

## Endokrinologie und neue Medikamente

Die intensive Erforschung der Wechselwirkungen zwischen Wachstumsfaktoren, Rezeptoren und second messenger-Molekülen hat in den letzten Jahren viel zum rationalen Design neuer Medikamente beigetragen. Nach der Einführung von Wachstumshormon als eines der ersten gentechnologisch hergestellten Eiweißpräparate haben hämatopoetische Wachstumsfaktoren, wie Erythropoetin, Granulozyten stimulierende Faktoren (GM-CSF) sowie andere Biomoleküle ihren Platz in der Behandlung von Zytostatika-Nebenwirkungen eingenommen. Diese Faktoren können die Myelosuppression bei Tumorerkrankungen deutlich vermindern. Neben den Wachstumsfaktoren gewinnen Peptide, wie das Somatostatin-Analagon Octreotid in der Akromegalie-Behandlung und Triptorelin als LH-RH-Agonist, der bei Pubertätsstörungen verwendet wird, eine zunehmende Bedeutung. In der klinischen Entwicklung sind mittlerweile auch neue Wachstumshormon-Rezeptorantagonisten. Interessante Moleküle wie das Ghrelin haben in den letzten Monaten immer mehr Aufmerksamkeit gewonnen. Dieses Polypeptid hat – äquivalent zum *growth hormone releasing hormone* – einen positiven Einfluss auf die Wachstumshormonsekretion.

Viele Erkrankungen während der Pubertätsentwicklung sind mit verstärkter Virilisierung verknüpft. Als Ursache wird eine Insulinresistenz vermutet, die auch bei kleinwüchsigen adipösen Kindern mit *small for gestational age*-Syndrom diskutiert wird. In diesem Zusammenhang ist die Entdeckung von Adiponectin interessant. Das Hormon vermindert die Insulinresistenz an den Fettzellen und stimuliert den Insulin induzierten Fettabbau.

Die pädiatrische Endokrinologie wird sich in den nächsten Jahren verstärkt mit den neuen Entwicklungen aus der biochemischen Grundlagenforschung und der Gentechnologie vertraut machen müssen, um anschließend die erarbeiteten Erkenntnisse zügig in die Klinik umzusetzen. Dabei sollte der Blick nicht nur auf bisher bekannte endokrinologische Erkrankungen gerichtet sein, sondern unbedingt fachübergreifend zusammengearbeitet werden.

In diesem Sinne...

PD Dr. med. Klaus Hartmann

## Impressum

Newsletter pädiatrische

Endokrinologie 2000

Herausgeber:

Ferring Arzneimittel GmbH

Produktgruppe Pädiatrische

Endokrinologie

Wittland 11, 24109 Kiel

Tel.: 04 31/ 5 85 20

Organisation:

PD Dr. Klaus Hartmann

Praxis für pädiatrische

Endokrinologie

An der Schwarzbachmühle 14

60529 Frankfurt

E-mail:

newsletter@hartmann-verlag.de

Redaktion:

Dr. Thorsten Braun

Dipl.-Biol. Caroline Köderitz

Layout:

Bianca Gumbrecht

Graphiken:

Erika Heil

art for biomed

Hanauer Lanstrasse 521

60386 Frankfurt

Erkrankungen der Schilddrüse sind in Deutschland sehr häufig und treten bei ungefähr 20 Prozent der Bevölkerung auf. Der überwiegende Teil der Erkrankten (90 Prozent) sind Frauen. Bereits 1 Prozent der Neugeborenen und 50 Prozent der 13-jährigen Jugendlichen haben eine vergrößerte Schilddrüse, wobei die häufigste Ursache eine Unterversorgung mit Jod ist. Der klassischen, in der Regel euthyreoten, Jodmangelstruma stehen die entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen gegenüber, die, abhängig von ihrer Pathogenese, hyper-, eu- oder hypothyreotische Verläufe zeigen. Die Schilddrüsenentzündungen werden nach ihrem klinischen Verlauf in akute, subakute und chronische Thyreoiditiden, und nach ihrer Ätiologie klassifiziert (s. Tab. 1) [1].

Die insgesamt seltenen infektiösen Thyreoiditiden können in der Regel kausal behandelt werden. Für die granulomatöse Thyreoiditis de Quervain ist ein ätiologisches Agens bisher nicht isoliert, aber auf Grund ihres klinischen Verlaufs, der subakuten Symptomatik und ihrer spontanen Ausheilung, wird eine durch virale Infektionen der oberen Luftwege getriggerte Entzündungsreaktion der Schilddrüse diskutiert [2]. Im Gegensatz dazu stehen die Thyreoiditiden mit immunogener Pathogenese, bei denen weder die Ursachen bekannt, noch kausale medikamentöse Behandlungen möglich sind. Das Gemeinsame dieser

Erkrankungen ist die Infiltration der Schilddrüse mit (auto)-immunreaktiven Lymphozyten, was sowohl zu einer verstärkten Hormonsekretion und einhergehender Hyperthyreose als auch zu einer Zerstörung der Schilddrüse mit daraus resultierender Hypothyreose führen kann.

Die klassischen Autoimmunthyreoiditiden – die chronisch-lymphozytäre Thyreoiditis vom Typ Hashimoto und der Morbus Basedow

Die chronisch-lymphozytäre Thyreoiditis vom Typ Hashimoto ist die häufigste entzündliche Erkrankung der Schilddrüse [3]. Es sollen rund 10 Prozent der Bevölkerung, typischerweise Frauen im mittleren Lebensalter, davon betroffen sein [4]. Klinisch führt sie zu einer diffusen Vergrößerung der Schilddrüse und einer Hypothyreose (hypothyreote Struma). Eine davon abgrenzbare Verlaufsform ist die atrophische Variante der Erkrankung, bei der eine primäre Organverkleinerung mit nachlassender Hormonsynthese nachweisbar ist (primäres Myxödem).

Im Gegensatz dazu führt die zweithäufigste Immunthyreoiditis, der Morbus Basedow (englischer Sprachgebrauch: Graves´ Disease), regelmäßig zu einer Hyperthyreose und in rund 50 Prozent der Fälle lassen sich weitere extrathyreoidale Manifestationen in Form der endokrinen Orbitopathie, dem prätibialen Myxödem und der Akropachie nachweisen [5, 6].

Tab. 1: Klassifikation der Thyreoiditiden, modifiziert nach [1]

Nach ihrem klinischem Verlauf	Nach ihrer Ätiologie
<p>Akute Thyreoiditis (Tage bis Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektiöse Thyreoiditis</li> <li>• Perineoplastische Thyreoiditis</li> </ul>	<p>Thyreoiditiden mit immunogener Pathogenese</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphozytäre Thyreoiditis Häufigste Form: M. Basedow Sonderform: Postpartale lymphozytäre Thyreoiditis</li> <li>• Chronisch-lymphozytäre Thyreoiditis vom Typ Hashimoto</li> <li>• Amiodaron-induzierte Thyreoiditis Typ I</li> <li>• Zytokin induzierte Thyreoiditis</li> <li>• Chronisch fibrosierende Thyreoiditis (Riedel-Thyreoiditis)</li> </ul>
<p>Subakute Thyreoiditis (Wochen bis Monate)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Granulomatöse Thyreoiditis de Quervain</li> <li>• Lymphozytäre Thyreoiditis</li> <li>• Postpartale lymphozytäre Thyreoiditis</li> <li>• Amiodaron-induzierte Thyreoiditis</li> <li>• Zytokin induzierte Thyreoiditis</li> </ul>	
<p>Chronische Thyreoiditis (Monate bis Jahre)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronisch-lymphozytäre Thyreoiditis vom Typ Hashimoto</li> <li>• Chronisch fibrosierende Thyreoiditis (Riedel-Thyreoiditis)</li> <li>• Lymphozytäre Thyreoiditis (M. Basedow)</li> </ul>	<p>Thyreoiditiden ohne primär immunogene Pathogenese</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektiöse Thyreoiditis</li> <li>• Granulomatöse Thyreoiditis de Quervain</li> <li>• Amiodaron-induzierte Thyreoiditis Typ II</li> </ul>

Im Kindesalter sind sowohl die mit Hypothyreose einhergehende lymphozytäre Thyreoiditis als auch der Morbus Basedow nicht selten. Abzugrenzen von einer Hypothyreose im Rahmen einer erworbenen Thyreoiditis sind angeborene Anlagestörungen der Schilddrüse. Oftmals werden betroffene Kinder erst in späteren Lebensjahren symptomatisch, wobei Verhaltensauffälligkeiten mit Affektinkontinenz, schulischem Leistungsabfall und depressive Verstimmungen im Vordergrund stehen, da ektope Schilddrüsenreste den geringen Bedarf an Hormon in den ersten Lebensjahren decken können.

Die erworbenen Schilddrüsenerkrankungen, die chronisch-lymphozytäre Thyreoiditis vom Typ Hashimoto und der Morbus Basedow, sind mit spezifischen HLA-Allelen assoziiert (siehe Tab. 2). Pathogenetisch sind sowohl humorale als auch zelluläre Abwehrmechanismen an der Entstehung der Erkrankungen beteiligt. Histologisch zeigt sich, dass die Schilddrüse bei diesen Erkrankungen, beim Morbus Basedow zusätzlich die retrobulbären Binde- und Fettgewebe, von CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-Lymphozyten, Plasmazellen und eosinophilen Epithelzellen infiltriert sind (siehe Abb.).

Bei der Hashimoto Thyreoiditis sind neben der Ausbildung von Germinalzentren Destruktionen und fibröser Umbau nachweisbar [3]. Es wird davon ausgegangen, dass durch übermäßige T-Helferzellaktivität mit Zytokinfreisetzung eine unkontrollierte gegen Schilddrüsenantigene gerichtete Antikörperproduktion und zytotoxische T-Zellantwort induziert wird. Der Autoimmunprozess könnte dabei durch eine Immunantwort gegen bakterielle oder virale Antigene angestoßen werden, die Ähnlichkeiten mit Antigenen in der Schilddrüse aufweisen. Martin und Mitarbeiter postulieren dabei „low affinity“-T-Zellklone, die außergewöhnlich hydrophobe CDR3-Regionen aufweisen und potenziell kreuzreaktiv mit Schilddrüsenantigenen sind [7]. Entsprechend werden bei beiden Erkrankungen hohe Antikörpertiter gegen Thyreoglobulin (Tg-AK), Schilddrüsenperoxidase (TPO-AK) und, vor allem beim Morbus Basedow, gegen den TSH-Rezeptor gefunden. Offen bleibt bei diesem Szenario, gegen welches exogene Antigen diese T-Zellklone ursprünglich gerichtet sind oder ob sie nicht doch primär „autoreaktiv“ sind und durch eine falsch regulierte Immunantwort expandieren. In diesem Zusammenhang werden auch Apoptose-inhibierende (durch Fas-Ligand-blockierende Antikörper) und Apoptose-steigernde (durch Interleukin-β-induzierte Fas-Expression) Mechanismen diskutiert, die für die Gewebsdestruktion bzw. Gewebshyperplasie bei den Immunthyreoiditiden mitverantwortlich sein sollen [8, 9].

Die vorgeschlagenen Autoimmunmechanismen werden als pathogenetischer Mechanismus bei den meisten Autoimmunerkrankungen in ähnlicher Weise postuliert. Es ist daher nicht überraschend, dass sowohl die Thyreoiditis vom Typ Hashimoto als auch der Mor-

Tab. 2: Genetische Prädispositionen bei Thyreoiditiden

Erkrankung	assoziiert mit	Literatur
Lymphozytäre Thyreoiditis	HLA-B3	[20]
M. Basedow	HLA-DRB3	[21]
	DQA1*0501	[22]
Lymphozytäre Thyreoiditis	HLA-DR3	[23]
Postpartale lymphozytäre Thyreoiditis	HLA-DR4	[24]
Chronisch-lymphozytäre Thyreoiditis vom Typ Hashimoto	HLA-DR5	[25]
	HLA-Dw5	[23]
	HLA-DR3	[25]
	HLA-B8	[24]
	HLA-DR4	[26]
	HLA-DQ7	
Chronisch fibrosierende Thyreoiditis (Riedel-Thyreoiditis)	Thyreoiditis vom Typ Hashimoto und M. Basedow	[4] [16]
Granulomatöse Thyreoiditis de Quervain	HLA-B67 HLA-Bw35	[27]

bus Basedow gehäuft in Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen wie z.B. Morbus Addison, Diabetes mellitus, Myasthenia gravis, Morbus Werlhof und der perniziösen Anämie auftreten [3].

Bei der Immunthyreoiditis des Typs Hashimoto führen die immunologischen Reaktionen primär zu einer Schilddrüsendestruktion. Hier sind neben zytotoxischen T-Zellen und der möglicherweise gesteigerten Apoptose des Schilddrüsengewebes, auch komplementfixierende Antikörper beteiligt [3]. Im Gegensatz dazu steht beim Morbus Basedow die Steigerung der Schilddrüsensekretion im Vordergrund. Inzwischen kann es als gesichert gelten, dass der Morbus Basedow durch Antikörper ausgelöst wird, die gegen den TSH-Rezeptor gerichtet sind [10]. Sie bilden einen heterogenen Antikörperpool, der einerseits Antikörper mit rezeptorblockierenden Eigenschaften und andererseits TSH-mimikrierende Antikörper enthält. Die TSH-mimikrierenden Antikörper lösen an den Schilddrüsenzellen identische Effekte aus wie der natürliche Ligand TSH. Dazu gehören eine Steigerung des Schilddrüsenwachstums und der Jodaufnahme, sowie die Bildung und Freisetzung von Schilddrüsenhormonen. Die extrathyreoidalen Manifestationen beim Morbus Basedow sind mit großer Wahrscheinlichkeit darauf zurückzuführen, dass in den betroffenen Geweben ebenfalls der TSH-Rezeptor bzw. eine nichtfunktionelle TSH-Rezeptorvariante exprimiert werden [11, 12]. Die pathogenetischen Erkenntnisse der endokrinen Orbitopathie sind zusammenfassend in der Abbildung dargestellt.

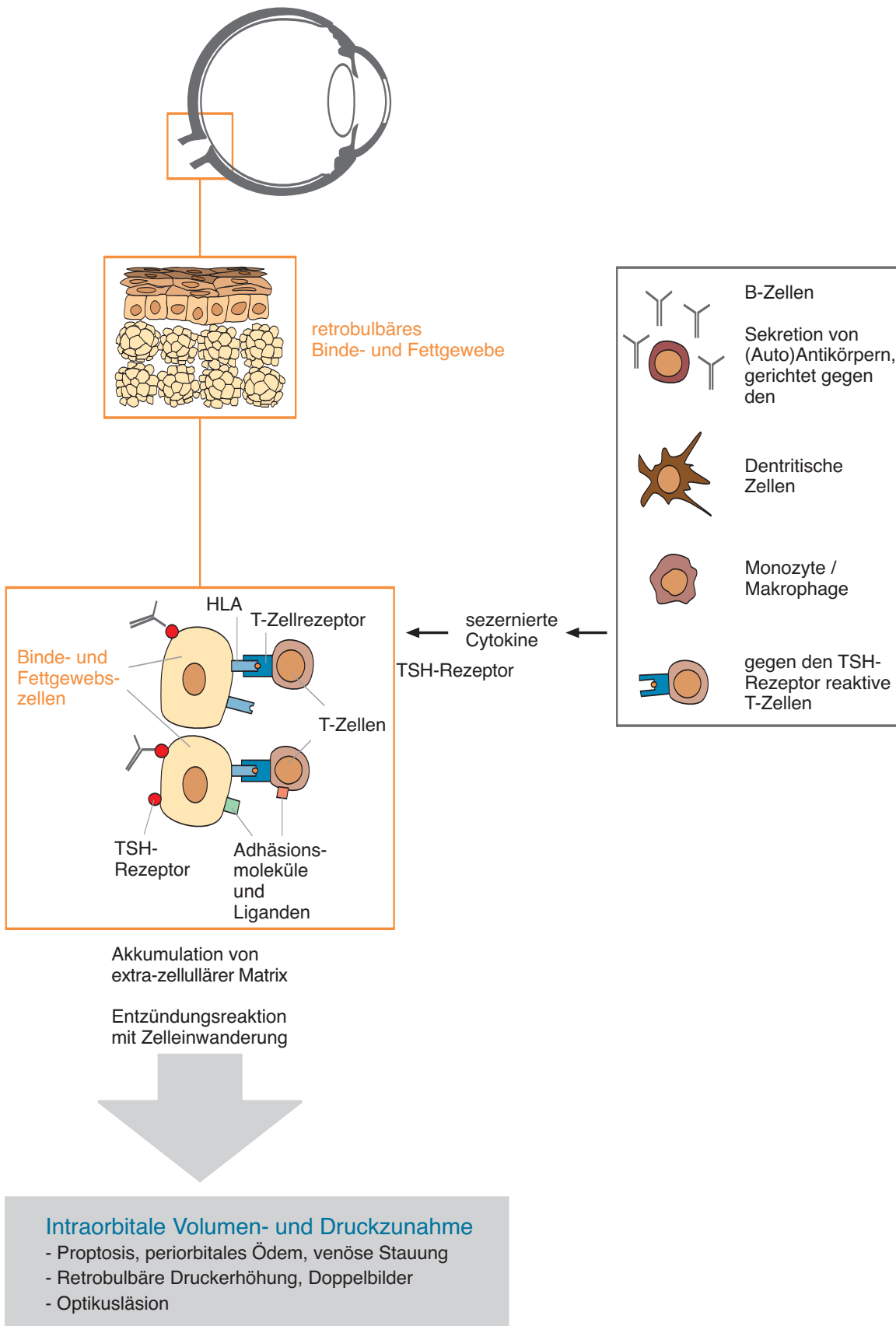


Abb.: Schematische Darstellung der Pathogenese der endokrinen Orbitopathie modifiziert nach [6]

Therapeutisch müssen Hypothyreosen im Kindesalter, unabhängig von ihrer Ätiologie, adäquat substituiert werden, um eine normale geistige Entwicklung des Kindes zu gewährleisten. Hyperthyreosen werden beim Kind und Jugendlichen, wie beim Erwachsenen, thyreostatisch unter engmaschigen Kontrollen der körperlichen Symptomatik und der Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum behandelt. Auslassversuche sollten alle zwei Jahre vorgenommen werden, da Dauerremissionen möglich sind. Eine operative Therapie zur Entfernung der Schilddrüse darf im Kindesalter nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden. Die Radiojodtherapie ist bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert.

#### Die postpartale lymphozytäre Thyreoiditis

Die postpartale lymphozytäre Thyreoiditis spielt trotz ihrer Häufigkeit (rund 5 Prozent aller Schwangeren) [13] klinisch eine untergeordnete Rolle, da sie zu einer transienten, oftmals nur biochemisch nachweisbaren Schilddrüsenfunktionsstörung führt. Die Pathogenese der Erkrankung ist ungeklärt. Der Nachweis von schilddrüsenpezifischen Antikörpern, die Assoziation mit spezifischen HLA-Antigenen und anderen Autoimmunerkrankungen, sowie das histologische Bild einer ausgeprägten mononukleären Infiltration in Assoziation mit einer Follikeldestruktion (klinisch nachweisbare transiente Hyperthyreose mit konsekutiver, in der Regel kurzfristiger Hypothyreose) machen eine immunogene Ursache wahrscheinlich [14]. Eine medikamentöse Behandlung der postpartalen lymphozytären Thyreoiditis ist nur bei persistierender Hypothyreose notwendig, die bei bis zu 25 Prozent der Patientinnen nach zwei bis vier Jahren auftreten soll [1].

#### Die chronisch fibrosierende Thyreoiditis (Riedel-Thyreoiditis)

Die chronisch fibrosierende Thyreoiditis ist eine seltene Erkrankung [4]. Sie führt zu einer kompletten Zerstörung des Schilddrüsengewebes mit Fibrosierung der umliegenden Halsweichteile und kommt in Assoziation mit anderen fibrosierenden Erkrankungen vor (multifokale Fibrose) [15]. Argumente, die Riedel-Thyreoiditis den Autoimmunerkrankungen zu subsumieren, sind der Nachweis von antithyreoidalen Antikörpern, das gemeinsame Auftreten mit der Thyreoiditis vom Typ Hashimoto [4] und mit dem Morbus Basedow [16]. Die Behandlung erfolgt durch Thyreidektomie, prä- und postoperative Glukokortikoidbehandlung und Schilddrüsenhormonsubstitution.

#### Medikamentös induzierte Thyreoiditiden

Schilddrüsenentzündungen können durch exogene Faktoren ausgelöst werden. Dazu gehören übermäßige Jodzufuhr durch Nahrungsmittel, aber auch Röntgenkontrastmittel und Medikamente. Immunmodulierende Therapien mit Zytokinen, z.B. im Rahmen einer Hepatitis C-Behandlung mit Interferon- $\alpha$ 2a, können eine zuvor latente Thyreopathie vor Allem in Form einer Hyperthyreose, aber auch als substituitions-

pflichtige Hypothyreose, manifest werden lassen [17]. Der Pathomechanismus ist nicht bekannt, aber es ist davon auszugehen, dass eine zytokininduzierte Immundysregulation verantwortlich ist. Unklar bleibt, ob solche Thyreoiditiden bei zuvor gesunden Schilddrüsen auftreten können, oder ob sie nur bei latent erkrankten Schilddrüsen dann unter der Behandlung mit Zytokinen nachweisbar werden.

Eine Thyreoiditis kann ebenfalls ausgelöst werden durch die Behandlung mit dem Antiarrhythmikum Amiodaron. Es besteht zu 37 Prozent Gewichtsanteilen aus organischem Jod. Bis zu 23 Prozent der mit diesem Medikament behandelten Patienten entwickeln eine Hyperthyreose und bis zu 32 Prozent eine Hypothyreose [18]. Ursächlich für die Thyreoiditis ist die exzessive Jodbelastung der Patienten, die die Regulationsmechanismen der Schilddrüse überfordert, und zusätzlich direkte zelltoxische Effekte von Amiodaron. Es lassen sich zwei Typen der amiodaroninduzierten Thyreoiditis unterscheiden: Typ I entsteht auf dem Boden einer Schilddrüsenvorerkrankung, z.B. eines Morbus Basedow, während der Typ II ohne vorbestehende Schilddrüsenerkrankung auftritt. Typ I wird thyreostatisch behandelt, während der Typ II immunsuppressiv mit Glukokortikoiden therapiert wird [19].

#### Dr. Edith Fischer

*Glossar (alphabetisch geordnet)*

*HLA: Human Leucocyte Antigen.*

*Apoptose: programmierter Zelltod.*

*Morbus Addison: Chronische Nebennierenrindensuffizienz.*

*Myasthenia gravis: Muskelschwächesyndrom, ausgelöst durch Autoantikörper gegen den muskulären Acetylcholinrezeptor.*

*Morbus Werlhof: Thrombopenie und dadurch bedingte Blutungsneigung. Perniziöse Anämie: Megaloblastische Anämie, ausgelöst durch Vitamin B12-Mangel.*

*Zytokine: zelluläre Botenstoffe, die in der Regel aus Proteinen bestehen und an der Kommunikation zwischen den Zellen beteiligt sind.*

*Literatur (nur Übersichtsartikel)*

1. Heufelder A. E., et al.: Die Thyreoiditiden. Dt. Ärzteblatt 95 (1998), S. 466-476.

5. Hoffbauer L. C., et al.: Morbus Basedow. Dt. Ärzteblatt 93 (1996), S. 2690-2696.

6. Heufelder A. E., et al.: Die endokrine Orbitopathie. Dt. Ärzteblatt 93 (1996), S. 1336-1342.

Die übrigen in Klammern angegebenen Nummern im Text beziehen sich auf Literaturzitate, die in Listenform von der Autorin angefordert werden können.

Das Williams-Beuren-Syndrom (WBS) ist seit Anfang der sechziger Jahre erstmals als Symptomenkomplex einer supralvalvulären Aortenstenose (SVAS, als Leitsymptom) mit Entwicklungsverzögerungen sowie charakteristischen Dysmorphiezeichen und Verhaltensweisen beschrieben worden. Seit 1993 ist als Ursache eine Deletion auf dem langen Arm von Chromosom 7, die das Elastingen mit einbezieht, bekannt. Die Häufigkeit liegt bei rund 1:20 000 bis 1:50 000, wobei es keine Bevorzugung eines Geschlechtes gibt. Das WBS tritt sporadisch, d.h. als Einzelfall in der Familie auf.

**Klinik**

Das WBS fällt durch seine Multiorgan-Manifestationen auf und ist durch klinische Variabilität gekennzeichnet. WBS-Patienten zeigen durch charakteristische dysmorphe Gesichtszüge, das sogenannte Elfen- oder Koboldgesicht. Typisch hierfür ist eine breite Stirn, eine niedrige Nasenwurzel mit leicht nach vorne gerichteten Nasenlöchern und ein großer Mund mit vollen bisweilen hängenden Lippen. Im Gegensatz dazu ist das Kinn sehr klein. Weitere Kennzeichen sind die suprapalpebralen Wülste, die kurze Lidspalte und das lange Philtrum.

Oft wird ein Strabismus und Epikanthus beobachtet. Das Irisstroma zeichnet sich durch eine Hypoplasie aus. Daneben treten in 80 Prozent der Fälle congenitale kardiovaskuläre Veränderungen in Form von supralvalvulären Aortenstenosen (SVAS) auf, die mit peripheren Pulmonalstenosen und gelegentlich mit valvulären Pulmonalstenosen verknüpft sein können.

Bei vielen Patienten liegt ein leichter Minderwuchs vor. Im Säuglings- und Kleinkindalter werden häufig Verdauungs- und Gedeihstörungen beobachtet, und einige Patienten entwickeln zumindest vorübergehend eine infantile Hyperkalzämie. Aufgrund einer Beeinträchtigung der Stimmbänder klingt die Stimme von WBS-Patienten oft heiser und belegt. Im Erwachsenenalter erfolgt darüber hinaus ein frühes Ergrauen der Haut und eine vorzeitige Alterung der Haut. In der Regel ist die motorische und kognitive Entwicklung verzögert. Die IQ-Werte liegen zwischen 35-70. Dennoch besitzen viele Patienten eine gute sprachliche Ausdrucksfähigkeit, und manche von ihnen verfügen sogar über erstaunliche musische Fertigkeiten. Die Fähigkeit, räumliche Beziehungen zu erfassen, ist dagegen stark eingeschränkt. WBS-Patienten zeichnen sich durch ihr freundliches aber distanzloses Verhalten aus. Häufig sind sie hyperaktiv, unruhig und unkonzentriert. Manchmal besteht eine ausgeprägte Geräuschempfindlichkeit.

**Genetik und Diagnostik**

Genetische Studien haben ergeben, dass bei 96 Prozent der WBS-Patienten eine hemizygoter Mikrodeletion in der chromosomalen Bande 7q11.23, die das Elastingen miteinbezieht (ELN), vorliegt (siehe Glossar) [1]. Der Verlust eines der beiden Elastingene im Deletionsbereich hat eine schwere Beeinträchtigung des kardiovaskulären Systems und des Bindegewebes zur Folge, vermag aber das volle Krankheitsbild von WBS nicht zu erklären. Man geht davon aus, dass weitere Gene zur Symptomatik beitragen müssen, da bei der autosomal dominant vererbten SVAS, bei der

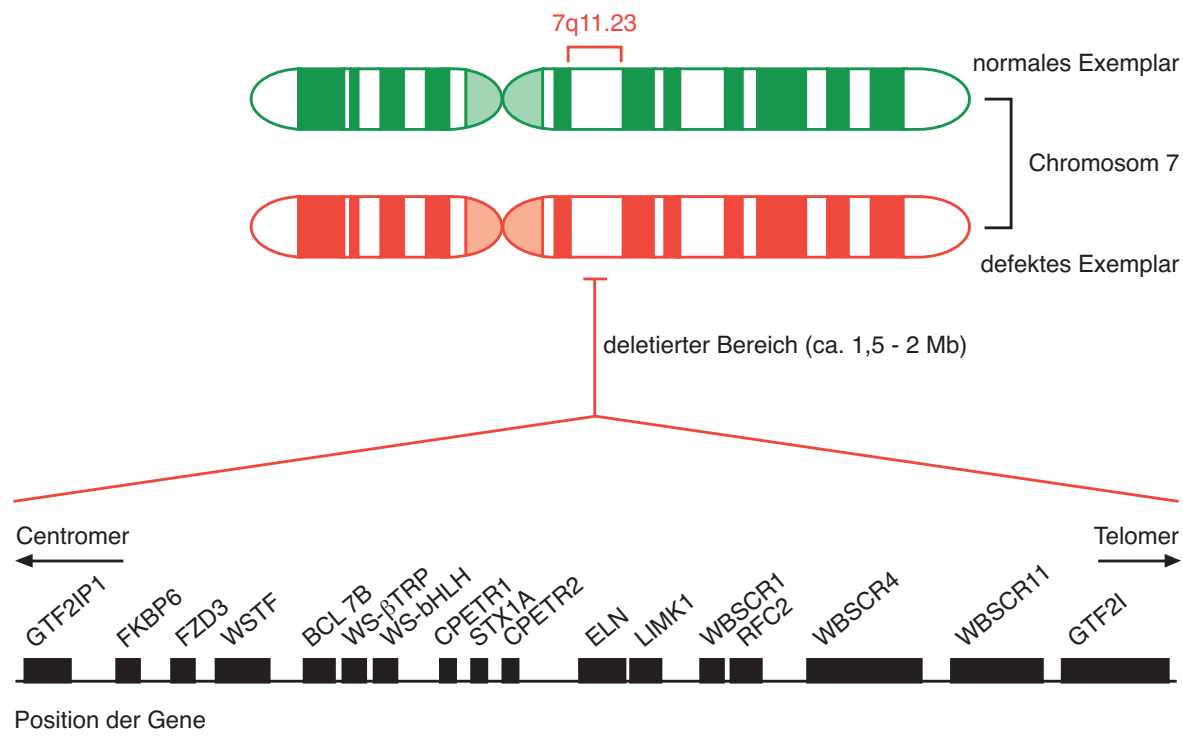


Abb.: Deletion in der Bande 7q11.23 auf einem der beiden Exemplare von Chromosom 7. Auf dem deletierten Abschnitt wurden bisher 17 Gene identifiziert.

Tab.: Zusammenstellung der Gene, die im Deletionsbereich lokalisiert wurden.

Gen/Genprodukt	Funktion	Auswirkung bei WBS
ELN/Elastin	Hauptkomponente des elastischen Bindegewebes	SVAS, Pulmonalstenosen, frühe Alterung der Haut, rauhe Stimme [1]
LIMK1/LIM-KINASE 1	Proteinkinase; beteiligt an einem bisher nicht genauer charakterisierten, intrazellulären Signalübertragungsweg	eingeschränkte Fähigkeit beim Erfassen räumlicher Beziehungen [3]
WBSCR1/homolog zur Proteinfamilie der RRM-RNA-Bindungsproteine (siehe Glossar)	spleißen, Prozessierung und Translation von RNA	mentale Retardierung [4]
RFC2/ATP-bindende Untereinheit des Replikationsfaktors C	DNA-Elongation	Wachstumsstörung [4]
WBSCR4/67 Prozent Sequenzidentität mit N-terminaler Mikrotubuli-Domäne von Restin [4]	keine Angaben	keine Angaben
WBSCR11/homolog zu GTF2I	Transkriptionsfaktor	abnorme Entwicklung von Gehirn, kraniofazialer Region, Zähnen [5]
GTF2I/TFII-I, BAP-135	TFII-I ist Bestandteil des Transkriptionsinitiationskomplexes; BAP-135 ist Phosphorylierungssubstrat der Brutons-Tyrosinkinase in B-Zellen (siehe Glossar) [6]	keine genauen Angaben
CPETR2/menschliches Homologon zu RVP1 (rat ventral prostate 1 protein, siehe Glossar)	bindet CPE (clostridium perfringens enterotoxin); fungiert möglicherweise als Membranrezeptor	bisher kein Zusammenhang mit WBS ersichtlich [7]
STX1A/Syntaxin1A	Protein ist Bestandteil der präsynaptischen Plasmamembran; beteiligt an Neurotransmitterfreisetzung	Verhaltensauffälligkeiten, z.B. Hyperaktivität [8]
CPETR1/CPE-R (Clostridium perfringens enterotoxin Rezeptor)	siehe CPETR2	siehe CPETR2 [7]
WS-βTRP/homolog zu β-Unterheiten von heterodimeren G-Proteinen	möglicherweise beteiligt an Signaltransduktion [9]	keine Angaben
BCL7B/unbekannt	unbekannt [9]	unbekannt
WSTF/Williams-Syndrom-Transkriptionsfaktor	Transkriptionsfaktor [10]	keine Angaben
FZD3/homolog zu Drosophilagen frizzled (siehe Glossar)	Signalübertragung im Gehirn und anderen Organen durch Bindung an Wnt 1, ein Protein verantwortlich für die Entwicklung des ZNS bei Mäusen	mentale Retardierung, Verhaltensauffälligkeiten, infantile Hyperkalzämie, Fehlentwicklung der Nieren [11]
FKBP6/homolog zu FKBP Immunophilinen (siehe Glossar)	beteiligt an Signaltransduktion, bindet Ca <sup>2+</sup>	Hyperkalzämie [12]
GTF2IP1	Pseudogen von GTF2I [6]	



außer einem Herzfehler sonst keine Symptome auftreten, Punktmutationen oder kleinere Deletionen nur im Bereich des Elastingens gefunden wurden [2].

Im Deletionsbereich von WBS-Patienten hat man dagegen 17 weitere das Elastingen flankierende Gene identifiziert (siehe Abbildung), über deren Funktion bzw. über deren Zusammenhang mit dem WBS aber noch weitgehend spekuliert wird (siehe Tabelle). Ein interessanter Kandidat ist in diesem Zusammenhang das Gen für die LIM-Kinase 1 (LIMK1, siehe Glossar). LIMK1 gehört zu einer kleinen Unterfamilie von Proteinen mit zwei N-terminalen LIM-Motiven und einer C-terminalen Proteinkinase. Sie ist Bestandteil eines bisher nicht genauer definierten intrazellulären Signalübertragungsweges und wird vorwiegend im Gehirn und im zentralen Nervensystem exprimiert. Die Autoren Frangiskakis et al. fanden WBS-Patienten, die außer einer SVAS und einigen typischen Gesichtsdysmorphien ein eingeschränktes Wahrnehmungsvermögen für räumliche Beziehungen besaßen, sonst aber ohne weitere Symptome waren. Bei diesen Patienten waren lediglich die Gene ELN und LIMK1 deletiert. Der deletierte Bereich betrug rund 83 kb. Die Autoren gehen davon aus, dass LIMK1 eine Rolle in der Gehirnentwicklung und -funktion spielt und eine Deletion des LIMK1-Gens vermutlich Ursache ist für die eingeschränkte Fähigkeit, räumliche Beziehungen zu erfassen und zu speichern [3].

Bei den übrigen bisher untersuchten WBS-Patienten wurde allerdings eine konstante Deletionsgröße von rund 1,5-2 Mb gefunden. Wie es trotz dieser einheitlichen Deletionsgröße zu den unterschiedlichen phänotypischen Auswirkungen des WBS kommt, ist bisher nicht klar. Möglicherweise gibt es unterschiedliche Bruchstellen im Deletionsbereich, die mit den verfügbaren polymorphen Markern nicht mehr erfassbar sind. Diese Bruchstellen könnten verschiedene, die Genaktivierung beeinflussende Regulationselemente, enthalten [13]. Die häufigste Ursache für eine Mikrodeletion ist wahrscheinlich eine nicht homologe Rekombination während des meiotischen Crossing Overs zwischen sogenannten repetitiven Sequenzen, die die Deletionsregion flankieren [13].

Eine Diagnose des WBS ist auf Grund seiner klinischen Variabilität erschwert. Daher sollte zusätzlich ein von der Klinik unabhängiges diagnostisches Verfahren angewendet werden. Die Methode der Wahl ist die chromosomale Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), die Mikrodeletionen direkt nachweisen kann. Die kommerziell erhältliche FISH-Sonde, deckt rund 180 kb des Deletionsbereiches ab, darunter die Gene ELN und LIMK1. Die Autoren Rauch et al. [14] weisen darauf hin, dass der Phänotyp des WBS mit verschiedenen Chromosomenaberrationen verwechselt werden kann. Als diagnostisches Vorgehen empfehlen sie deshalb die Kombination einer konventionellen Chromosomenanalyse mit der FISH-Analyse des Elastin-

gens. Beide Methoden können am gleichen Präparat durchgeführt werden.

Das WBS tritt überwiegend sporadisch, d.h. als Einzelfall in der Familie auf. Für weitere Geschwister liegt das Wiederholungsrisiko, ein WBS zu haben, bei rund ein Prozent, wenn keine Mikrodeletion oder eine balancierte chromo-somale Strukturaberration bei einem Elternteil vorliegt. Um dies auszuschließen, sollten Eltern bei erneutem Kinderwunsch die Chromosomen- und FISH-Analyse angeboten werden. Ist das Untersuchungsergebnis ohne Befund, besteht aufgrund des sogenannten Keimzellenmosaiks ein kleines Restrisiko von ein Prozent, ein WBS-krankes Kind zu bekommen. Als Keimzellenmosaik werden Mutationen in der Keimbahn bezeichnet, d.h. mit der Untersuchung einer Blutprobe oder von Fibroblasten lassen sich die Mutationen der Keimbahn nicht nachweisen.

### Therapie

Das kardiovaskuläre System von WBS-Patienten bedarf einer ständigen Kontrolle. Eine der wenigen Herzfehler, bei denen ausdrücklich vor körperlicher Belastung gewarnt werden muss, ist die SVAS. Die arteriellen Stenosen können sich im Laufe der Zeit verschlimmern und machen gegebenenfalls einen operativen Eingriff notwendig. Der häufig beobachtete Hypertonus erfordert eine regelmäßige Blutdruckkontrolle.

Wichtig ist auch, den Kalziumgehalt im Serum und im Urin regelmäßig zu überprüfen, um einer möglicherweise auftretenden Hyperkalzämie rechtzeitig entgegenwirken zu können. Die Hyperkalzämie erfordert eine spezielle Diät, die die Kalziumaufnahme begrenzt, gegebenenfalls auch eine Behandlung mit Steroiden nötig macht.

Aufgrund ihrer offenen, zugänglichen Art und ihrer guten sprachlichen Fähigkeiten wird die mentale Retardierung von WBS-Patienten häufig unterschätzt, so dass insbesondere Kinder in Schule und Kindergarten überfordert werden. Daher ist die Diagnose WBS möglichst frühzeitig zu stellen, um die Patienten gemäß ihren individuellen Stärken und Schwächen entsprechend heilpädagogisch fördern und unterstützen zu können.

### Dr. Stella Grigoriev

#### Glossar

*Elastin: Elastin ist eine Komponente der elastischen Fasern, die verschiedenen Geweben, wie zum Beispiel der Lunge, der Haut oder größeren Blutgefäßen Elastizität verleihen.*

*Hemizygotie: Gen nur in einer Kopie im diploiden Genom vorhanden.*

*LIM Kinase: Die LIM Kinase besitzt zwei LIM-Domänen. Eine LIM-Domäne zeichnet sich durch eine hoch konservierte, cysteinreiche Struktur mit Zink-Finger Motiv aus. Zink-Finger binden sowohl DNA*



als auch RNA. Sie sind für Protein-Protein-Interaktionen verantwortlich.

RRM: RNA recognition motif

BAP-135/Brutons-Tyrosinkinase: Beteiligt an einem Signaltransduktionsweg bei der B-Zell-Aktivierung

Rat ventral prostate 1 Protein: Integrales Membranprotein mit bisher unbekannter Funktion

Drosophilagen frizzled: Gewebspolaritätsgen in Drosophila. Es kodiert für ein Protein aus der Familie der 7 transmembranären Rezeptoren. Diese Rezeptorproteine binden sogenannte Wnt-Proteine, die eine wichtige Signalfunktion während der Embryonalentwicklung bei Tieren haben.

FKBP Immunophiline: Proteine, die die immunosuppressive Droge FK506 binden (homolog zu FK Bindungsproteinen). Einige Immunophiline sind Bestandteil von Kalziumkanalkomplexen.

#### Literatur

- 1.Ewart A K. et al.: Hemizygoty at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nature Genetics* 5 (1993), S. 11-16
- 2.Ewart A K. et al.: A human vascular disorder supravalvular aortic stenosis maps to chromosome 7. *Proc Natl Acad Sci* 90 (1993), S. 3226-3230
- 3.Frangiskakis J. M et al.: Lim-kinase 1 Hemizygoty Implicated in Impaired Visuospatial Constructive Cognition. *Cell* 86 (1996), S. 59-69
- 4.Osborne LR. et al.: Identification of Genes from a 500-kb Region at 7q11.23 That Is Commonly Deleted in Williams Syndrome Patients. *Genomics* 36 (1996), S. 328-336
- 5.Osborne L. et al.: Identification of a Putative Transcription Factor Gene (WBSCR11) That Is Commonly Deleted in Williams-Beuren Syndrome. *Genomics* 57 (1999), S. 279-284
- 6.Jurado L.A. et al.: A duplicated gene in the breakpoint regions of the 7q11.23 Williams-Beuren syndrome deletion encodes the initiator protein TF II-I and BAP-135, a phosphorylation target of BTK. *Hum. Mol. Genet.* 7 (1998), S. 325-334
- 7.Paperna T. et al.: Genes for the CPE Receptor (CPETR1) and the Human Homolog of RVP1 (CPETR2) are Localized within the Williams-Beuren Syndrome Deletion. *Genomics* 54 (1998), S. 453-459
- 8.Osborne LR. et al.: Hemizygous Deletion of the Syntaxin 1A Gene in Individuals with Williams Syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 61 (1997), S. 449-452
- 9.Meng X. et al.: Complete physical map of the common deletion region in Williams syndrome and identification and characterization of three novel genes. *Hum. Genet.* 103 (1998), S. 590-599
- 10.Lu X. et al.: A Novel Human Gene, WSTF, Is Deleted in Williams Syndrome. *Genomics* 54 (1998) S. 241-249
- 11.Wang Y-K. et al.: A novel human homologue of the Drosophila frizzles wnt receptor gene binds wingless protein and is in the Williams syndrome deletion at 7q11.23. *Hum. Mol. Gen.* 6 (1997), S. 465-472
- 12.Meng X. et al.: A Novel Human Gene FKBP6 is Deleted in Williams Syndrome. *Genomics* 52 (1998), S. 130-137
- 13.Jurado LA. et al.: Molecular Definition of the Chromosome 7 Deletion in Williams Syndrome and Parent-of-Origin Effects on Growth. *Am. J. Hum. Genet.* 59 (1996), S. 781-792
- 14.Rauch A. et al.: Diagnostik des Williams-Beuren-Syndroms. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 10 (1997), S. 1066-1070

Die Achondroplasie tritt mit einer Häufigkeit von 1: 10 000 bis 1: 25 000 als die am häufigsten vorkommende Form der Chondrodysplasie beim Menschen [1, 2] auf. Sie ist durch eine komplette Penetranz gekennzeichnet. Bei der Erkrankung, die auch als Parrot-Kaufmann-Syndrom oder Chondrodysplasie bekannt ist, kommt es durch Störung der enchondralen Ossifikation zu einer generalisierten Fehlbildung des Skelettsystems. In dieser Entwicklungsphase, in der knorpelig präformierte Teile des Skeletts in Knochen umgewandelt werden, mineralisiert das Knorpelgewebe vorzeitig, wodurch das Längenwachstum gestört wird. Besonders betroffen sind hiervon die Epiphysenfugen und die enchondral verknöchernde Schädelbasis, während die Deckknochen nicht enchondral angelegt werden und daher nicht betroffen sind. Die Folge ist ein disproportioniertes Zwergwuchs mit stark verkürzten Extremitäten und verdickten, aufgetriebenen Epiphysen, annähernd normaler Rumpflänge und einem im Verhältnis zur Körperlänge zu großen Kopf. Typisch für Patienten mit Achondroplasie ist ein verkleinertes Gesicht mit eingezogener Nasenwurzel und einer starken Wölbung der Stirn. Der Thorax ist flach, charakteristisch sind die thorakolumbale Kyphose und lumbosakrale Lordose [2, 3]. Die Endgröße beträgt bei Männern 118–145 cm und bei Frauen 112–136 cm [4]. Die geistige Entwicklung ist normal, die Intelligenz zum Teil hoch. Die Patienten sind zeugungsfähig und können normalwüchsige Kinder bekommen. Die Sterblichkeit ist in allen Altersgruppen erhöht. Zu den schweren Komplikationen gehören ein verengter Zervikalkanal und ein verengtes Foramen magnum, die eine zervikomedulläre Kompression verursachen können. Weitere Probleme sind die zentrale Apnoe, Atemwegsobstruktionen und neurologische Befunde wie beispielsweise die Paraparese. Häufig ist mit der Achondroplasie ein Hydrozephalus assoziiert. Nach neueren Erkenntnissen sollten die Patienten jedoch nur dann einen Shunt erhalten, wenn dies aufgrund eines erhöhten intrakraniellen Druckes erforderlich wird [2, 5].

Mit der Achondroplasie sind eine Reihe weiterer, nicht lebensbedrohender Erkrankungen wie beispielsweise die Otitis media assoziiert, die vor allem in den ersten Lebensjahren gehäuft auftritt. So wurde in einer „Multicenter“-Studie festgestellt, dass 60 Prozent der Patienten bereits in ihrem ersten Lebensjahr eine Otitis media durchgemacht hatten und nur zehn Prozent der Patienten bis zum Alter von zwei Jahren davon verschont blieben. Die hohe Rate von Otitis media wird sowohl mit Größe und Position der Eustachischen Röhre als auch mit einer eingeschränkten nasalen Belüftung in Verbindung gebracht. Bis zu 38 Prozent der Achondroplasie-Patienten sind bis zum Erreichen des Erwachsenenalters von einem Hörverlust betroffen, der meist durch einen Schaden der Signalleitung verursacht wird. Bei etwa 20 Prozent

Tabelle 1: Häufig mit der Achondroplasie assoziierte Komplikationen

Hydrozephalus

Makrozephalie

Intrakranielle Shunts

Zervikomedulläre Kompression

Atmungsstörungen durch Brustkorbdeformitäten

Apnoe

Neurologische Beschwerden aufgrund von Spinalstenosen

Restriktive Lungenfunktionsstörungen

Obstruktive Lungenfunktionsstörungen

Hypotonie

Starke O-Beinigkeit, die eine Osteotomie erforderlich macht

Überbeweglichkeit der Gelenke

Otitis media (sehr häufig)

Hörverlust

Verzögerte Sprachentwicklung

Kieferchirurgische Komplikationen

[Lit. 5]

der Kinder kommt es zu einem verzögerten Spracherwerb und Sprachproblemen, für die zum einen der Hörverlust, zum anderen jedoch auch Artikulationsprobleme aufgrund maxillomandibulärer Veränderungen verantwortlich gemacht werden [5]. Häufig mit Achondroplasie assoziierte Komplikationen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

#### Röntgenologische Diagnostik

Zur röntgenologischen Differenzialdiagnose einer Osteochondrodysplasie ist ein röntgenologisches Minimalprogramm erforderlich, zu dem Aufnahmen der seitlichen Wirbelsäule, des Beckens, der Hand, des Kniegelenkes und des seitlichen Schädels gehören [6]. Hauptmerkmale der Achondroplasie sind neben der rhizomelen Mikromelie und dem großen Hirnschädel abnehmende Bogenwurzelabstände von LW 1 bis 5 sowie eine charakteristische Beckenform und die Dreizackhand. In Tabelle 2 sind die typischen Röntgenbefunde bei Vorliegen einer Achondroplasie zusammengefasst.

### Genetische Ursache der Achondroplasie

Die Achondroplasie kann zwar autosomal dominant vererbt werden, jedoch sind 80 – 90 Prozent der Fälle auf spontane Mutationen zurückzuführen [2]. Bei Kindern gesunder Eltern besteht in diesen Fällen kein erhöhtes Wiederholungsrisiko. Der homozygote Status dieser Erkrankung ist letal. Verursacht wird die Erkrankung durch eine Mutation im Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3-Gen (FGFR3) auf Chromosom 4 (Bande 4p16.3), wobei eine ausgeprägte genetische Homogenität der Mutation nachweisbar ist. Der Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor, der von diesem Gen kodiert wird, ist ein transmembranäres Protein mit einem extrazellulären Anteil aus drei Immunglobulin-ähnlichen-Subdomänen (Ig I-III), einem transmembranären Anteil und einem intrazellulären Anteil, der die enzymatische Tyrosinkinase-Aktivität enthält (siehe Abbildung).

Alle FGFRs zeigen eine hoch konservierte Proteinstruktur. Die Bindung des Fibroblasten-Wachstumsfaktors (FGF) an die extrazellulären Immunglobulin-Subdomänen II und III sowie an Heparansulfat-Proteoglykane der Zelloberfläche induziert die Dimerisierung von zwei FGFRs. Dies führt zur Autophosphorylierung der intrazellulären Tyrosinkinase-Domäne. Dadurch kommt es zu einer Signaltransduktionskaskade, die zur Hemmung des Knochenwachstums führt. Der FGFR wirkt hier als negativer Regulator des Knochenwachstums; durch die konstitutiv aktivierende Mutation bleibt er aktiviert, so dass es zu einer dauerhaften Hemmung des Knochenwachstums kommt.

Bei der Mutation handelt es sich in den meisten Fällen um eine Punktmutation an Position 1138 des Gens, wodurch es zu einem Basenwechsel von Guanin zu Adenin, in seltenen Fällen von Guanin zu Cytosin kommt. Beide Mutationen führen in der Transmembrandomäne an Position 380 des von diesem Genabschnitt kodierten Proteins zu einem Austausch von Glycin durch Arginin [7]. Vereinzelt sind auch Aminosäureveränderungen an Position 375 und 346 nachgewiesen worden [6]. Mutationen im FGFR3-Gen sind auch die Ursache der Hypochondroplasie (HCH), einer Erkrankung, die von der Symptomatik der Achondroplasie sehr ähnelt, jedoch bedeutend weniger stark ausgeprägt ist. So sind bei der Hypochondroplasie Geburtsgewicht und -länge oft noch im normalen Bereich, während sie bei der Achondroplasie bereits auffällig sind. Erkrankungen wie die Hypochondroplasie, die durch Mutationen auf demselben Gen verursacht werden, werden als allelische Erkrankungen bezeichnet.

Weitere Erkrankungen, die durch Mutationen in diesem Genabschnitt verursacht werden, sind die thanatophore Dysplasie, die SADDAN-Dysplasie und Störungen der Kraniosynostosis wie das Crouzon-Syndrom [8] (siehe Glossar). In der Abbildung sind die bisher bekannten Mutationen im Wachstumsfaktor-

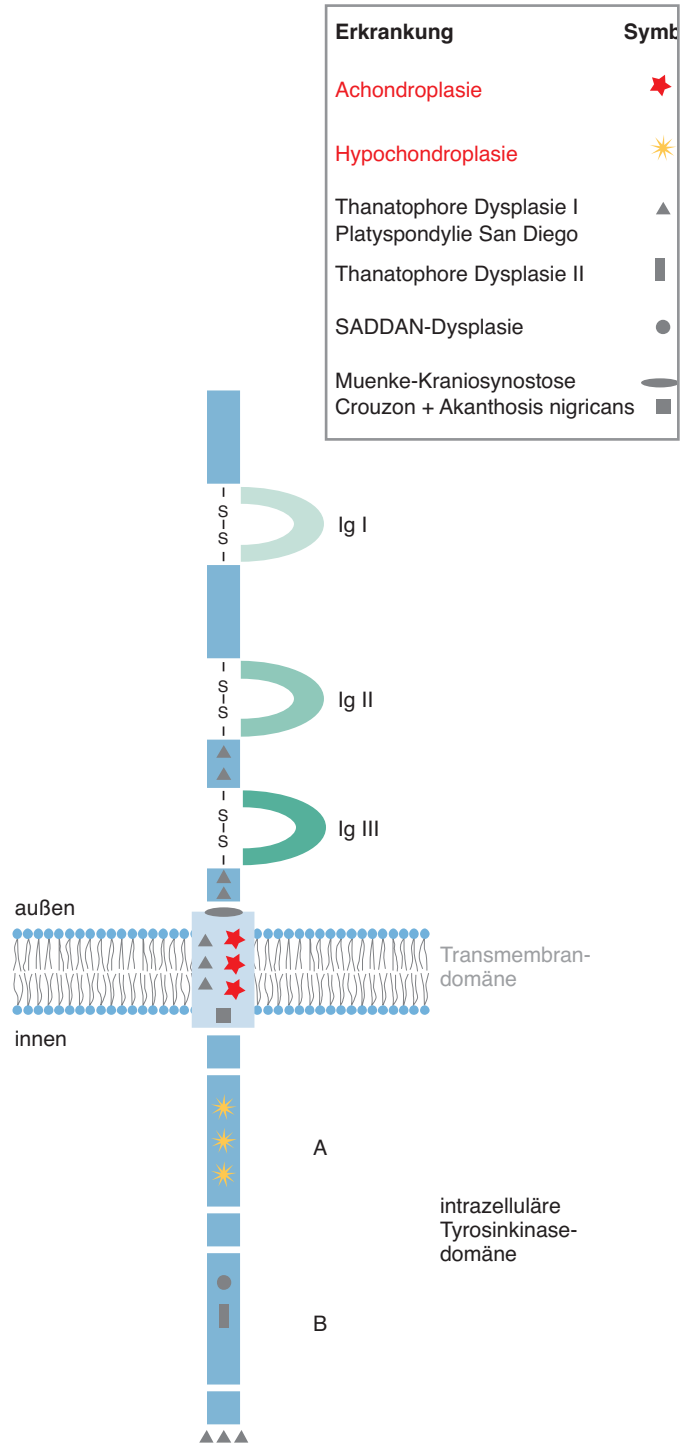


Abb.: Modell des Fibroblastenwachstumsfaktor-Rezeptors 3 (FGFR3) mit den Domänen und den Mutationsorten, die die genannten Syndrome verursachen.  
 Ig I-III: Immunglobulin-Subdomänen;  
 A,B: intrazelluläre Untereinheiten, die die Tyrosinkinase-Aktivität enthalten;  
 -S-S-: Disulfidbrücken zwischen benachbarten Cystein-SH-Gruppen  
 modifiziert nach [6]

Rezeptor-3-Gen zusammengefasst. In Verdachtsfällen lässt sich der Gendefekt pränatal mit Hilfe der DNA-Analyse nachweisen. Es ist gelungen, aus dem Plasma der Mutter DNA des Fetus zu isolieren und den Gendefekt ohne invasiven Eingriff nachzuweisen [9].

Tabelle 2: Röntgenbefunde bei der Achondroplasie aus [Lit. 6]

#### Wirbelsäule

Konkavität der dorsalen WK-Begrenzung, thorakolumbale Kyphose, Keilwirbel, lumbosakrale Lordose, Sacrum acutum

#### Schädel

Prominente Stirn, eingezogene Nasenwurzel, eingeebnetes Foramen magnum

#### Becken

Kleine quadratische Beckenschaukeln, kurze hakenförmige Incisura ischiadica major

#### Extremitäten

Aufhellungszone am Schenkelhals, Anschrägung fibulare Femurmetaphyse, später Trompetenform, eingesunkene Epiphysen, lange Fibula, kurze Metakarpalia und Metatarsalia und Phalangen, Dreieckform der Mesophalangen

#### Therapie

Die Behandlung der Achondroplasie-Patienten erfolgt symptomatisch. Da bis zum Alter von vier Jahren Hirnstammkompressionen die häufigste Todesursache sind, werden während der Säuglings- und Kleinkindzeit Kontroll-Schädelsonogramme empfohlen. Von Geburt an ist eine regelmäßige Physiotherapie sinnvoll. Im Hinblick auf die häufig auftretende Otitis media und den ebenfalls häufig auftretenden Hörverlust ist die frühzeitige Gehörfürsorge und die Förderung der Sprachentwicklung von großer Bedeutung. Je nach Befund können korrigierende Osteotomien und andere gezielte orthopädische Eingriffe notwendig werden [2]. Bei rund zehn Prozent der Patienten werden intrakranielle Shunts notwendig, bei etwa der Hälfte aufgrund des Kopfumfanges, bei der anderen Hälfte aufgrund neurologischer Auffälligkeiten [5].

Mit Hilfe orthopädischer Eingriffe ist es möglich, die Extremitäten der Achondroplasie-Patienten zu verlängern. Um eine relevante Körperlängenzunahme zu erreichen, sind jedoch mehrere Operationen erforderlich. Den Ergebnissen einer Studie zufolge hat die Extremitätenverlängerung bei Mädchen paradoxerweise eher zu einer Wachstumsretardierung als zu einer Wachstumsbeschleunigung geführt, während bei Jungen die Eingriffe zu einer signifikanten Beschleunigung der Wachstumsraten zusätzlich zu der mechanischen Körperlängenzunahme geführt haben. Die Wissenschaftler empfehlen daher bei Jungen die Extremitätenverlängerung ab einem Alter von acht Jahren aufwärts, bei Mädchen jedoch erst ab 15 Jahren [10]. Um die Körperlänge zu erhöhen, werden Wachstums-

hormone eingesetzt. Obwohl es sich bei der Achondroplasie um eine Erkrankung handelt, die nicht mit einem Defizit an Wachstumshormonen einhergeht, lässt sich mit der Gabe des Wachstumshormons hGH (human growth hormone) insbesondere in den ersten zwei Behandlungsjahren eine Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit erreichen, ohne die Disproportionierung – etwa durch höhere Ansprechbarkeit der ohnehin normal wachsenden Körperteile – zu erhöhen. Bei subkutaner Injektion von 0,16 bis 0,33 mg/kg pro Woche liegt die Längenzunahme im Vergleich zu unbehandelten Personen bei bis zu drei Zentimeter pro Jahr [4, 11]. Allerdings fällt die Längenzunahme im zweiten Behandlungsjahr im Vergleich zum ersten Jahr bereits etwas ab. Von einer Zunahme der Cholesterin- und LDL-Spiegel abgesehen wurden bei der Hormonbehandlung keine unerwünschten Wirkungen nachgewiesen.

#### Dr. Corinna Volz-Zang

##### Literatur

1. *Medizinische Endokrinologie*, T. W. Sadler, 9. Auflage, Thieme 1998, S.164-167.
2. *Atlas der klinischen Syndrome für Klinik und Praxis*, H.-R. Wiedemann, J. Kunze., 4. Auflage, Schattauer 1995, S. 268-269.
3. *Spezielle Pathologie*, Hrsg. E. Grundmann, Urban & Schwarzenberg, 1986, S. 467-473.
4. Tananka, H. et al.: *Effect of growth hormone therapy in children with achondroplasia: growth pattern, hypothalamic-pituitary function and genotype*. *Eur J Endocrinol* 138 (1998), S. 275-280.
5. Hunter, A.G.W. et al.: *Medical complications of achondroplasia: a multicentre patient review*. *J Med Genet* 35 (1998), S. 705-712.
6. Mohnike, K.-H. et al.: *Achondroplasie und Hypochondroplasie - Diagnostik und Betreuung von Kindern mit spezifischen Kleinwuchsformen*. Mannheim: Palatium-Verl., (2001).
7. Alderborn, A. et al.: *Achondroplasia in Sweden caused by the G1138A mutation in FGFR3*. *Acta Paediatr* 85 (1996), S. 1506-1507.
8. Vajo, Z. et al.: *The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans*. *Endocr Rev* 21 (2000), S. 23-29.
9. Saito, H. et al.: *Prenatal DNA diagnosis of a single-gene disorder from maternal plasma*. *The Lancet* 356 (2000), S. 1170.
10. Ganel, A. et al.: *Limb Lengthening in Children with Achondroplasia*. *Clinical Orthopaedics and related research* 332 (1996), S. 179-183.
11. Shohat, M. et al.: *Short-Term Recombinant Human Growth Hormone Treatment Increases Growth Rate in Achondroplasia*. *JCE & M* 81, (1996), S. 4033-4037.

##### Glossar:

*Crouzon-Syndrom: Dysostosis craniofacialis hereditaria; hereditäres Fehlbildungssyndrom mit charakteristischer Kopfform und Gesichtsdysmorphie infolge vorzeitiger Verknöcherung der Schädelnähte.*  
*Paraparese: unvollständige Lähmung zweier symmetrischer Extremitäten.*  
*SADDAN-Dysplasie: schwere Form der Achondroplasie mit Entwicklungsverzögerung und Acanthosis nigricans (Gruppe klinisch ähnlicher Hauterkrankungen unterschiedlicher Ätiologie).*



**11th Balkan Congress of Endocrinology**

Istanbul, Türkei

1.– 3. Oktober 2001

Kontakt: siehe folgender Kongress

**24th Congress of Endocrinology and Metabolic Diseases of Turkey**

Joint Meeting with the American Association of Clinical Endocrinologists

Istanbul, Türkei

4. – 6. Oktober 2001

Kontakt: Society of Endocrinology and Metabolism of Turkey

Ankara University medical Faculty  
Ibni Sina Hospital

06100 Sıhhiye / Ankara

Tel./Fax: 0090 – 312 – 310 53 50

E-Mail: president@semt.org.tr oder

gurbuz.erdogan@semt.org.tr

Internet: <http://www.semt.org.tr>**Endocrinology and Diabetes: Delivering Care in the 21st Century**

Edinburgh, Großbritannien

4. Oktober 2001

Kontakt: Royal College of Physicians of Edinburgh

9 Queen Street

Edinburgh EH2 1JQ

Internet: [http://www.rcpe.ac.uk/endocrinol\\_01.html](http://www.rcpe.ac.uk/endocrinol_01.html)**10th Meeting of the European Neuroendocrine Association (ENEA)**

München, Deutschland

8. – 13. Oktober 2001

Kontakt: Prof. K. von Werder

Schlossparkklinik, Freie Universität von Berlin

Heubnerweg 2

14059 Berlin

Tel.: 0 30 – 32 09 33 02

Fax: 0 30 – 32 09 33 00

**9. Tübinger Kinderdiabetologie-Tagung**

Insulinanaloge im Kindesalter

Tübingen, Deutschland

20. Oktober

Kontakt: Frau Berg

Tel.: 0 70 71 – 2 98 37 95

**2nd International Symposium on Obesity and Hypertension ISOH2001**

Berlin, Deutschland

25. – 27. Oktober 2001

Kontakt: Arya M. Sharma

Franz-Volhard Klinik – Charité

Wiltbergstr. 50

13125 Berlin

Tel.: 0 30 – 94 17 22 02

Fax: 0 30 – 94 17 22 06

E-Mail: sharma@fvk-berlin.de

<http://www.ctw-congress.de><http://www.iso-h.de>**International Conference on Recent Advances on Diabetes Mellitus**

Ajman, Vereinigte Arabische Emirate

29. Oktober – 1. November 2001

Kontakt: Prof. J. Shanmugam

Tel.: 00 97 16 – 7 43 13 33

Fax: 00 97 16 – 74 32 22

E-Mail: cs@gmcajman.com

**Jahrestagung der AG Pädiatrische Endokrinologie gemeinsam mit der AG für Pädiatrische Nephrologie**

Lübeck, Deutschland

9. – 11. November 2001

Kontakt: Prof. Kruse

Tel.: 04 51 – 5 00 25 45

Fax: 04 51 – 5 00 62 22

E-Mail: kruse@paedia.ukl.mu-luebeck.de

**29. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Diabetes (ÖDG)**

Baden, Österreich

22. – 24. November 2001

Kontakt: Herr Schnack

Tel.: 00 43 – 1 – 7 11 65 21 31

**2.Symposium für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin**

Magdeburg, Deutschland

22. – 25. November 2001

Kontakt: Uni Magdeburg

Prof. Kleinstein

Tel.: 03 91 – 6 71 73 90

**VI. Intensivkurs für Klinische Endokrinologie**

Hannover, Deutschland

24. – 27. Oktober 2001

Kontakt: CPO Hanser Service

Büro Hamburg

Postfach 1221

22882 Barsbüttel

Tel.: 040 – 6 70 88 20

Fax: 040 – 6 70 32 83

E-Mail: [hamburg@cpo-hanser.de](mailto:hamburg@cpo-hanser.de)**Seminar: Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankheiten**

Köln, Deutschland

9. Dezember 2001

Kontakt: Sono Pro Medico

Tel.: 0 22 36 – 6 60 67

Internet: <http://www.sonopromedico.org>**Ernst-und Berta-Scharrer Preis**

Jährlich von der Lilly Deutschland GmbH vergebener Preis für besondere Verdienste auf dem Gebiet der Neuroendokrinologie. Die Bewerber dürfen nicht älter als 40 Jahre alt sein und müssen ihre Arbeit in Europa erstellt haben. Vergeben werden 20 000 DM Preisgeld. Bewerbungsschluss ist der 31. Oktober 2001.

Kontakt: Prof. Dr. Günther K. Stalla  
Max-Planck-Institut für Psychiatrie  
Abteilung für Endokrinologie  
Kräpelinstr. 10

80 804 München

Tel.: 0 89 – 30 62 22 70

Fax: 0 89 – 30 62 26 05

**DGE-Awards 2002**

Insgesamt vier Preise vergibt die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie. Für alle gilt der Bewerbungsschluss am 31. Oktober 2001. Die Preise werden vergeben für herausragende Arbeiten in allgemeiner, klinischer und klinisch-experimenteller Endokrinologie sowie der Grundlagenforschung zu diagnostischen und therapeutischen Problemen auf dem Gebiet der Schilddrüse. Die Bewerber dürfen nicht älter als 40 beziehungsweise 33 Jahre sein. Das Preisgeld beträgt jeweils 20 000 DM.

<http://www.endokrinologie.net/preise-der-dge2.html>



## **Präsentation eines neuen Growth Analyser durch Ferring Pharmaceuticals**

Die Dutch Growth Foundation in Rotterdam entwickelt mit der Unterstützung von Ferring Pharmaceuticals, dem internationalen Zentrum von Ferring in Kopenhagen, einen Growth Analyser.

Die Version 1.0 dieses Growth Analysers wurde auf der ESPE in Montreal vom 6. - 10. Juli 2001 dem interessierten Fachpublikum präsentiert. Ärztinnen und Ärzte aus der ganzen Welt hatten in Montreal die Gelegenheit sich den Growth Analyser präsentieren zu lassen und erste Erfahrungen mit diesem Programm zu sammeln. Der Growth Analyser wurde mit großer Begeisterung vom Fachpublikum in Montreal aufgenommen.

Im Herbst 2001 wird dieser Growth Analyser dann interessierten Ärztinnen/Ärzten von Ferring als hochwertiger Serviceartikel zur Verfügung gestellt werden.

Der Growth Analyser ist ein Programm, das: weltweit genutzte Wachstumsreferenzkurven enthält; alle Analysemethoden in einem Programm anbietet der erste Schritt zu einer standardisierten Wachstumsanalyse ist;

Expertenartikel zur Wachstumsanalyse verschiedener Indikationen enthält;

ständige Aktualisierung für die Nutzer beinhaltet.

Das Programm liefert Wachstumskurven mit Knochenalter, Pubertätsindikationen, Medikation und anderen Behandlungsanmerkungen.

Weiterhin bietet das Programm ausgewählte auxiologische Analysemethoden für verschiedene Wachstumsstörungen.

Die Ärztin und der Arzt können dieses Programm zur Erstellung einer eigenen Datenbank nutzen; es besitzt die Möglichkeit zur Erstellung von Briefen mit einer Ausdruckoption.

Zusätzlich enthält das Programm Expertenkommentare zur Nutzung des Programms bei den unterschiedlichen Indikationen der Wachstumsstörungen.

## **Neues Programm zur Erstellung von Wachstumskurven**

In Kooperation mit dem NZW (Norddeutsches Zentrum für Wachstumsforschung) und dem Mathematiker Jens Burmeister der mathematischen Fakultät der Universität Kiel entwickelte Ferring Arzneimittel das Programm KSN („Kieler Sammlung von Normkurven“), das eine Vielzahl von Wachstumskurven enthält, die von deutschen Pädiatern in der täglichen Arbeit genutzt werden.

Mit Hilfe dieses Programmes können die Ärztin und der Arzt Wachstumskurven ihrer Patienten/innen erstellen und Abschätzungen über die prospektive Endgröße und den Wachstumsverlauf während der Behandlung ermitteln. Dieses Programm gibt der Ärztin/dem Arzt außerdem die Möglichkeit, eine eigene Datenbank zu führen, die erhobenen Daten in Form von Arztbriefen für seine Patienten auszudrucken und synthetische Normkurve für sein eigenes Klientel zu erstellen.

Ab Oktober wird der Außendienst von Ferring seinen Kunden dieses Programm vorstellen. In diesem Zusammenhang wird Ferring Arzneimittel seinen Kunden bei Bedarf lokale Einführungsveranstaltungen für KSN anbieten, um den Einstieg in die Nutzung dieses Programmes zu erleichtern.

## **ZomaJet® Vision kurz vor der Markteinführung**

Der neue ZomaJet® Vision wurde unter dem Aspekt der Patientencompliance weiterentwickelt. Das Gerät ist von seiner Größe und Gewicht handlicher geworden und die Bedienung des Gerätes wurde vereinfacht. Der ZomaJet® Vision macht die Einstellung eines Hautfaktors nicht mehr erforderlich, da der Hautfaktor in Zukunft über die Wahl unterschiedlicher Düsen (A, B und C) ermittelt wird. Die Sicherheit des Gerätes wurde weiter verbessert und die Anzahl von Düsenbrüchen nochmals deutlich reduziert. Der neue ZomaJet® Vision ist in Bezug auf Zuverlässigkeit und Patientencompliance durch leichte, unkomplizierte Handhabung gekennzeichnet – eine weitere Innovation der Ferring Arzneimittel im Bereich der nadellosen Transjektion von Wachstumshormon. Der ZomaJet® Vision wird den Ärztinnen und Ärzten sowie den Patienten/innen ab Mai 2002 zur Verfügung stehen. Seit Einführung der nadellosen Wachstumshormontransjektion nutzen derzeit mehr als 2000 Patienten europaweit das nadellose Transjektionssystem ZomaJet2® zur Wachstumshormontherapie. Galt dieses System zu Beginn nur als Nischenprodukt für Patienten/innen mit Nadelphobie, so hat es sich im Laufe der Zeit zu einer innovativen Applikationsmethode für Wachstumshormon entwickelt, was seinen Ausdruck in der Tatsache findet, dass Mitbewerber entsprechende nadellose Applikationssysteme entwickeln oder bereits in den amerikanischen Markt eingeführt haben. Ferring Arzneimittel bleibt mit seinem neuen ZomaJet® Vision Marktführer der nadellosen Transjektionssysteme für Wachstumshormon in Deutschland.

3-6

## Thyreoiditiden mit immunogener Pathogenese

Erkrankungen der Schilddrüse treten in Deutschland bei ungefähr 20% der Bevölkerung auf. Der klassischen Jodmangelstruma stehen die entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen gegenüber, die, abhängig von ihrer Pathogenese, hyper-, eu- oder hypothyreotische Verläufe zeigen. Die Schilddrüsenentzündungen werden nach ihrem klinischen Verlauf in akute, subakute und chronische Thyreoiditiden eingeteilt und nach ihrer Ätiologie klassifiziert.

7-10

## Das Williams-Beuren-Syndrom

Das Williams-Beuren-Syndrom (WBS) fällt durch seine Multiorgan-Manifestationen auf und ist durch eine breite klinische Variabilität gekennzeichnet. Ursache ist eine Mikrodeletion auf dem langen Arm von Chromosom 7, wobei 17 verschiedene Gene, darunter das Elastinogen und die LIM-Kinase, einbezogen sind. Unklar bleibt, wie es trotz der einheitlichen Deletionsgröße zu den unterschiedlichen phänotypischen Auswirkungen des WBS kommt. Therapiert werden gegebenenfalls die Stenosen und die Hypertension. In der Regel erfolgt eine heilpädagogische Förderung der Entwicklungsverzögerungen, und der Verhaltensauffälligkeiten.

11-13

## Die Achondroplasie

Die Achondroplasie ist die häufigste Chondrodystrophie beim Menschen. Hierbei kommt es durch vorzeitige Mineralisation des Knorpelgewebes zu einer Wachstumsstörung und einem disproportioniertem Zwergwuchs. Die Erkrankung kann autosomal dominant vererbt werden, entsteht aber in den meisten Fällen durch spontane Punktmutation im Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3-Gen (FGFR3) auf Chromosom 4. Die Therapie richtet sich nach der Symptomatik, mit Wachstumshormonen und operativen Eingriffen wird versucht, die Gesamtkörperlänge zu erhöhen.