, bleibt abzuwarten.

Im Verständnis der familiären Form des zentralen Diabetes insipidus sind große Fortschritte gemacht worden. Molekularbiologische Untersuchungen haben die Basis dieser Erkrankung weitgehend aufgeklärt. AVP und Neuropeptid II werden als zusammenhängende Polypeptidkette synthetisiert und in den neurosekretorischen Granula aufgespalten. Verschiedene Untersucher haben jetzt unterschiedliche Mutationen nachgewiesen, die alle dazu führen, daß die normale Prozessierung des Peptids gestört ist. Es kommt zu einer allmählichen Akkumulierung der veränderten Eiweiße, so daß die magnozellularen Neurone schließlich absterben. Die Akkumulation von fehlerhaften Vorstufen bei Heterozygotie erklärt sehr gut, daß es zu einem allmählichen Zelltod kommt und daher die Erkrankung erst Monate und Jahre nach der Geburt manifest wird [53, 61, 66, 112].

Ein weiterer wichtiger Schritt gelang mit der Klärung der Pathogenese des renalen Diabetes insipidus auf molekularer Ebene. Vasopressin wirkt über spezifische Rezeptoren, die an G-Proteine gebunden sind. Es gibt zwei gut charakterisierte Rezeptoren, den V2-Rezeptor, der an die Adenylatcyclase

koppelt, und den V1-Rezeptor. Der V2-Rezeptor vermittelt nicht nur die antidiuretischen Wirkungen des Vasopressins, sondern auch vasodilatatorische Wirkungen des Hormons und sein Potential, die Faktor-VIII-Aktivität zu erhöhen. Patienten mit angeborenem Diabetes insipidus renalis haben funktionell inaktive V2-Rezeptoren. Eine größere Zahl unterschiedlicher Punktmutationen im V2-Rezeptor-Gen ist nachgewiesen worden [44, 63, 90].

Während der zentrale Diabetes insipidus derzeit gut mit DDAVP beherrscht werden kann, erlaubt die Aufklärung der Pathogenese des renalen Diabetes insipidus zum jetzigen Zeitpunkt noch keine befriedigenden Therapieansätze.

Hypophysentumoren

Patienten mit Hypophysentumoren entwickeln eine Vielzahl von Symptomen, die auf die Raumforderung und die endokrine Fehlfunktion zu beziehen sind. Am häufigsten ist eine Beeinträchtigung des Sehens durch eine Kompression des Chiasmata mit bitemporalen Gesichtsfeldausfällen. In seltenen Fällen kann das Foramen Monroe blockiert werden und sich ein Hydrozephalus entwickeln, oder es kommt zu Paresen des III. und VI. Hirnnervs bei Kompression des Sinus cavernosus. Die häufigsten Tumoren sind Prolaktinome und endokrin inaktive Tumoren. Einer der größten Erfolge der klinischen Endokrinologie ist der Einsatz von Dopaminagonisten bei Prolaktinomen, durch den nicht nur in den allermeisten Fällen eine Normalisierung der Prolaktinkonzentrationen erreicht wird, sondern auch eine Regression der Tumorgroße [9]. Eine Verminderung der Tumorgroße zeigt sich bei über 90% der Prolaktinome, wobei insbesondere in den ersten drei

* Medizinische Universitätsklinik Würzburg (Direktor: Prof. Dr. K. Kochsiek).

Monaten die Volumenverminderung sehr deutlich ist. Gesichtsfeldausfälle sind oft schon nach 48 Stunden gebessert, so daß ein neurochirurgischer Eingriff auch bei Sehstörungen in diesem Fall nicht erforderlich ist. Man beginnt eine Behandlung mit Dopaminagonisten (zum Beispiel Bromocriptin) unter enger Kontrolle des Gesichtsfeldes. Nur wenn es nicht in den ersten Wochen, spätestens in drei Monaten zu einer Besserung des Gesichtsfeldes kommt, wird operiert [9].

Die außerordentlichen Erfolge der Dopaminagonistherapie auf die Hormonsekretion und die Tumorgroße haben die Suche nach ähnlichen Effekten bei anderen Tumoren oder durch andere Pharmaka stimuliert. Auch endokrin inaktive Tumoren sind mit Dopaminagonisten behandelt worden [106]. Die Ergebnisse sind jedoch insgesamt nicht überzeugend, und eine Größenverminderung kann nur in Ausnahmefällen nachgewiesen werden. Ein Behandlungsversuch mit Dopaminagonisten bleibt damit den Patienten vorbehalten, die eine neurochirurgische Intervention ablehnen.

Bei klinisch endokrin inaktiven Tumoren konnte nachgewiesen werden, daß die Mehrzahl dieser Adenome Gonadotropine oder ihre Untereinheiten sezerniert [100]. Klinisch ist der Nachweis einer Gonadotropinsekretion durch den Tumor nicht immer einfach zu führen, da zwischen normaler und pathologischer Sekretion oft nicht sicher unterschieden werden kann. Eine Hilfe ist die paradoxe Antwort der Gonadotropine bzw. ihrer Untereinheiten auf die Gabe von TRH [20]. Die Beobachtung, daß eine große Zahl der endokrin inaktiven Tumoren tatsächlich Gonadotropinome sind, führte zu Therapieversuchen mit GnRH-Antagonisten und dem Somatostatinanalogon Octreotide [49]. Sowohl durch GnRH-Antagonisten als auch durch langwirkende Somatostatinanaloga kann die Glykoproteinhormonsekretion vermindert werden, eine signifikante Verminderung der Tumorgroße ist aber nur in Ausnahmefällen nachweisbar, so daß nach wie vor der neurochirurgische Eingriff, gegebenenfalls gefolgt von einer Bestrahlung, die Therapie der Wahl für diese Tumoren bleibt [49]. Der biochemische Nachweis von FSH, Alpha- oder Beta-Subunit kann dann als Marker für die Effektivität therapeutischer

Maßnahmen herangezogen werden [60, 71, 100].

Vergleichsweise geringere Fortschritte sind in den letzten beiden Jahren für Patienten mit Akromegalie erreicht worden. Die moderne Neurochirurgie mit selektiver transphenoidaler Entfernung des Adenoms hat insbesondere bei kleineren Tumoren ganz ausgezeichnete Erfolge und bleibt die Therapie der Wahl. Die Behandlung mit Dopaminagonisten erzielt nur ausnahmsweise einen genügenden therapeutischen Effekt und nur selten eine Tumorverkleinerung [9]. Eine erfolgreichere pharmakologische Therapie ist die Behandlung mit lang wirkenden Somatostatinanaloga (zum Beispiel Octreotide). In der großen Mehrzahl der Patienten kann eine Senkung der pathologischen Wachstumshormonkonzentrationen erreicht werden [43]. Auch eine gewisse Verminderung der Tumorgroße wird bei 30 bis 50% der Patienten beobachtet [7]. Ein besonderes Problem der Langzeittherapie sind nicht nur die hohen Kosten und die Notwendigkeit der täglich mehrfachen Injektionen, sondern auch die Entwicklung von Gallensteinen. Octreotide unterdrückt die Kontraktilität der Gallenblase und führt zur Bildung von Sludge, Gallensteinen und in Einzelfällen auch zur Cholezystitis [98].

Hinsichtlich der Pathogenese von Hypophysenadenomen haben die letzten Jahre wichtige Fortschritte gebracht. Ein wichtiger Beitrag war die Beobachtung, daß nahezu alle Hypophysenadenome monoklonal sind, das heißt ihren Ausgang von somatischen Mutationen auf hypophysärer Ebene nehmen [1, 97]. Die Hypothese, daß Hypophysentumoren hyperplasiogene Geschwulste auf dem Boden einer hypothalamischen Überstimulation sind, ist damit widerlegt. Entsprechend greifen auch alle pharmakologisch wirksamen Therapien auf hypophysärer Ebene an. Die Aufdeckung der ursächlichen somatischen Mutationen steht erst am Anfang. Bei akromegalen Patienten sind aktivierende $G\alpha$ -Mutationen nachgewiesen worden, die die Unabhängigkeit von hypothalamischen Releasing-Hormonen gut erklären [55]. Kürzlich wurde berichtet, daß invasives Wachstum von Hypophysentumoren bei Punktmutationen der Proteinkinase C auftritt [2]. Die Aufarbeitung von Hypophysengewebe, das bei der Operation gewonnen

wurde, mit molekularbiologischen Methoden wird daher möglicherweise in absehbarer Zeit eine sicherere prognostische Bewertung des postoperativen Verlaufs ermöglichen.

Wachstumshormon

Seit wenigen Jahren steht rekombinantes humanes Wachstumshormon zu therapeutischen Zwecken zur Verfügung. Damit ist die sehr unbefriedigende Situation beendet, daß zur Behandlung mit Wachstumshormon lediglich Material aus Leichenhypophysen zur Verfügung steht. Insbesondere nach Berichten über eine Infektion mit dem Jakob-Creutzfeldt-Virus war die Behandlung mit Wachstumshormon aus Leichenhypophysen nahezu eingestellt worden. Die faktisch unbegrenzte Verfügbarkeit von humanem Wachstumshormon erlaubt es nun, dieses hochwirksame Hormon für neue Indikationen breit zu prüfen.

Die Ursachen für einen Minderwuchs sind vielfältig mit Störungen der hypophysären Funktion, hypothalamischer Dysfunktion, Sekretion von biologisch unwirksamem Wachstumshormon oder verminderter peripherer Empfindlichkeit für Wachstumshormon oder Somatomedine [19]. Nach wie vor bestehen große Probleme, einen Wachstumshormonmangel mit einfachen Methoden nachzuweisen. Zwar ist bei klassischem und vollständigem Wachstumshormonmangel die Diagnose oft schon klinisch evident, zwischen vollständigem Defizit und normaler Wachstumshormonsekretion werden jedoch alle Übergänge gefunden [19]. Den höchsten diagnostischen Wert haben nach wie vor die Überprüfung der spontanen Wachstumshormonsekretion über 24 Stunden, die Überprüfung der Wachstumshormonreserve (zum Beispiel mit Wachstumshormon-Releasing-Hormon und Pyridostigmin) und die Bestimmung der IGF-I-Konzentration. Möglicherweise wird bald so vorgegangen werden, daß über den langfristigen therapeutischen Einsatz von Wachstumshormon ein Therapieversuch mit Wachstumshormon entscheiden wird. Außer bei klassischem Wachstumshormonmangel ist in der Zwischenzeit die Anwendung beim Turner-Syndrom etabliert. Die Ergebnisse sind ermutigend. Wachstumshormon kann dabei mit dem Anabolikum Oxandrolon kombiniert

werden [89]. Die Dosis muß allerdings höher gewählt werden als beim hypophysären Minderwuchs. Die Endgröße nimmt unter dieser Therapie um mehr als 8 cm zu [93]. Auch für dialysepflichtige Kinder sind die ersten Ergebnisse einer Wachstumshormontherapie zur Behandlung des Minderwuchses ermutigend. Inwieweit eine Behandlung des idiopathischen Minderwuchses erfolgversprechend ist, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht entschieden werden. Alle Studien brauchen sehr viel Zeit, da nicht die initiale Wachstumsbeschleunigung sondern der Zugewinn an prospektiver Endgröße letztlich über den Erfolg der Behandlung entscheidet. Für eine breite Anwendung sind die Kosten der Behandlung sowieso derzeit inakzeptabel hoch.

Besonders aufregend sind die Möglichkeiten einer Wachstumshormontherapie beim Erwachsenen. Die physiologische Bedeutung des Wachstumshormons nach Abschluß des Längenwachstums ist insgesamt nicht sehr umfassend untersucht [15]. Einige Beobachtungen weisen jedoch auf die Bedeutung dieses Hormons hin. So konnte gezeigt werden, daß erwachsene Patienten mit Wachstumshormonmangel eine geringere Lebenserwartung haben und daß mit zunehmendem Alter die spontane Wachstumshormonsekretion abnimmt. Insbesondere die letztere Beobachtung führte zur Prägung des Begriffs Somatopause. Sowohl Altersvorgänge als auch Wachstumshormonmangel sind assoziiert mit einer Verminderung der Proteinsynthese, einer Abnahme der Lean-Body-Mass, der Knochenmasse und einer Zunahme der Fettmasse. Die Behandlung von wachstumshormondefizienten Erwachsenen mit Wachstumshormon führt zu einem Anstieg von IGF-I, zur Steigerung der Proteinsynthese, zur Zunahme der Lean-Body-Mass und zu einer Abnahme der Körperfettmasse mit nur geringen Änderungen der Knochendichte [8, 72, 94]. Ähnliche Effekte waren auch bei gesunden Männern nachweisbar, die niedrige IGF-I-Spiegel aufwiesen [92]. Bei diesem Kollektiv wurde nach sechsmonatiger Wachstumshormonbehandlung eine Änderung der Körperzusammensetzung beobachtet, die dem eines zehn Jahre jüngeren Kollektivs entsprach. Ist damit Wachstumshormon als Geriatrikum für den Mann

entdeckt worden? Hier fehlen noch viele Studien, insbesondere was die langfristige Sicherheit anbetrifft. Kurzfristig wird die Behandlung gut vertragen, initial kommt es zu Flüssigkeitseinlagerungen und häufig zur Entwicklung eines reversiblen Karpaltunnelsyndroms. Beides kann durch Therapiepausen und Dosisanpassungen gut kontrolliert werden. Wesentlich schwerer wiegt die Unsicherheit, ob eine langfristige Wachstumshormongabe bei Erwachsenen die Entwicklung eines Diabetes mellitus oder die Entstehung von Malignomen begünstigt. Dies kann nur durch weitere Studien geklärt werden. Bemerkenswert ist, daß bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel durch die Therapie mit Wachstumshormon nicht nur körperliche, sondern auch psychische Symptome gebessert werden. Die Patienten fühlen sich leistungsfähiger und berichten über eine gesteigerte Lebensqualität [8].

Auch deutliche Besserungen bei der kardialen Belastbarkeit sind beschrieben worden. Anabole Wirkungen von Wachstumshormon auf das Herz sind seit langem bekannt [42]. IGF-I-Rezeptoren wurden auf kardialen Myozyten nachgewiesen [39]. Tatsächlich geht ein Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen mit kardialen Funktionsstörungen einher. Das interventrikuläre Septum ist dünner und die Ejektionsfraktion vermindert [64].

Ein weiterer wichtiger Aspekt sind die ausgeprägten anabolen Eigenschaften des Wachstumshormons, die zum Beispiel im Zusammenhang mit Verbrennungen und Kachexie genutzt werden können [15]. Erste Untersuchungen bei Patienten mit HIV-Infektion zeigten, daß kurzfristige Wachstumshormongabe dem Wasting-Syndrom entgegenwirken kann [68].

Die nächsten Jahre werden zweifellos eine massive Ausweitung von Studien mit zahlreichen neuen Ergebnissen bringen. Hoffentlich geht dies mit einer drastischen Senkung der Kosten dieser Therapie einher.

II. Nebenniere/Cushing-Syndrom

Cushing-Syndrom

Trotz erheblicher Fortschritte in der Diagnostik und der Therapie ist das Cushing-Syndrom immer noch für Überraschungen gut. Die neueste

Variante ist eine bilaterale noduläre Hyperplasie, die nicht ACTH-abhängig ist, sondern durch GIP (gastric inhibitory peptide) stimuliert wird. Jedesmal nach Nahrungsaufnahme wird ein Anstieg der Cortisolsekretion parallel mit einem Anstieg der GIP-Konzentration im Serum beobachtet. Nebennierenzellen dieser Nebennieren reagieren in vitro stärker auf GIP als auf ACTH. Die Nebennierenzellen dieser Patienten exprimieren den GIP-Rezeptor. Die Patienten essen sich ihr Cushing-Syndrom sozusagen an [54]. Aber offenkundig sind nicht alle Patienten mit ACTH-unabhängigem Cushing-Syndrom und bilateralen Hyperplasien GIP-abhängig. Neben der bilateralen mikronodulären Hyperplasie werden zunehmend mehr Fälle der massiven makronodulären Hyperplasie beschrieben [102]. Bei dieser Form des ACTH-unabhängigen Cushing-Syndroms sind die Nebennieren beidseitig grotesk durch große hyperplasiogene Nebennierenknoten vergrößert. Allein vom Aspekt im computertomographischen Bild her wird die Diagnose möglich. Die Pathogenese dieser Erkrankungen bleibt unklar. Um die Hypothese stimulierender Antikörper gegen den ACTH-Rezeptor ist es still geworden.

Beim ACTH-abhängigen Cushing-Syndrom bestehen nach wie vor die größten Probleme in der Differenzierung zwischen Morbus Cushing und okkultem ektopen Cushing-Syndrom [30]. Den größten diagnostischen Fortschritt brachte hier zweifellos die bilaterale Katheterisierung des Sinus petrosus inferior [73], die mit einer CRH-Stimulation verbunden wird. Die Technik ist offenbar einfacher als die bilaterale Katheterisierung der Nebennierenvenen und geht mit außerordentlich wenig Komplikationen einher, wenn die richtigen Katheter benutzt werden. Ein ACTH-Gradient zwischen hypophysenahem und peripherem Blut von $>3,0$ beweist das Vorliegen einer hypophysären ACTH-Quelle als Ursache des Cushing-Syndroms [25, 75]. Während diese Methode also sicher den hypophysären Ursprung des Cushing-Syndroms beweisen kann, sind die Hoffnungen, mit dieser Methode auch eine Seitenlokalisation des hypophysären Tumors voraussagen zu können, eher gescheitert. Alle neueren Untersuchungen haben gezeigt, daß die Seite

des Hypophysentumors nicht mit ausreichender Sicherheit vorhergesagt werden kann. Ob die direkte Blutentnahme aus dem Sinus cavernosus überlegen ist, muß zweifelhaft bleiben [103]. In Deutschland gibt es zunehmend mehr Expertise für die bilaterale Sinus-petrosus-Katheterisierung, so daß diese Methode in der Differentialdiagnose des Cushing-Syndroms großzügig eingesetzt werden sollte.

Weist die Katheteruntersuchung nach, daß eine okkulte ACTH-Quelle besteht, so liegt in den allermeisten Fällen ein Bronchuskarzinoid zugrunde. Eine Computertomographie des Thorax und unter Umständen auch eine NMR-Untersuchung des Thorax sind dann notwendig und müssen gegebenenfalls in Abständen wiederholt werden. In manchen Fällen bleibt die ACTH-Quelle über Jahre unentdeckt [30]. In diesen Fällen ist bis zum Auffinden des Tumors eine adrenostatische Therapie sinnvoll. Neuerdings bewährt hat sich Ketoconazol, aber auch Aminoglutethimid, Metopiron und o, p',DDD (Mitotane) können hierzu eingesetzt werden [65]). Gute Erfahrungen liegen auch mit dem Glukokortikoidantagonisten RU 486 vor, der bei uns immer noch nicht zugelassen ist. Ein besonderes Problem bei der Behandlung mit RU 486 besteht darin, daß im Gegensatz zu den anderen adrenostatischen Therapeutika der Therapieeffekt nicht durch Hormonmessungen, sondern nur klinisch überwacht werden kann, so daß enge Kontrollen durch einen erfahrenen Endokrinologen notwendig sind [105].

Nebennierenkarzinom

Unverändert unbefriedigend ist die therapeutische Situation auch für die Behandlung des metastasierten Nebennierenkarzinoms [3]. Mitotane und Polychemotherapie führen nur in etwa 10 bis 20% der Fälle zu einer Teilremission, wobei ernsthafte Nebenwirkungen die Regel sind und eine Lebensverlängerung bisher nicht erwiesen ist [58]. Die Suche nach Alternativen geht weiter. Einzelne Patienten reagieren auf Suramin mit einer Teilremission, aber auch hier sind die Nebenwirkungen, insbesondere Gerinnungsstörungen, außerordentlich, so daß sogar Todesfälle beschrieben wurden [4, 56]. Eine weitere Substanz, die

jetzt untersucht wurde, ist Gossypol. Drei von 18 Patienten, die auf andere Therapieschemata nicht angesprochen hatten, zeigten eine deutliche Abnahme des Tumorumfanges unter Gossypol [31]. Die Nebenwirkungen von Gossypol waren offenbar kein Problem. Die Wirkungsmechanismen von Suramin und Gossypol sind nicht klar. Gossypol hat bisher die Endokrinologen als männliches Kontrazeptivum interessiert. Es wirkt spermatotoxisch, führt aber gelegentlich zu einer schweren Hypokaliämie und in Einzelfällen auch zu reversiblen Lähmungen.

Inzidentalome

Anhaltende Unsicherheit gibt es auch bezüglich der diagnostischen und therapeutischen Strategien bei zufällig entdeckten, klinisch stummen Nebennierenraumforderungen, den sogenannten Inzidentalomen [38]. Pathologische Untersuchungen haben mikroskopische oder makroskopische Nebennierenknoten in 2 bis 9% der Fälle nachgewiesen. Offensichtlich ist die überwiegende Zahl gutartig und ohne endokrine Funktion, so daß durch eine generelle chirurgische Intervention mehr Menschen zu Schaden kommen als gerettet werden. Diagnostik und Therapie sollten so eingesetzt werden, daß mit sparsamen Methoden gravierende Erkrankungen frühzeitig erkannt werden. Die Diagnostik sollte regelmäßig die Bestimmung der Katecholamine im 24-Stunden-Urin umfassen und bei spontaner Hypokaliämie auch einen primären Hyperaldosteronismus ausschließen [91]. Normotone und normokaliämische Patienten brauchen nicht auf einen Hyperaldosteronismus hin getestet werden. Wichtig scheint jedoch auch der Ausschluß eines Hypercortisolismus bei fehlenden Zeichen eines Cushing-Syndroms (Prä-Cushing-Syndrom). Diese Situation ist offenbar nicht allzu selten [84] und kann insbesondere zu Problemen führen, wenn eine solche Raumforderung entfernt wird, da es postoperativ zur Addisonkrise kommen kann [45]. Nebennierentumoren dürfen daher niemals ohne Kenntnis über ihre endokrine Aktivität operativ entfernt werden. Ist der Tumor endokrin inaktiv, so hat sich die Tumorgroße als das beste Kriterium für das weitere Vorgehen herausgestellt. Tumoren, die einen Durchmes-

ser von 6 cm überschreiten, sind mit hoher Wahrscheinlichkeit maligne und sollten operativ entfernt werden. Maligne Raumforderungen zeigen in den T2-gewichteten Bildern der Kernspintomographie häufig eine hohe Intensität [35, 52]. Besonders häufig scheinene Nebenniereninzidentalome auch bei Patienten mit adrenogenitalem Syndrom (AGS) zu sein, und zwar sowohl bei homozygoten als auch bei heterozygoten Patienten. Eine entsprechende Anamnese oder biochemische Befunde erlauben daher unter Umständen frühzeitig eine Einordnung [47].

Nebennierenmarktumoren, also Phäochromozytome, sind offenbar häufiger Teil eines genetischen familiären Syndroms als bisher angenommen. In einer Zusammenstellung waren 19 von 82 nicht selektierten Patienten mit Phäochromozytom so einzuordnen. 4% zeigten ein MEN-II-Syndrom, 19% die von Hippel-Lindausche Erkrankung [70]. Ob dieser hohe Prozentsatz an von Hippel-Lindau-Fällen eine Freiburger Spezialität ist oder sich in anderen Serien bestätigt, bleibt abzuwarten. Auf alle Fälle ist es wichtig, bei allen Patienten mit Phäochromozytomen ein entsprechendes Screening auf diese familiären Erkrankungen durchzuführen.

Wechselwirkungen mit dem Immunsystem

Immer komplexer erscheint die Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse. Besonderes Interesse erweckt die Wechselwirkung zwischen dem Immunsystem und dem neuroendokrinen System, zwischen denen offenbar eine enge Kommunikation besteht [10]. Interleukin 1, Interleukin 6 und wahrscheinlich auch Tumornekrosefaktor Alpha (TNF α) stimulieren die Synthese und Sekretion von Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und Vasopressin auf der Ebene des Hypothalamus [96]. Die daraus resultierende Aktivierung der Hypophysen-Nebennieren-Achse vermindert die Intensität der Immunantwort, da nahezu alle Komponenten dieser Antwort durch Cortisol vermindert werden [82]. Es besteht damit ein Regelkreis zwischen Immunantwort und Nebennierenfunktion, wobei die Cortisolproduktion dazu dient, die Entzündungsantwort nicht überschießend und damit selbstzerstörend werden zu

lassen. Entsprechend zu ersten Tiermodellen haben auch Patienten mit rheumatoider Arthritis und solche mit chronischem Müdigkeitssyndrom offenbar eine verminderte Nebennierenantwort auf Streß [12, 22]. Die engen Beziehungen zwischen Immunsystem und Hypophysennebennierenachse können vielleicht ausgenutzt werden, um bessere Tests für die Integrität dieser Achse zu entwickeln. Für die bisher noch häufig eingesetzte Insulinhypoglykämie gibt es viele Kontraindikationen, der Test ist risikoreich und bedarf einer engen Überwachung. Er ist daher wenig beliebt. Der CRH-Test greift direkt an der Hypophyse an und erlaubt daher keine sichere Beurteilung der hypothalamischen Funktion. Neu vorgeschlagen wird der Naloxon-Test [75]. Der Opiatantagonist Naloxon stimuliert offenbar das System über eine Freisetzung von hypothalamischem CRH, zumindest kann im Tierversuch durch Hypophysensstielerdung die stimulierende Wirkung von Naloxon beseitigt werden [27]. Naloxon hat relativ wenig Nebenwirkungen und könnte möglicherweise die Insulinhypoglykämie ablösen. Sehr interessant ist auch der Versuch, eine Stimulation der Achse mit Interleukin 6 durchzuführen. Hierzu liegen jetzt erste Ergebnisse vor [59]. Die Nebenwirkungen des Tests waren gering, und diese Methode scheint eine Möglichkeit zu sein, die Interaktion zwischen Endokriniem und Immunsystem *in vivo* zu überprüfen. Überraschend ist dabei, daß bereits eine Woche nach Interleukin-6-Behandlung im Rahmen einer Tumorthherapie eine deutliche Hyperplasie beider Nebennieren in der Computertomographie nachweisbar wird. Es könnte daher sein, daß die anhaltende Gabe von Interleukin 6 auch direkt auf die Nebenniere einwirkt und den ACTH-Effekt potenziert.

Lorenzos Öl

Schließlich noch eine Enttäuschung: Während Hollywood schon eine erfolgreiche Behandlung der seltenen Adrenomyeloneuropathie in dem Film „Lorenzos Öl“ feierte, erwies sich diese Behandlung in kontrollierten Studien als nicht wirksam [6]. Die Adrenomyeloneuropathie und die Adrenomyeloneuropathie sind genetische Erkrankungen, die mit einer Neben-

nierenunterfunktion und einer zunehmenden Leukodystrophie bzw. Myeloneuropathie einhergehen. Sie sind assoziiert mit einem verlangsamten Abbau überlanger gesättigter Fettsäuren, die sich in der Nebenniere und im Zentralnervensystem anreichern. Der Einsatz einer speziellen Diät, die die Synthese dieser langen Fettsäuren verhindert, war daher logisch und führte immerhin in Hollywood zum Erfolg, – nicht jedoch in der Wirklichkeit, wo weiterhin nach einer wirksamen Therapie für diese progressive neurodegenerative Erkrankung gesucht werden muß [88].

III. Calciumregulierende Hormone und Knochenstoffwechsel

Osteoporose

Osteoporose ist charakterisiert durch eine niedrige Knochenmasse und eine gestörte Mikroarchitektur des Knochens, die zu einer erhöhten Brüchigkeit führt, so daß die Patienten ein erhöhtes Frakturrisiko haben [23]. Beschwerden haben die Patienten erst, wenn Frakturen eingetreten sind, und dann gelingt die Diagnose nach Ausschluß anderer Osteopathien relativ leicht. In diagnostisch unklaren Fällen wird eine Beckenkambibiopsie durchgeführt. Aus naheliegenden Gründen möchte man die erkrankten Personen erkennen, bevor Frakturen mit zum Teil irreversiblen Schäden aufgetreten sind. Wann eine Osteoporose diagnostiziert werden darf bei einem Patienten, der noch keine Fraktur erlitten hat, ist nicht scharf definiert. Eine suffiziente Analytik der Mikroarchitektur *in vivo* gelingt derzeit noch nicht und bleibt Gegenstand intensiver Forschung. Auch die Bewertung von Risikofaktoren (positive Familienanamnese, zarter Körperbau, ungenügende Calciumzufuhr u. a.) bleibt in der Regel ungenügend.

In den letzten Jahren ist versucht worden, mit der Knochendichtemessung (Osteodensitometrie) die diagnostische Lücke zu füllen. Damit eine Fraktur auftreten kann, muß das Trauma größer sein als die Knochenstabilität. Diese steht in enger Beziehung zur Knochenmasse, so daß bei geringerer Masse ein leichteres Trauma bereits eine Fraktur auslösen kann [33]. Die vergangenen Jahre haben daher zu einer erheblichen Ausweitung der

Densitometrie geführt. Derzeit werden in der Bundesrepublik Deutschland jährlich über 700 000 Messungen durchgeführt. Die Kosten, die durch diese Messungen entstehen, betragen 50 Millionen DM pro Jahr. Die Indikation wird offenbar sehr großzügig gestellt. Die Bewertung der Meßergebnisse ist so uneinheitlich, daß viele Patienten verunsichert werden. Der praktische und wissenschaftliche Wert dieser Methode wird daher von manchen in Zweifel gezogen. Zu Unrecht: Mehrere prospektive Studien haben gerade nachgewiesen, daß die Knochendichtemessung in der Lage ist, das Frakturrisiko vorherzusagen [16, 17, 62]. Diese Ergebnisse sind auch deshalb bedeutend, weil mit der Östrogen-Gestagen-Prophylaxe geeignete präventive Maßnahmen möglich sind [85]. Hierbei ist wichtig, daß die Verabreichung der Östrogenpräparate über einen Zeitraum von zehn Jahren erfolgt, wenn eine deutliche Senkung der Frakturrate gelingen soll [29]. Auch andere Probleme der Densitometrie scheinen weitgehend gelöst zu sein. Zunehmend liegen zuverlässige Normalbereiche vor, und auch die Vergleichbarkeit unterschiedlicher Densitometrieverfahren ist durch die Einführung des COMAC-Phantoms verbessert worden [24]. Sollte die Densitometrie nicht mehr zur Verfügung stehen, so wäre die Diagnostik erheblich behindert. Der richtige Weg ist daher nicht die Abschaffung der Methode, sondern der rationalere und sparsamere Gebrauch. Hierbei ist darauf zu achten, daß die Meßwerte gut dokumentiert werden und die unseligen Prozentangaben durch plausible Perzentilwerte ersetzt werden [78]. Hinsichtlich der besten densitometrischen Methode herrscht Uneinigkeit. Die meisten epidemiologischen Daten sind zweifellos mit der DXA-Technik erhoben worden [16, 17, 62]. Dabei zeigte sich, daß die Messung am Schenkelhals für die Diagnostik der Messung im Bereich der Wirbelsäule überlegen ist [37]. Die Hauptursache hierfür dürften die häufigen degenerativen Veränderungen im Bereich der Wirbelsäule sein. Für die computertomographischen Methoden, die durch solche Fehler nicht beeinflußt werden, liegen bisher leider noch keine prospektiven Studien vor.

Während nach überstürzter Einführung der Densitometrie die Daten-

lage jetzt klarer wird und die Methode in ihrer Wertigkeit zunehmend besser eingeordnet werden kann, drängt schon als alternatives Verfahren die Ultraschalldiagnostik auf den Markt. Dabei wird unterstellt, daß mit dieser Methode außer der Knochenmasse auch die Knochenqualität mitbeurteilt werden kann [36, 41]. Obwohl der Ultraschall durch die fehlende Strahlenbelastung und die geringeren Gerätekosten auf den ersten Blick attraktiv erscheint, sollte hier auf keinen Fall ohne robuste Datenlage und umfangreiche Studien ein Einsatz dieser Methoden für die Routine propagiert werden. Derzeit ist die Densitometrie zur Risikobeurteilung noch zweifellos überlegen [57, 110].

Hinsichtlich der Pathogenese der postmenopausalen Osteoporose ist jetzt an unterschiedlichen Modellen überzeugend nachgewiesen worden, daß der größte Verlust in den ersten fünf Jahren über einen erhöhten Knochenumsatz stattfindet [34]. Übergewichtige Frauen besitzen einen gewissen Schutz, möglicherweise durch die hohe Östrogenbildung in den Adipozyten oder durch noch ungeklärte andere Mechanismen [104]. Eine bedeutende Rolle spielen auch die Zytokine. Interleukin 1 ist ein potenter Stimulator der Knochenresorption, und es konnte gezeigt werden, daß osteoporotische Frauen mit hohem Knochenumsatz mehr Interleukin aus peripheren Monozyten in Kultur freisetzen [76]. Ergänzend wurde gezeigt, daß ein spezifischer kompetitiver Hemmstoff für die Interleukin-1-Wirkung (der Interleukin-1-Rezeptorantagonist) mit zunehmendem Abstand von der Menopause verstärkt produziert wird und damit die High-Turn-over-Osteoporose begrenzen kann [77]. Eine weitere Untersuchung wies nach, daß nicht nur Interleukin 1, sondern auch Interleukin 6 und TNF α von Monozytenkulturen postmenopausaler Frauen in gesteigerter Weise sezerniert werden [14]. Zytokine spielen offenbar eine entscheidende Vermittlerrolle für die gesteigerte Knochenresorption im postmenopausalen Östrogendefizit.

Einen neuen und aufregenden Befund stellt die Beobachtung dar, daß Vitamin-D-Rezeptorgenvarianten eng mit der Knochendichte korreliert sind. Morrison et al. [67] konnten zeigen, daß nahezu 50% der Variationen der Knochendichte durch unterschiedliche

Vitamin-D-Rezeptorallele erklärt werden können. Diese Beobachtung erklärt nicht nur die lange bekannte genetische Prädisposition für die Osteoporose, sondern könnte auch den Zusammenhang zwischen der im Jugendalter erreichten Peak-Bone-Mass und späteren Frakturen untermauern. Allerdings bleiben hier noch viele Fragen offen. Untersuchungen an anderen Populationen sind dringend erforderlich, um zu klären, ob der an einer australischen Population gewonnene Befund Allgemeingültigkeit besitzt.

Die beste Therapie der Osteoporose bleibt die Prävention. Daß diese durch langfristige Östrogen-Gestagen-Substitution bei postmenopausalen Frauen gelingt, wird nicht mehr bestritten. Schwieriger ist die Bewertung einer Calciumsupplementierung. Eine Übersichtsarbeit, die 43 Studien seit 1988 ausgewertet hatte, fand bei 21 Arbeiten einen positiven Zusammenhang zwischen Calciumaufnahme und Knochenmasse, bei 16 Arbeiten fehlte ein solcher Zusammenhang. Entscheidend scheint eine ausreichend hohe und sichere Calciumzufuhr zu sein, damit die Studienergebnisse positiv sind [40, 83]. Es scheint also sinnvoll zu sein, den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung zu folgen und bei postmenopausalen Frauen zur Osteoporoseprävention eine Calciumzufuhr von 1500 mg sicherzustellen, möglichst mit der täglichen Nahrung aufzunehmen. Eine weitere gute Nachricht für Calciumfreunde präsentierten Curkan et al. [18], die zeigten, daß eine hohe Calciumaufnahme das Risiko für Nierensteine nicht nur nicht erhöht, sondern sogar erniedrigt. Eine Nephrolithiasisanamnese ist damit kein Grund mehr, osteoporosegefährdeten Patienten eine ausreichende Calciumzufuhr vorzuenthalten.

Bei der Therapie der manifesten Osteoporose mit Fluoriden ist möglicherweise ein Wendepunkt erreicht. Nach den beiden prospektiven Doppelblindstudien, die zwar eine deutliche Zunahme der Knochendichte im Bereich der Wirbelsäule, jedoch keine signifikante Abnahme der Frakturen unter einer Fluoridtherapie gezeigt hatten, ist das Vertrauen in die Fluoridtherapie nachhaltig erschüttert worden, zumal die Behandlung gar nicht so selten mit Nebenwirkungen (zum Beispiel Schmerzen im Bereich der Sprunggelenke) verbunden ist [51, 86].

Die Fluoriddosis in diesen Studien ist mit gutem Grund als zu hoch kritisiert worden, so daß nicht ausgeschlossen werden kann, daß mit einer anderen Dosis günstigere Ergebnisse erzielt werden. Eine Nachanalyse von Riggs et al. [87] hat gezeigt, daß bei einer geringeren Fluoriddosis eine Abnahme der Frakturrate beobachtet werden konnte. Die Fluoridbefürworter weisen darauf hin, daß es bedeutsam ist, das richtige therapeutische Fenster zu erreichen [111]. Dieses scheint jedoch schmal und nicht ganz leicht anzu-steuern zu sein. Jedenfalls besteht außerhalb von Deutschland und Frankreich weitgehende Einigkeit, daß bis zum Vorliegen positiver Ergebnisse in randomisierten Doppelblindstudien Fluoride nicht mehr eingesetzt werden sollten [50]. Besonders verblüffend ist auch, daß in Deutschland nach wie vor Fluoride umfangreich bei Patienten eingesetzt werden, die noch keine Frakturen haben. Es gibt keine einzige kontrollierte Studie, die den Nutzen einer solchen Therapie belegt. Etwas beunruhigend ist auch, daß es Verdachtsmomente gibt, daß Fluoride im Bereich der Extremitäten (Schenkelhals, distaler Radius) eher ungünstig wirken [50]. Eine kürzlich veröffentlichte Studie zur Epidemiologie der Schenkelhalsfrakturen ergab jedenfalls keinerlei günstigen Effekt einer vorangegangenen Fluoridtherapie hinsichtlich des Verhinderns von Schenkelhalsfrakturen, im Gegensatz zu der Anwendung von Calcium, Calcitonin oder Östrogenen, durch die das Risiko, eine Schenkelhalsfraktur zu erleiden, vermindert zu sein schien [48].

Möglicherweise erledigt sich diese Diskussion bald durch therapeutische Alternativen. Nachdem schon klar ist, daß eine Östrogen-Gestagen-Gabe auch bei manifester Osteoporose günstig wirkt [13], sind es vor allen Dingen die Bisphosphonate, die eine vielversprechende Zukunft erwarten lassen [32]. Nach den ersten Untersuchungen mit Etidronat [101, 109], die hinsichtlich der Frakturrate und der Knochendichte durchaus vielversprechend waren, drängen jetzt die moderneren Bisphosphonate (Tiludronat, Alendronat, Pamidronat und Residronat) nach vorn. Diese Bisphosphonate führen zu einer Hemmung der Knochenresorption in einer Dosierung, die um ein Vielfaches niedriger ist als für Etidronat, und beeinträchtigen nicht die Mi-

neralisierung des Knochens [32]. Im Gegensatz zu Etidronat können dadurch die Bisphosphonate der dritten Generation kontinuierlich angewendet werden. Erste Untersuchungen lassen eine Zunahme der Knochendichte und eine Abnahme der Frakturrate erwarten. Da Bisphosphonate langfristig im Knochen verbleiben, werden allerdings noch einige Jahre vergehen, bevor zur langfristigen Sicherheit der Therapie eine zuverlässige Aussage möglich ist. Das vollständige Spektrum der Wirkung der Bisphosphonate ist noch nicht aufgeklärt und wird Gegenstand einer Übersichtsarbeit in dieser Zeitschrift sein [81]. Über den Mechanismus der Knochendichtezunahme bei Resorptionshemmung herrscht Unsicherheit. Eine Möglichkeit könnte darin bestehen, daß der Knochen stärker mineralisiert wird, was nicht unbedingt seiner Belastbarkeit guttun muß.

Sehr erfreulich wäre es, wenn sich die Vermutung bestätigen würde, daß durch die inhibitorische Wirkung der Bisphosphonate die osteoklastären Resorptionslakunen an Tiefe verlieren bei unbeeinträchtigt osteoblastärer Funktion. In diesem Fall würde eine positive Knochenbilanz mit zunehmender Stabilisierung möglich sein [32].

Auch Vitamin D und aktive Vitamin-D-Analoga werden für die Behandlung der Osteoporose zunehmend bedeutsam. Die meisten Studien haben dabei ältere Patienten mit manifester Osteoporose untersucht. Sehr eindrucksvoll sind die Ergebnisse einer französischen Arbeitsgruppe [18], die gezeigt hat, daß die Verabreichung von 800 IU Cholecalciferol in Verbindung mit einer Calciumzufuhr bereits innerhalb von 18 Monaten zu einer dramatischen Verminderung von Schenkelhalsfrakturen führt. Bei den untersuchten sehr alten Patienten ist das Parathormon erhöht und die Calciumaufnahme beeinträchtigt. Der sekundäre Hyperparathyreoidismus wird durch die Verabreichung von Vitamin D und Calcium effektiv beseitigt.

Niedrige Dosierungen sowohl von 1,25-D₃ (0,5 µg/Tag) und auch 1α-D₃ (1,0 µg/Tag) führen zu einer deutlichen Verminderung der Frakturrate von Wirbelkörperfrakturen, obwohl in dieser Dosierung keine wesentliche Zunahme der Knochendichte erreicht wird [74, 108]. Warum trotz fehlender

Zunahme der Knochendichte eine deutliche Abnahme der Wirbelkörperfrakturen möglich ist, ist ungeklärt. Vielleicht führt eine Absenkung des Knochenturnovers unmittelbar zu einem Stabilitätsgewinn, da weniger Resorptionslakunen entstehen. Überraschenderweise kann die Verabreichung von 1α-D₃ auch den postmenopausalen Knochenverlust aufhalten [79]. Außerdem wurde gezeigt, daß 1α-D₃ und 1,25-D₃ zu einer Zunahme des kompakten Knochens führen können [99].

Schließlich gibt es auch den erfolgreichen Einsatz von 1,25-D₃ in Verbindung mit Calcium und Calcitonin zur Behandlung der steroidinduzierten Osteoporose bzw. zu ihrer effektiven Prävention [95]. 1,25-D₃ wurde in einer mittleren Dosis von 0,6 µg/Tag eingesetzt und verhinderte auch ohne Calcitonin die Knochenverluste im Bereich der Wirbelsäule.

Grundsätzlich sind noch mehr Erfahrungen mit Vitamin-D-Präparaten bei der Osteoporose notwendig; insbesondere das Risiko einer Hyperkalzämie macht eine sorgfältige Überwachung der Patienten erforderlich.

Parathormon

Eine Fülle von molekularbiologischen Untersuchungen dringt immer tiefer in die Pathogenese des primären Hyperparathyreoidismus (pHPT) ein. Der pHPT entsteht in den meisten Fällen auf dem Boden einer monoklonalen Expansion [5]. In den letzten Jahren gelang der Nachweis eines spezifischen Onkogens für die Entstehung des pHPT. Es handelt sich um das PRAD1. Durch ein Rearrangement wird das Protoonkogen unter die Kontrolle des PTH-Regulators gestellt und überexprimiert [5]. Dieser Mechanismus ist jedoch nur bei einem Teil der Nebennierenadenome wirksam, und andere Mutationen spielen ebenfalls eine Rolle. Mit hoher Wahrscheinlichkeit wird in Kürze die molekulare Basis des MEN1-Syndroms aufgeklärt und damit ein weiterer Einblick in die Pathogenese des pHPT möglich.

Die Bedeutung der präoperativen Lokalisationsdiagnostik beim pHPT ist kürzlich noch einmal umfassend dargestellt worden [26]. Danach ist die wichtigste Lokalisationsmaßnahme vor der ersten Operation die Lokalisation eines in der Nebenschilddrüsenchirurgie

erfahrenen Chirurgen. Weder der präoperative Ultraschall noch die Szintigraphie noch das CT oder die Kernspintomographie haben dann auf das Ergebnis einer Operation oder die Operationsdauer einen Einfluß [26]. Entsprechend sollten insbesondere die teuren Methoden präoperativ nicht angewendet werden. Für die Ultraschalluntersuchung spricht, daß im Rahmen dieser Untersuchung auch Veränderungen an der Schilddrüse leicht nachgewiesen werden können, die das intraoperative Vorgehen (Schilddrüsenknotenresektion) modifizieren können. Vollständig anders ist die Situation, wenn bereits eine Operation erfolglos durchgeführt wurde. In diesem Fall sind umfangreiche diagnostische Maßnahmen gerechtfertigt. Neben der Kernspintomographie gibt es jetzt gute Erfahrungen mit der Subtraktionsszintigraphie mit Technetium-99m-Sestamibi-123-Jod [107]. In sieben von sieben voroperierten Fällen konnte das Nebenschilddrüsenengewebe präoperativ korrekt lokalisiert werden. Günstig war insbesondere, daß in keinem Fall eine falsch-positive Signalgebung den Chirurgen in die Irre führte.

Die Therapie des pHPT ist grundsätzlich chirurgisch. Bei leichteren Fällen und insbesondere im sehr hohen Lebensalter wird der operative Eingriff wegen des Risikos und des meist gutartigen Verlaufs des pHPT gern vermieden. Hier besteht jetzt durch den Einsatz von Bisphosphonaten ein neues Prinzip, um eine konservative Therapie durchzuführen [80]. Die Gabe der Bisphosphonate kann dabei niedrig dosiert und intermittierend erfolgen.

Calcitonin

Beim medullären Schilddrüsenkarzinom im Rahmen der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2A ist 1993 der lange erwartete Durchbruch erfolgt. Das betroffene Gen ist das RET-Protoonkogen, bei dem in 20 von 23 unterschiedlichen Familien charakteristische Mutationen nachgewiesen werden konnten. 23 Kontrollen zeigen in keinem Fall eine Mutation [69]. Die Entdeckung hat große Konsequenzen für das Screening von Angehörigen von Patienten mit MEN 2A. In Kürze wird es routinemäßig möglich sein, durch molekulare Diagnostik Betroffene von nichtbetroffenen Angehörigen

zu trennen. Allerdings entstehen dadurch neue unbeantwortete Fragen: Wenn bei einem Neugeborenen molekularbiologisch ein MEN-2A-Status nachgewiesen wurde, wann soll dann die Thyreoidektomie erfolgen? Hier müssen noch schlüssige Strategien erarbeitet werden.

Literatur

- Alexander, P.: Do cancers arise from a single transformed cell or is monoclonality of tumours a late event in carcinogenesis? *Brit. J. Cancer* 51 (1985), 453–457.
- Alvaro, V., L. Lévy, C. Dubray, A. Roche, F. Peillon, B. Quérat, D. Joubert: Invasive human pituitary tumors express a point mutated alpha-protein kinase-C. *J. clin. Endocr. Metab.* 77 (1993), 1125–1129.
- Arlt, W., M. Reincke, W. Winkelmann, B. Alolio: Klinik und Therapie des Nebennierenrindenzonadenkarzinoms. *Therapiewoche* 40 (1990), 2400–2406.
- Arlt, W., M. Reincke, L. Siekmann, W. Winkelmann, B. Alolio: Suramin in adrenocortical cancer-limited efficacy and serious toxicity. *Clin. Endocr.* (in press).
- Arnold, A.: Genetic basis of endocrine disease 5: molecular genetics of parathyroid gland neoplasia. *J. clin. Endocr. Metab.* 77 (1993), 1108–1112.
- Aubourg, P., C. Adamsbaum, M. C. Lavallard-Rousseau, F. Rocchiccioli, N. Cartier, J. Jambaqué, Ch. Jakobczak, A. Lemaire, F. Boreau, C. Wolf, P. F. Bougnères: A two-year trial of oleic and erucic acids ("Lorenzo's Oil") as treatment for adrenomyeloneuropathy. *New Engl. J. Med.* 329 (1993), 745–752.
- Barkan, A. L., R. V. Lloyd, W. F. Chandler et al.: Preoperative treatment of acromegaly with long-acting somatostatin analog SMS 201-995. Shrinkage of invasive pituitary macroadenomas and improved surgical remission rate. *J. clin. Endocr. Metab.* 67 (1988), 1040–1048.
- Bengtsson, B., S. Eden, L. Lönn, H. Kvist, A. Stokland, G. Lindstedt, I. Bosaeus, J. Tölli, L. Sjöström, O. G. P. Isaksson: Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. *J. clin. Endocr. Metab.* 76 (1993), 309–317.
- Bevan, J. S., J. Webster, Ch. W. Burke, M. F. Scanlon: Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr. Rev.* 13 (1992), 220–240.
- Blalock, J. E.: A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol. Rev.* 69 (1989), 1–32.
- Chapuy, M. C., M. E. Arlot, F. Duboeuf, J. Brun, B. Crouzet, S. Arnard, P. D. Delmas, P. J. Meunier: Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *New Engl. J. Med.* 327 (1992), 1637–1642.
- Chikanza, I. C., P. Petrou, G. Kingsley, G. Chrousos, G. S. Panayi: Defective hypothalamic response to immune and inflammatory stimuli in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum.* 35 (1992), 1281–1288.
- Christiansen, C., B. J. Riis: 17 β -Estradiol and continuous norethisterone: a unique treatment for established osteoporosis in elderly women. *J. clin. Endocr. Metab.* 71 (1990), 836–841.
- Cohen-Solal, M. E., A. M. Graulet, M. A. Denje, J. Gueric, D. Baylink, M. C. de Vernejoul: Peripheral monocyte culture supernatants of menopausal women can induce bone resorption: involvement of cytokines. *J. clin. Endocr. Metab.* 77 (1993), 1648–1653.
- Corpas, E., S. M. Harman, M. R. Blackman: Human growth hormone and human aging. *Endocr. Rev.* 14 (1993), 30–39.
- Cummings, S., D. Black, M. Neutt, W. Browner, J. Cauley, H. Genant, S. Mascioli, J. Scott, D. Seeley, P. Steiger, T. Vogt: Study of osteoporotic fractures research group: appendicular bone density and age predict hip fracture in women. *J. Amer. med. Ass.* 263 (1990), 665–668.
- Cummings, S. R., D. M. Black, M. C. Nevitt, W. Browner, J. Cauley, K. Ensrud, H. K. Genant, L. Palermo, J. Scott, T. M. Vogt: Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 341 (1993), 72–75.
- Curkan, G. C., W. C. Willett, E. B. Rimm, M. J. Stampfer: A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stone. *New Engl. J. Med.* 328 (1993), 833–838.
- Dammanco, F., M. F. Boghen, F. Camanni, M. Cappa, C. Ferrari, E. Ghigo, G. Giordano, S. Loche, F. Minuto, M. Mucci, E. E. Muller: The Italian Collaborative Group of Neuroendocrinology: Somatotrophic function in short stature: evaluation by integrated auxological and hormonal indices in 214 children. *J. clin. Endocr. Metab.* 77 (1993), 68–72.
- Daneshdoost, L., T. A. Gennarelli, H. M. Bashey et al.: Recognition of gonadotroph adenomas in women. *New Engl. J. Med.* 324 (1991), 589–594.
- Daneshdoost, L., T. A. Gennarelli, H. M. Bashey, P. J. Savino, R. C. Sergott, Th. M. Bosley, P. J. Snyder: Identification of gonadotroph adenomas in men with clinically nonfunctioning adenomas by the luteinizing hormone β -subunit response to thyrotropin-releasing hormone. *J. clin. Endocr. Metab.* 77 (1993), 1352–1355.
- Demitrack, M. A., J. K. Dale, S. E. Straus et al.: Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J. clin. Endocr. Metab.* 73 (1991), 1224–1234.
- Dempster, D. W., R. Lindsay: Pathogenesis of osteoporosis. *Lancet* 341 (1993), 797–803.
- Dequeker, J., J. Reeve, J. Pearson, J. Bright, D. Felsenberg, W. Kalender, C. Langran, A. M. Laval-Jeantet, P. Rüeggsegger, G. van der Perre: The COMAC-BME Quantitative Assessment of Osteoporosis Study Group Multicentre European COMAC-BME study on the standardisation of bone densitometry procedures. *Technology and Hlth Care* 1 (1993), 127–131.
- Doppman, J. L., E. Oldfield, A. G. Krudy et al.: Petrosal sinus sampling for Cushing syndrome: anatomical and technical considerations. *Radiology* 150 (1984), 99–103.
- Doppman, J. L., D. L. Miller: Localization of parathyroid tumors in patients with asymptomatic hyperparathyroidism and no previous surgery. *J. Bone Miner. Res.* 6 (1991), 153–158.
- Estienne, M. J., J. S. Kesner, C. R. Barb, R. R. Kraeling, G. B. Rampack: On the site of action of naloxone-stimulated cortisol secretion in glts. *Life Sci.* 43 (1988), 161–166.
- Felsenberg, D., W. Kalender, P. Rüeggsegger: Osteodensitometrische Untersuchungsverfahren: Darstellung der Methoden und Qualitätssicherungsmaßnahmen. *Osteologie* 3 (1993), 123–138.
- Felson, D. T., Y. Zhang, M. T. Hannan, D. P. Kiel, P. W. F. Wilson, J. J. Anderson: The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *New Engl. J. Med.* 329 (1993), 1141–1146.
- Findling, J. W., J. B. Tyrrell: Occult ectopic secretion of corticotropin. *Arch. intern. Med.* 146 (1986), 929–933.
- Flack, M. R., R. G. Pyle, N. M. Mullen, B. Lorenzo, Y. W. Wu, R. A. Knazek, B. C. Nisula, M. M. Reidenberg: Oral gossypol in the treatment of metastatic adrenal cancer. *J. clin. Endocr. Metab.* 76 (1993), 1019–1024.
- Fleisch, H.: Editorial: prospective use of bisphosphonates in osteoporosis. *J. clin. Endocr. Metab.* 76 (1993), 1397–1398.
- Fogelman, I.: The case for routine bone mass measurements. *Nucl. Med. Commun.* 9 (1988), 541–543.
- Gambacciani, M., A. Spinetti, L. De Simone, B. Cappagli, S. Maffei, F. Taponeco, P. Fioretti: The relative contributions of menopause and aging to postmenopausal vertebral osteopenia. *J. clin. Endocr. Metab.* 77 (1993), 1148–1151.
- Glazer, H. S., P. J. Weyman, S. S. Sagel, R. G. Levitt, B. L. McClellan: Nonfunctioning adrenal masses. *Amer. J. Radiol.* 139 (1982), 81–85.
- Gliker, C. C., M. Vahlensieck, K. G. Faulkner, K. Engelke, D. Black, H. K. Genant: Site-matched calcaneal measurements of broad-band ultrasound attenuation and single x-ray absorptiometry: do they measure different properties? *J. Bone Miner. Res.* 7 (1992), 1071–1079.
- Griffin, M. G., R. C. Rupich, L. V. Avioli, R. Pacifici: A comparison of dual energy radiography measurements at the lumbar spine and proximal femur for the diagnosis of osteoporosis. *J. clin. Endocr. Metab.* 73 (1991), 1164–1169.
- Gross, M. D., B. Shapiro: Clinically silent adrenal mass. *J. clin. Endocr. Metab.* 77 (1993), 885–888.
- Guse, A. H., W. Kiess, B. Funk, U. Kessler, I. Berg, G. Gerksen: Identification and characterization of insulin-like growth factor receptors on adult rat cardiac myocytes: linkage to inositol 1,4,5-trisphosphate formation. *Endocrinology* 130 (1992), 145–151.
- Heaney, R. P.: Thinking straight about calcium. *New Engl. J. Med.* 328 (1993), 503–505.
- Heaney, R. P., L. V. Avioli, C. H. Chesnut, J. Lappe, R. R. Recker, G. H. Brandenburger: Osteoporotic bone fragility: detection by ultrasound transmission velocity. *J. Amer. med. Ass.* 261 (1989), 2986–2990.
- Hjalmarson, A., O. Isakson, K. Ahren: Effects of growth hormone and insulin on amino acid transport in perfused rat heart. *Amer. J. Physiol.* 217 (1969), 1795–1802.
- Ho, K. Y., A. J. Weissberger, P. Marbach, L. Lazurus: Therapeutic efficacy of the somatostatin analogue SMS 201-005 (octreotide) in acromegaly. *Ann. intern. Med.* 112 (1990), 173–181.
- Holtzman, E. J., H. W. Harris, L. F. Kolakowski, L. M. Guay-Woodford, B. Botelho, D. A. Ausiello: A molecular defect in the vasopressin V₂-receptor gene causing nephrogenic diabetes insipidus. *New Engl. J. Med.* 328 (1993), 1534–1537.
- Huiras, C. M., G. B. Pehling, R. H. Caplan: Adrenal insufficiency after operative removal of apparently nonfunctioning adrenal adenomas. *J. Amer. med. Ass.* 261 (1989), 894–898.
- Imura, H., K. Nakao, A. Shimatsu, Y. Ogawa, T. Sando, I. Fujisawa, H. Yamabe: Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus. *New Engl. J. Med.* 329 (1993), 683–689.
- Jaresch, S., E. Kormely, H.-K. Kley, R. Schlaghecke: Adrenal incidentaloma and pituitary with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. *J. clin. Endocr. Metab.* 74 (1992), 685–689.
- Kanis, J. A., O. Johnell, B. Gullberg, E. Allander, G. Diksen, C. Gennari, A. A. L. Vaz, G. P. Lyrakis, G. Mazzuoli, L. Miravet, M. Passeri, R. P. Cano, A. Rapado, C. Ribot: Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. *Brit. med. J.* 305 (1992), 1124–1128.
- Katznelson, L., J. M. Alexander, A. Kibanski: Clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *J. clin. Endocr. Metab.* 76 (1993), 1089–1093.
- Kleerekoper, M., D. B. Mendlovic: Sodium fluoride therapy of postmenopausal osteoporosis. *Endocr. Rev.* 14 (1993), 312–323.
- Kleerekoper, M., E. L. Peterson, D. A. Nelson, E. Phillips, M. A. Schock, B. C. Tilley, A. M. Parfitt: A randomized trial of sodium fluoride as a treatment for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis int.* 1 (1991), 155–161.
- Krestin, G. P., W. Steinbrich, G. Friedmann: Adrenal masses: evaluation with fast gradient-echo MR imaging and Gd-DTPA-enhanced dynamic studies. *Radiology* 171 (1989), 675–680.
- Krishnamani, M. R. S., J. A. Phillips, K. C. Copeland: Detection of a novel arginine vasopressin defect by deoxy fingerprinting. *J. clin. Endocr. Metab.* 77 (1993), 596–598.
- Lacroix, A., E. Bolté, J. Tremblay, J. Dupré, P. Poitras, H. Fournier, J. Garon, D. Garrel, F. Bayard, R. Taillefer, R. J. Flanagan, P. Hamet: Gastric inhibitory polypeptide-dependent cortisol hypersecretion: a new cause of Cushing's syndrome. *New Engl. J. Med.* 327 (1992), 974–980.
- Landis, C. A., S. B. Masters, A. Spada, A. M. Pace, H. R. Bourne, L. Vallar: GTPase inhibiting mutations activate the α chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours. *Nature (Lond.)* 340 (1989), 692–696.
- Larocca, R. V., C. A. Stein, R. Danesi, C. A. Jamis-Dow, G. H. Weiss, C. E. Myers: Suramin in adrenal cancer: modulation of steroid production, cytotoxicity in vitro, and clinical antitumor effect. *J. clin. Endocr. Metab.* 71 (1990), 497–504.
- Lehmann, R., M. Wapniarz, H. M. Kvasnicka, K. Klein, B. Alolio: Velocity of ultrasound at the patella: influence of age, menopause and estrogen replacement therapy. *Osteoporosis int.* 3 (1993), 308–313.
- Luton, J. P., S. Cerdas, L. Billaud, G. Thomas, B. Guilhaume, X. Bertagna, M. H. Laudat, A. Louvel, M. C. Chapuis, P. Blondeau, A. Bonnin, H. Bricaire: Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *New Engl. J. Med.* 322 (1990), 1195–1201.
- Masterakos, G., G. P. Chrousos, J. S. Weber: Recombinant Interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J. clin. Endocr. Metab.* 77 (1993), 1690–1694.

60. McGrath, G. A., R. J. Goncalves, J. K. Udupa, R. I. Grossman, S. N. Pavlou, M. E. Molitch, J. Rivier, W. W. Vale, P. J. Snyder: New technique for quantitation of pituitary adenoma size: use in evaluating treatment of gonadotrophic adenomas with a gonadotropin-releasing hormone antagonist. *J. Clin. Endocr. Metab.* 76 (1993), 1363–1368.
61. McLeod, J. F., L. Kovacs, M. B. Gaskill, S. Rittig, G. S. Bradley, G. L. Robertson: Familial neurohypophysial diabetes insipidus associated with a signal peptide mutation. *J. clin. Endocr. Metab.* 77 (1993), 599A–599G.
62. Melton, L. J., E. J. Atkinson, W. M. O'Fallon, H. W. Wahner, B. L. Riggs: Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J. Bone Miner. Res.* 8 (1993), 1227–1233.
63. Merendino, J. J., A. M. Spiegel, J. D. Crawford, A. M. O'Carroll, M. J. Brownstein, S. J. Lolait: A mutation in the vasopressin V2-receptor gene in a kindred with X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *New Engl. J. Med.* 328 (1993), 1538–1541.
64. Merola, B., A. Cittadini, A. Colao, S. Longobardi, S. Fazio, D. Sabatini, L. Saccà, G. Lombardi: Cardiac structural and functional abnormalities in adult patients with growth hormone deficiency. *J. clin. Endocr. Metab.* 77 (1993), 1658–1660.
65. Miller, J. W., L. Crapo: The medical treatment of Cushing's syndrome. *Endocr. Rev.* 14 (1993), 443–458.
66. Miller, W. L.: Molecular genetics of familial central diabetes insipidus. *J. clin. Endocr. Metab.* 77 (1993), 592–595.
67. Morrison, N. A., J. Cheng Qi, A. Tokita, P. J. Kelly, L. Crofts, T. V. Nguyen, P. N. Sambrook, J. A. Eismann: Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature (Lond.)* 367 (1994), 284–289.
68. Mulligan, K., C. Grunfeld, M. K. Hellerstein, R. A. Neese, M. Schambelan: Anabolic effects of recombinant human growth hormone in patients with wasting associated with human immunodeficiency virus infection. *J. clin. Endocr. Metab.* 77 (1993), 956–962.
69. Mulligan, L. M., J. B. Kwok, C. S. Haley, M. J. Eklson, C. Eng, E. Gardner, D. R. Love, S. E. Mole, J. K. Moore, L. Papi, M. A. Ponder, H. Telenius, A. Tunnicliffe, B. A. Ponder: Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature (Lond.)* 363 (1993), 458–460.
70. Neumann, H. P., H. D. P. Berger, G. Sigmund, U. Blum, D. Schmidt, R. J. Parmer, B. Volk, G. Kirste: Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia Type 2, and von Hippel-Lindau disease. *New Engl. J. Med.* 329 (1993), 1531–1538.
71. Nobels, F. R. E., D. J. Kwekkeboom, W. Coopmans, R. Hoekstra, W. W. De Herder, R. Bouillon, S. W. J. Lamberts: A comparison between the diagnostic value of gonadotropins, α -subunit, and chromogranin-A and their response to thyrotropin-releasing hormone in clinically nonfunctioning, α -subunit-secreting, and gonadotroph pituitary adenomas. *J. clin. Endocr. Metab.* 77 (1993), 784–789.
72. O'Halloran, D. J., A. Tsatsoulis, R. W. Whitehouse, S. J. Holmes, J. E. Adams, S. M. Shalet: Increased bone density after recombinant human growth hormone (GH) therapy in adults with isolated GH deficiency. *J. clin. Endocr. Metab.* 76 (1993), 1344–1348.
73. Oldfield, E. H., J. L. Doppman, L. K. Nieman, G. P. Chrousos, D. L. Miller, D. A. Katz, G. B. Cutler, D. L. Loriaux: Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *New Engl. J. Med.* 325 (1991), 897–905.
74. Orimo, H., M. Shiraki, T. Hayashi, T. Nakamura: Reduced occurrence of vertebral crush fractures in senile osteoporosis treated with $1\alpha(\text{OH})$ -vitamin D_3 . *Bone Miner.* 3 (1987), 47–52.
75. Orth, D. N.: Corticotropin-releasing hormone in humans. *Endocr. Rev.* 13 (1992), 164–191.
76. Pacifici, R., C. Brown, E. Puscheck et al.: Effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood mononuclear cells. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 88 (1991), 5133–5138.
77. Pacifici, R., J. L. Vanice, L. Rifas, R. B. Kimble: Monocytic secretion of Interleukin-1 receptor antagonist in normal and osteoporotic women: effects of menopause and estrogen/progesterone therapy. *J. clin. Endocr. Metab.* 77 (1993), 1135–1139.
78. Parfitt, A. M.: Interpretation of bone densitometry measurements: disadvantages of a percentage scale and a discussion of some alternatives. *J. Bone Miner. Res.* 5 (1990), 537–540.
79. Pouilles, J. M., F. Tremolieres, C. Ribot: Prevention of post-menopausal bone loss with 1-hydroxy vitamin D_3 . A three-year prospective study. *Clin. Rheum.* 11 (1992), 492–497.
80. Reasner, C. A., M. D. Stone, D. J. Hosking, A. Ballah, G. R. Mundy: Acute changes in calcium homeostasis during treatment of primary hyperparathyroidism with risedronate. *J. clin. Endocr. Metab.* 77 (1993), 1067–1071.
81. Raue, F., A. Grauer: Bisphosphonate, ein neues Therapieprinzip bei Knochenstoffwechselerkrankungen. *Med. Klin. (im Druck)*.
82. Reichlin, S.: Neuroendocrine-immune interactions. *New Engl. J. Med.* 329 (1993), 1246–1253.
83. Reid, I. R., R. W. Ames, M. C. Evans, G. D. Gamble, S. J. Sharpe: Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *New Engl. J. Med.* 328 (1993), 460–464.
84. Reincke, M., J. Niekke, G. P. Krestin, W. Saeger, B. Allolio, W. Winkelmann: Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": comparison with adrenal Cushing's syndroms. *J. clin. Endocr. Metab.* 75 (1992), 826–832.
85. Riggs, B. L., L. J. Melton: The prevention and treatment of osteoporosis. *New Engl. J. Med.* 327 (1992), 620–625.
86. Riggs, B. L., S. F. Hodgson, W. M. O'Fallon, E. Y. S. Chao, H. W. Wahner, J. M. Muhs, S. L. Cedel, L. J. Melton: Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *New Engl. J. Med.* 322 (1990), 802–809.
87. Riggs, B. L., W. M. O'Fallon, S. Hodgson, E. Y. S. Chao, H. W. Wahner, J. M. Muhs, L. J. Melton: Clinical trial of fluoride in osteoporotic women: extended observation and additional analyses (abstract 20). *Bone Miner.* 17, Suppl. 1 (1992), 74.
88. Rizzo, W. B.: Lorenzo's Oil – hope and disappointment. *New Engl. J. Med.* 329 (1993), 801–802.
89. Rosenfeld, R. G., J. Franc, K. M. Attie et al.: Six-year results of a randomized prospective trial of human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome. *J. Pediatr.* 21 (1992), 49–55.
90. Rosenthal, W., A. Seibold, A. Antaramian et al.: Molecular identification of the gene responsible for congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Nature (Lond.)* 359 (1992), 233–235.
91. Ross, M. S., D. C. Aron: Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass. *New Engl. J. Med.* 323 (1990), 1402–1405.
92. Rudman, D., A. G. Feller, H. S. Nagraj, G. A. Gergans, P. Y. Lalitha, A. F. Goldberg, R. A. Schlenker, L. Cohn, I. W. Rudman, D. E. Mattson: Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *New Engl. J. Med.* 323 (1990), 1–6.
93. Saenger, P.: The current status of diagnosis and therapeutic intervention in Turner's syndrome. *J. clin. Endocrin. Metab.* 77 (1993), 297–301.
94. Salomon, F., R. C. Cuneo, r. Hesp, B. Sc., M. Inst. P., P. H. Sönksen: The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *New Engl. J. Med.* 321 (1989), 1797–1803.
95. Sambrook, P., J. Birmingham, P. Kelly, S. Kempler, T. Nguycb, M. Stat, N. Pocock, J. Eisman: Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *New Engl. J. Med.* 328 (1993), 1747–1752.
96. Sapolsky, R., C. Rivier, G. Yamamoto, P. Plotsky, W. Vale: Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science* 238 (1987), 522–524.
97. Schulte, H. M., E. H. Oldfield, B. Allolio, D. A. Katz, R. A. Berkman, I. U. Ali: Clonal composition of pituitary adenomas in patients with Cushing's disease: determination by X-chromosome inactivation analysis. *J. clin. Endocr. Metab.* 77 (1991), 1302–1306.
98. Shi, Y. F., X. F. Zhu, A. G. Harris, J. X. Zhang, Q. Dai: Prospective study of the long-term effects of somatostatin analog (octreotide) on gallbladder function and gallstone formation in Chinese acromegalic patients. *J. clin. Endocr. Metab.* 76 (1993), 32–35.
99. Shiraki, M., H. Ito, H. Orimo: The ultra long-term treatment of senile osteoporosis with 1α -hydroxyvitamin D_3 . *Bone Miner.* 20 (1993), 223–234.
100. Snyder, P. J.: Gonadotroph cell adenomas of the pituitary. *Endocr. Rev.* 6 (1985), 552–563.
101. Storm, T., G. Thamsborg, T. Steiniche, H. K. Genant, O. H. Sorensen: Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *New Engl. J. Med.* 322 (1990), 1265–1271.
102. Strohm, M., M. Reincke, M. Theiß, K.-L. Diehl, B. Allolio: Bilaterale massive makronoduläre Nebennierenhyperplasie. *Dtsch. med. Wschr.* 119 (1994), 180–184.
103. Teramoto, A., S. Nemoto, K. Takakura, Y. Sasaki, T. Machida: Selective venous sampling directly from cavernous sinus in Cushing's syndrome. *J. clin. Endocr. Metab.* 87 (1993), 637–641.
104. Tremolieres, F. A., J. M. Pouilles, C. Ribot: Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women: a longitudinal study in 155 early postmenopausal women. *J. clin. Endocr. Metab.* 77 (1993), 683–686.
105. van der Lely, A. J., K. Fockin, R. C. Van der Mast, S. W. J. Lamberts: Rapid reversal of acute psychosis in the Cushing syndrome with the cortisol-receptor antagonist mifepristone (RU-486). *Ann. intern. Med.* 114 (1991), 143–144.
106. van Schaardenburg, D., F. Roelfkma, A. P. van Seters, G. J. Vielvooye: Bromocriptine therapy for non-functioning pituitary adenoma. *Clin. Endocr. (Oxf.)* 30 (1989), 475.
107. Thulé, P., K. Thakore, J. Vasant, W. McGarity, C. Weber, L. S. Phillips: Preoperative localization of parathyroid tissue with Technetium-99m Sestamibi ^{125}I subtraction scanning. *J. clin. Endocr. Metab.* 78 (1994), 77–82.
108. Tilyard, M. W., G. S. F. Spears, J. Thomson, S. Dovey: Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *New Engl. J. Med.* 326 (1992), 357–362.
109. Watts, N. B., S. T. Harris, H. G. Genant, R. D. Wasnich, P. D. Miller et al.: Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *New Engl. J. Med.* 323 (1990), 73–79.
110. Waud, C. E., R. Lew, D. T. Baran: The relationship between ultrasound and densitometry measurements of bone mass at the calcaneus in women. *Calcif. Tiss. int.* 51 (1992), 415–418.
111. Wüster, C., R. Ziegler: Fluorid-Therapie der Osteoporose: „Auf die Dosis kommt es an“. 11. Internationale Konferenz über Kalziumregulierende Hormone. Florenz, April 1992. *Dtsch. Ärztezt.* 90 (1993), A1–48–A1–49.
112. Yuasa, H., M. Ito, H. Nagasaki, Y. Oiso, S. H. Miyamoto, N. Sasaki, H. Saito: Glu-47 that is essential for neuropeptin II to form a salt bridge with arginine vasopressin is deleted in patients with familial central diabetes insipidus. *J. clin. Endocr. Metab.* 77 (1993), 600–604.

Für die Verfasser: Prof. Dr. Bruno Allolio,
Medizinische Universitätsklinik, Luitpold-
krankenhaus, Josef-Schneider-Straße 2,
D-97080 Würzburg.