

Hormone in der Substitutions- und Pharmakotherapie – Endokrine Chirurgie

34. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie

Die klinische Nutzung neuer Erkenntnisse, die in der Grundlagenforschung erarbeitet wurden, stand im Mittelpunkt des Symposiums der DGE. Sie fand vom 14. bis 17. März 1990 in Hannover unter der wissenschaftlichen Leitung von Professor Dr. A. von zur Mühlen, Leiter der Abteilung für Klinische Endokrinologie der Medizinischen Hochschule Hannover, statt. Zum ersten Mal konnte der Präsident der Gesellschaft, Professor Dr. W. Staib, Düsseldorf, eine Gruppe von 30 Endokrinologen aus der DDR zu diesem Kongreß begrüßen.

Die Hauptthemen des Kongresses betrafen sämtlich klinisch relevante Aspekte, nämlich den Einsatz von Hormonen bei Patienten mit Hormonmangelzuständen, wobei die Insulintherapie in einem Kolloquium „Aktuelle Konzepte zur Insulinwirkung und Therapie“ eigens behandelt wurde. Ein zweites Thema war der Einsatz von Hormonen zur Behandlung nichtendokrinologischer Erkrankungen. Dabei wurde breiter Raum den neuen Hormonen des Immunsystems, den Zytokinen, gewidmet, die neben ihrer endokrinen Funktion in parakrinen und autokrinen Netzwerken eine wichtige Rolle spielen. Ein drittes Hauptthema war schließlich den Neuentwicklungen in der endokrinologischen Chirurgie gewidmet. Da eine Darstellung aller Ergebnisse des Kongresses in diesem Rahmen nicht möglich ist, sollen im folgenden einige wichtige Aspekte herausgestellt werden.

Insulintherapie

Zum Thema Insulintherapie berichtete H. U. Häring (München) über die derzeitigen Vorstellungen zur Biochemie des Insulinsignals. Die zahlreichen Schritte von der

Bindung des Insulins an den Rezeptor bis hin zur Translokation und Aktivierung des intrazellulär gelegenen Glukosetransporters sind heute gut bekannt. Häring konnte auch zeigen, daß und wie diese Abläufe zum Beispiel bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II gestört sind. So konnte er bei diesen Patienten eine um 50 Prozent erniedrigte Aktivität der Rezeptor- β -Subunit-Kinase zeigen. Daneben werden auch eine Downregulation der α -Subunit des Rezeptors, eine Beeinträchtigung der Postkinase-Signaltransduktion sowie eine Störung des Effektorsystems diskutiert.

K. S. Polonsky (Chicago) stellte neue Ergebnisse seiner Arbeitsgruppe über die Dynamik der Insulinsekretion vor. Diese Autoren konnten zeigen, daß Insulin während konstanter Glukoseinfusion nicht kontinuierlich, sondern in Episoden von etwa 120 Minuten Dauer sezerniert wird. Bei Erhöhung der Glukoseinfusionsrate wird die Insulinsekretion über eine Zunahme der Pulsamplitude gesteigert, während die Frequenz dieser Pulse konstant bleibt. Die basale Sekretionsrate, der diese Pulse aufgelagert sind, beträgt bei Gesunden etwa 50 Prozent der insgesamt sezernierten Menge, bei Typ II-Diabetikern jedoch 60 bis 70 Prozent. Auch übergewichtige Patienten zeigen eine gesteigerte basale Sekretionsrate. Ursache und physiologische Konsequenzen dieser Insulinoszillationen sind noch unklar; es gibt Hinweise, daß es sich dabei um Feedbackeffekte des Glukose-Insulin-Systems handelt.

In einem umfassenden Überblick über spezielle Eigenschaften der verschiedenen Insulinpräparate, wie sie heute benutzt werden, ging K. Federlin (Gießen) auch ausführlich auf die aktuelle Diskussion zu unterschiedlichen Wirkungen von

Human- und Schweineinsulin ein. Bei einer kritischen Würdigung der bisher vorliegenden Publikationen hielt Federlin ein abschließendes Urteil für verfrüht. Daß die sogenannte intensivierete Insulinbehandlung mit Selbstkontrolle des Blutzuckers durch den Patienten und selbständiger Anpassung der Therapie einen Fortschritt darstellt, ist unbestritten. M. Berger (Düsseldorf) konnte mit einer groß angelegten prospektiven Studie, die mit Patienten in Rumänien durchgeführt wurde, zeigen, daß sich diese therapeutischen Konzepte auch unter schwierigen Umständen realisieren lassen und den gewünschten Erfolg zeigen.

Endokrine Chirurgie

Auch innerhalb der endokrinen Chirurgie spielt die Diabetologie eine wichtige Rolle insofern, als die Transplantation des endokrinen Pankreas eine der wichtigsten Entwicklungen in den letzten Jahren darstellt. Der gegenwärtige Stand wurde von D. E. R. Sutherland (Minneapolis), einem der ersten und wichtigsten Protagonisten dieses Verfahrens, dargestellt. Die Zahl der Pankreastransplantationen nimmt seit 1980 exponentiell zu; zum jetzigen Zeitpunkt wird in der Literatur über 2004 Transplantationen berichtet. Die Überlebensrate der Patienten und der Transplantate konnte in diesen Jahren stetig verbessert werden. Lange Zeit stellte die Ableitung des Pankreasganges ein Problem dar; inzwischen hat sich die Drainage in die Harnblase als allen anderen Verfahren überlegen erwiesen. Ein wesentlicher Vorteil dieser Methode ist, daß die Pankreasenzyme im Urin gemessen werden können und so als Hinweis auf die Funktion des Transplantats herangezogen werden können.

Sutherland hat auch Daten vorgelegt, die zeigen, daß die Ergebnisse der Pankreastransplantation verbessert werden können, wenn der HLA-D3 Mismatch möglichst gering gehalten wird. In der Nachbehandlung zur Vermeidung von Abstoßungen hat sich die Dreierkombination aus Cyclosporin, Azathioprin und

Prednison allgemein durchgesetzt. Die diabetische Retinopathie kann auch durch die Pankreastransplantation nicht mehr beeinflußt werden, wenn sie bereits sehr fortgeschritten ist; dagegen kommt die Neuropathie zum Stillstand. Die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie in der transplantierten Niere kann durch die gleichzeitige Pankreas- transplantation verhindert werden. Auch in Zukunft wird die Pankreas- transplantation nur in Zusammenhang mit der Nierentransplantation durchgeführt werden. Es gibt jedoch einzelne Patientengruppen, die zu einem sehr frühen Auftreten der üblichen Spät komplikationen neigen, bei denen auch eine alleinige Pankreastransplantation erwogen werden sollte.

Bei den Erkrankungen des Nebennierenmarkes konnte H. Dralle (Hannover) auf ein neues Krankheitsbild hinweisen, mit dem die Hannoversche Arbeitsgruppe Erfahrung sammeln konnte, nämlich die familiäre und sporadische unilaterale adreno-medulläre Hyperplasie. Dieses Krankheitsbild, das in Analogie zur diffusen Autonomie der Schilddrüse gesehen werden kann, kann große differential-diagnostische Schwierigkeiten bei der Abgrenzung vom Phäochromozytom verursachen. Der venöse Stufenkatheter ist auch hierbei eine der wichtigsten diagnostischen Hilfen in der Diagnose.

In der Chirurgie von Hypophysentumoren, wie sie von D. K. Lüdecke (Hamburg) dargestellt wurde, konnte ebenfalls auf eine Reihe neuer Entwicklungen hingewiesen werden. So stellt die intraoperative Hormonmessung zur Beurteilung der Vollständigkeit der Tumorentfernung einen Fortschritt dar, der besonders bei der Operation STH-produzierender Adenome nützlich ist. Eingehend diskutiert wurde der Nutzen des Sinus-Pretrosus-Katheters zur Diagnose und Lokalisation von ACTH-produzierenden Hypophysentumoren, wie er vor allem von Arbeitsgruppen in den USA propagiert wird. Nach Lüdecke liegt die Treffsicherheit dieses Verfahrens zur Seitenlokalisation des Tumors jedoch lediglich bei 48 Prozent.

Therapie mit Hormonen

Das Thema „Pharmakotherapie mit Hormonen“ hat in den letzten Jahren eine geradezu dramatische Erweiterung erfahren. Es ist dabei nicht nur an den Einsatz der klassischen Hormone zur Behandlung nichtendokriner Erkrankungen, zum Beispiel hormonabhängiger Tumoren zu denken, sondern ebenso an den therapeutischen Einsatz der Botenstoffe des Immunsystems, der Zytokine, die vor allem parakrine und autokrine Funktionen haben, jedoch auch endokrine Effekte ausüben können. So stellte M. E. Lippmann (Washington) exemplarisch die aktuellen Vorstellungen über den Einfluß von Wachstumsfaktoren aus Tumorzellen auf das Tumorstadium dar. Beim Mammakarzinom spielen Östrogene (zumindest initial) eine zentrale Rolle bei der Wachstumsregulation. Unter dem Einfluß der Östrogene werden von Mammakarzinomzellen verschiedene Wachstumsfaktoren (zum Beispiel transforming growth factor α = TGF α) gebildet, die sowohl autokrin als auch parakrin das Wachstum im Tumorverband beeinflussen. Diese Faktoren wirken über membranständige Rezeptoren. Klinisch bedeutsam könnte es sein, daß Antikörper gegen einzelne Wachstumsfaktoren oder deren Rezeptoren das Tumorstadium hemmen. R. Mertelsmann (Freiburg) berichtete über die heute bekannten Einsatzmöglichkeiten von Zytokinen. Ihr Einsatz erfolgt als Einzelsubstanz oder als Kombination (zum Beispiel Interleukin-2 und Interferon- α beim Nierenzellkarzinom), wobei die Ansprechraten unterschiedlich sind und beim Nierenzellkarzinom oder malignen Melanom bei etwa 30 Prozent liegen. Eine wichtige Indikation sind sicherlich Erkrankungen mit eingeschränkter Hämopoese. So ist die Gabe von Erythropoetin bei Anämie bei terminaler Niereninsuffizienz bereits Routine. Aber auch bei Anämien oder Leukopenien im Rahmen von Zytostatikabehandlungen kommen Zytokine immer häufiger erfolgreich zum Einsatz.

In zwei Vorträgen wurden Probleme des Einsatzes von Wachstums-

hormon in der Substitutions- und Pharmakotherapie erörtert (M. O. Thormer, Charlottesville, K. von Werdner, Berlin). Bisher war der Einsatz von Wachstumshormon dadurch limitiert, daß dieses Peptid, das aus menschlichen Hypophysen extrahiert werden mußte, nicht in ausreichender Menge zur Verfügung stand. Inzwischen kann es gentechnologisch hergestellt werden. Damit kann nun die Frage aufgerollt werden, ob auch nach Abschluß des Längenwachstums eine Substitutionsbehandlung mit Wachstumshormon sinnvoll und notwendig ist. Die bisherigen, allerdings noch spärlichen Befunde weisen darauf hin, daß das Wachstumshormon einen günstigen Einfluß auf den Katabolismus bei Intensivpatienten, auf die Osteoporose, die Wundheilung und die aplastische Anämie haben könnte. Auch beim Erwachsenen führt die Gabe von Wachstumshormon zu einer Zunahme der Muskelmasse, zu einer Abnahme des Fettkörpers sowie zu einer Zunahme der Leistungsfähigkeit. Aus diesen Beobachtungen ist durchaus ein mögliches therapeutisches Potential für das Wachstumshormon abzuleiten, das jetzt ausgenutzt werden könnte.

Obwohl die Substitution mit Testosteron beim männlichen Hypogonadismus lange eingeführt ist, ist die ideale Applikationsform noch nicht gefunden. Hier scheint die von E. Nieschlag (Münster) entwickelte transkutane Applikationsform über die Skrotalhaut einen Fortschritt zu bringen. Damit können Testosteronspiegel erzeugt werden, die von ihrem Maximalwert und vom zeitlichen Verlauf her den physiologischen Verhältnissen am ehesten entsprechen.

So zeigt sich einmal mehr, wie die genaue Erforschung der physiologischen und biochemischen Grundlagen zu Verbesserungen führt, die schließlich den Patienten zu gute kommen.

Professor Dr. Horst L. Fehm
Medizinische Klinik und Poliklinik
der Universität
Abteilung Innere Medizin I
Robert-Koch-Straße 8
7900 Ulm