

DGE – Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Reproduktionsendokrinologie

INSELSPITAL

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Michael von
Wolff

u^b

**UNIVERSITÄT
BERN**



Klinik

Thema

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Chronobiologie in der Reproduktion



Chronobiologie und die damit verbundene circadiane Rhythmik sind erforderlich, um den Stoffwechsel mit den Umwelteinflüssen zu synchronisieren.

Circadian (lat.): *Circa*: ungefähr, *dies*: Tag

Das Humansystem und die Fortpflanzung: Ist die Ovulation über das körpereigene Uhrwerk synchronisiert?

Das molekulare Uhrwerk

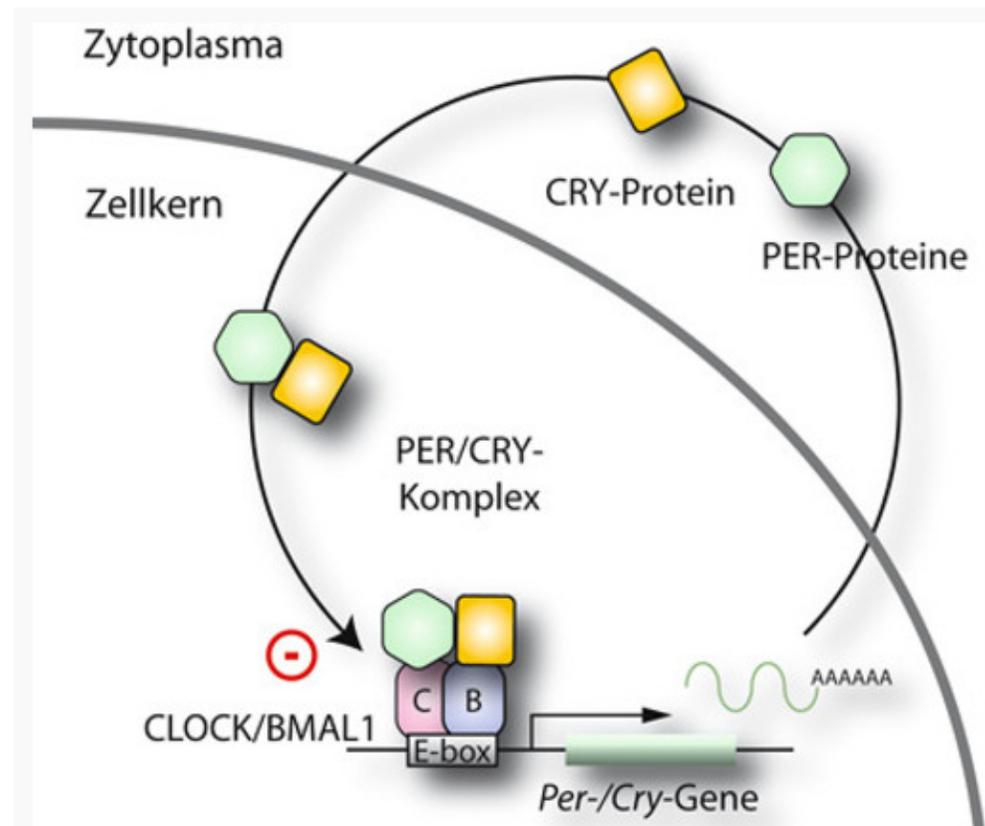
Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Das Prinzip des molekularen Uhrwerks im Nucleus Suprachiasmaticus. Die PER- und CRY-Proteine bilden Komplexe im Zytoplasma, welche zurück in den Zellkern wandern und dort ihre eigene Neubildung durch Wechselwirkung mit CLOCK/BMAL1 inhibieren (Minus-Zeichen). Die Wellenlinie symbolisiert die Boten-RNA. Details siehe Text.

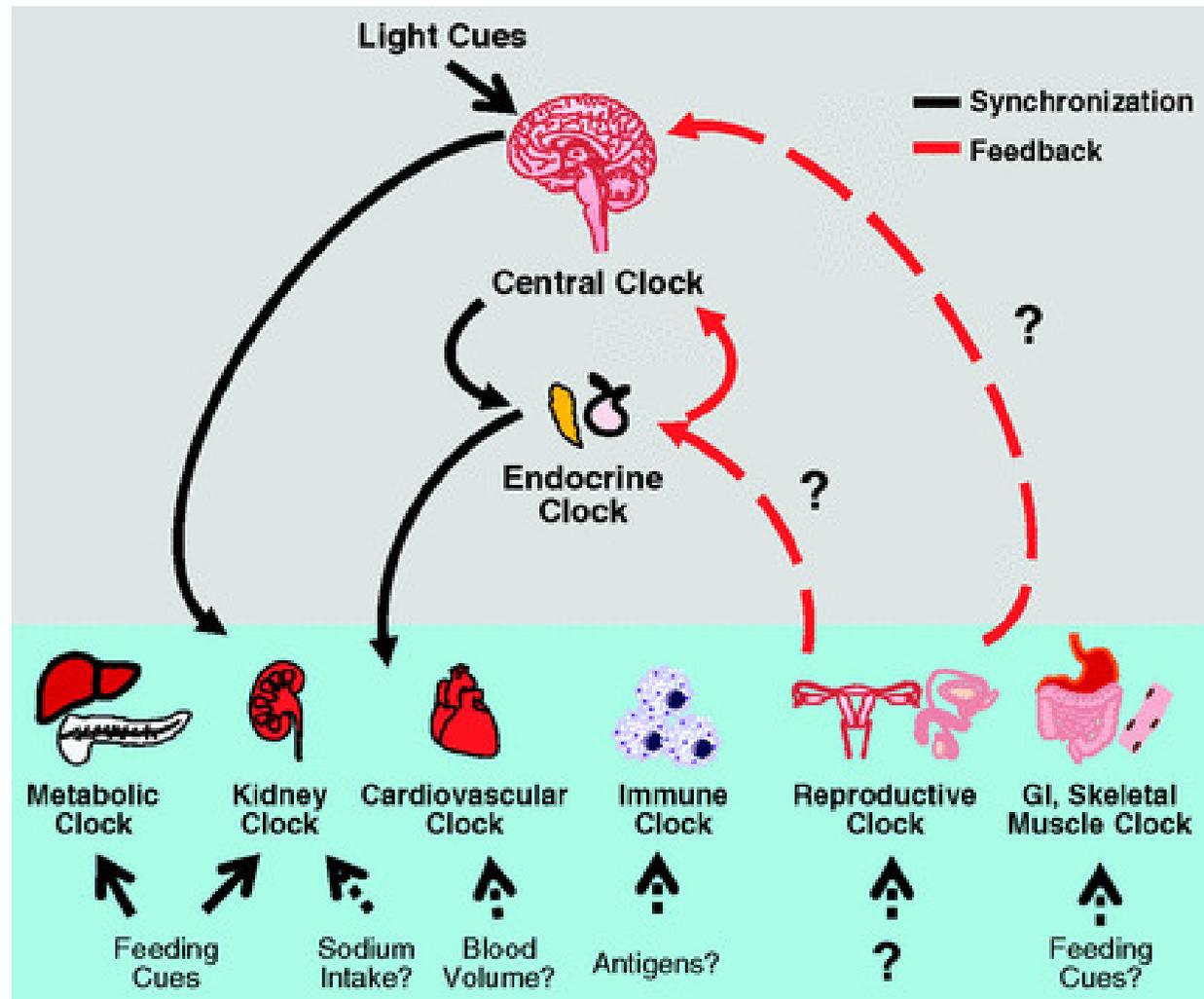
© Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie/Eichele, Oster



Die zentrale Uhr und die periphere Uhr

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

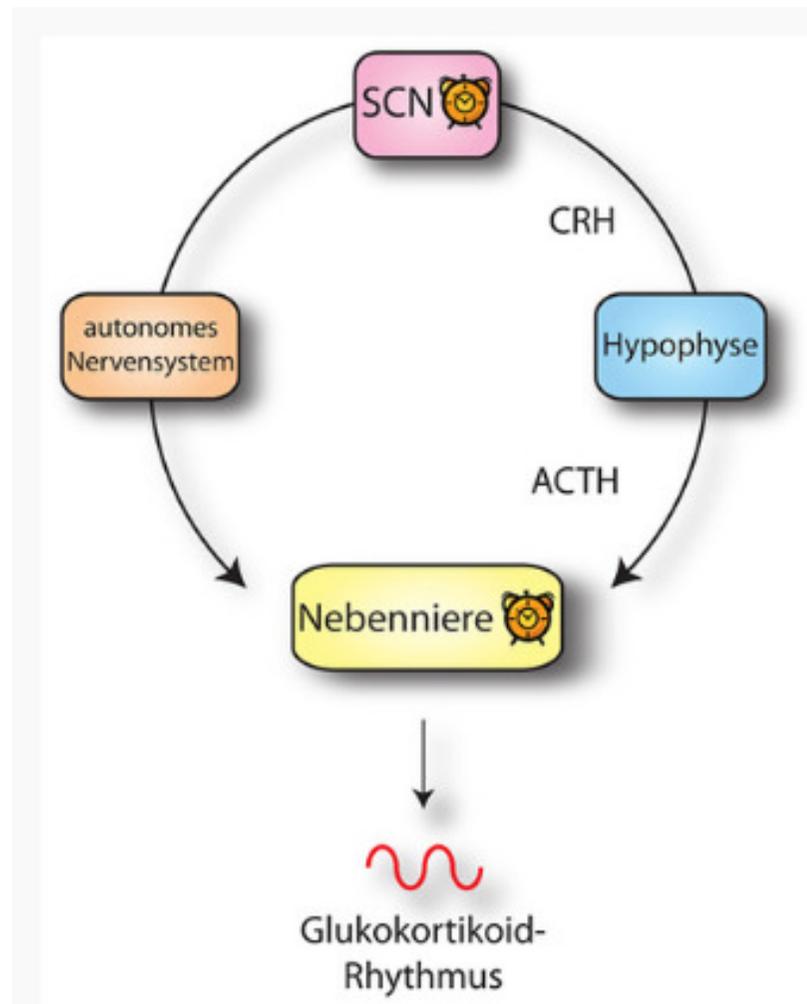


Richards & Gumz,
FASEB
Journal,
2012

Nucleus suprachiasmaticus und die Nebenniere

Weltkongresse 2013

von Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Zusammenspiel von SCN- und Nebennierenuhr in der Regulation der Glukokortikoidsekretion. Der SCN reguliert die Produktion von Glukortikoiden in der Nebenniere über die Regulation der hpa axis (siehe Text) und die Ausschüttung von ACTH aus der Hypophyse. Gleichzeitig steuert er die Synchronisation der Nebennierenuhr über das autonome Nervensystem. Die Nebennierenuhr wiederum reguliert die Sensitivität und das Ansprechverhalten der Nebenniere für ACTH. Durch die Synchronisierung von Zentral- und peripherem Oszillator wird ein deutlicher und robuster zirkadianer Glukokortikoidrhythmus erreicht.

© Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie/Eichele, Oster

LH-Anstieg – gesteuert über Clock-Gene?

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Frequency of onset of the LH surge in 155 cycles studied by time interval of day.

Time	No. of cycles	Expected frequency	Observed frequency
12:00 A.M.–3:59 A.M.	57	0.167	0.367
4:00 A.M.–7:59 A.M.	75	0.167	0.484
8:00 A.M.–11:59 A.M.	11	0.167	0.071
12:00 P.M.–3:59 P.M.	3	0.167	0.019
4:00 P.M.–7:59 P.M.	5	0.167	0.032
8:00 P.M.–11:59 P.M.	4	0.167	0.025

* The 95% CIs for these time intervals do not include the expected frequency, and therefore the difference in the im significant.
Cahill et al., Fertil Steril, 1998

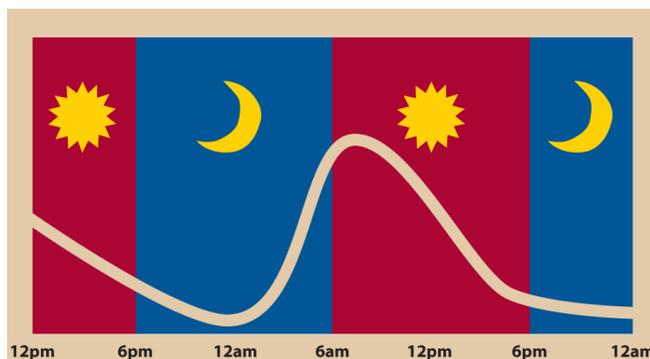


Table 1. Contingency table to test the coincidence of LH surge initiation and cortisol peak

	Cortisol peak		Total
	04:00 a.m.	08:00 a.m.	
LH surge initiation			
04:00 a.m.	4	0	4
08:00 a.m.	3	12	15
Total	7	12	19

Fisher exact test: two- and one-sided $p = 0.009$.

Kerdelh
ue et
al.,
Neuroe
ndocrin
ology,
2002

LH-Anstieg – gesteuert über Clock-Gene?

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

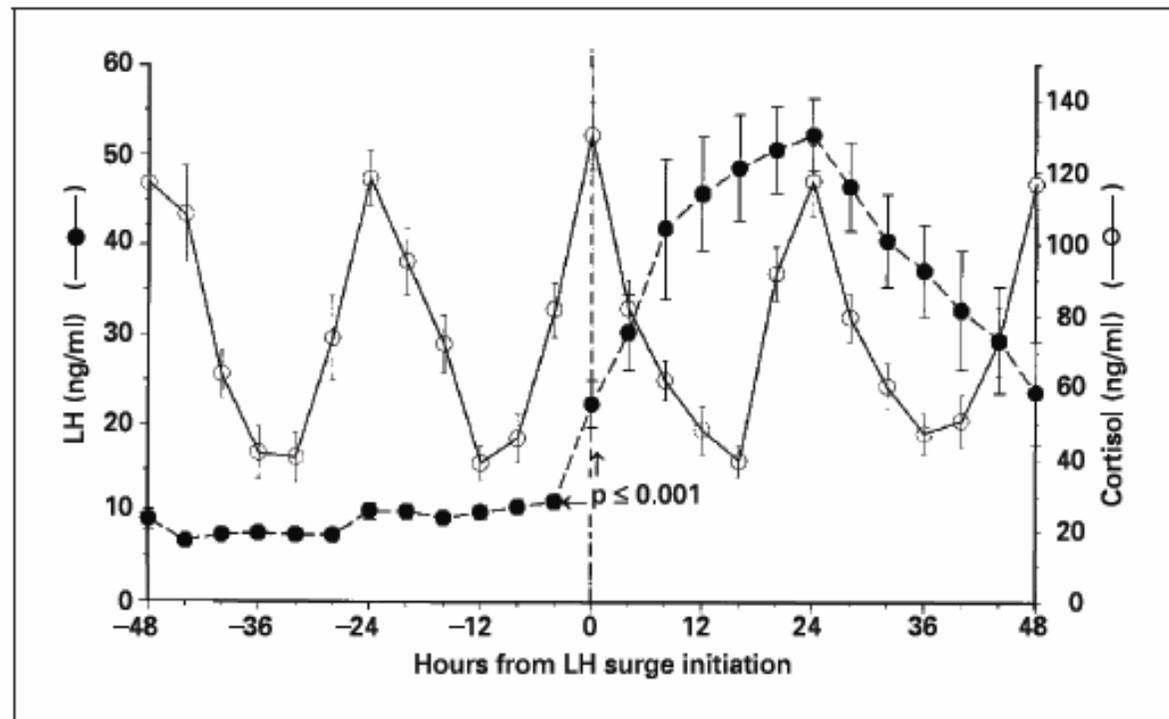


Fig. 2. Pattern of mean (\pm SEM) plasma cortisol and serum LH concentration from the 48 h which precede the initiation of the LH surge to the 48 h which follow. The data were synchronized for an initiation of the LH surge at 08:00 a.m. Each time point represents 13–19 determinations.

Kerdelhue et al., Neuroendocrinology, 2002

Ovulationszeitpunkt nach LH-Anstieg

Weltkongresse 2013
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



	Nach LH-Anstieg	Nach LH-Peak
Ovulation (Median, Std.)	32.0	16.5
Ovulation (Range von 90% der Werte, Std.)	23.6-38.2	9.5-23

WHO, Am J Obstet Gynecol, 1980

Keine Beurteilung des Zeitpunktes der Ovulation in Relation zur Tageszeit

Schichtarbeit und Fertilität

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Die Dauer bis zum Eintritt einer Schwangerschaft ist signifikant verlängert (Bisanti et al., J Occup Environ, 1996)

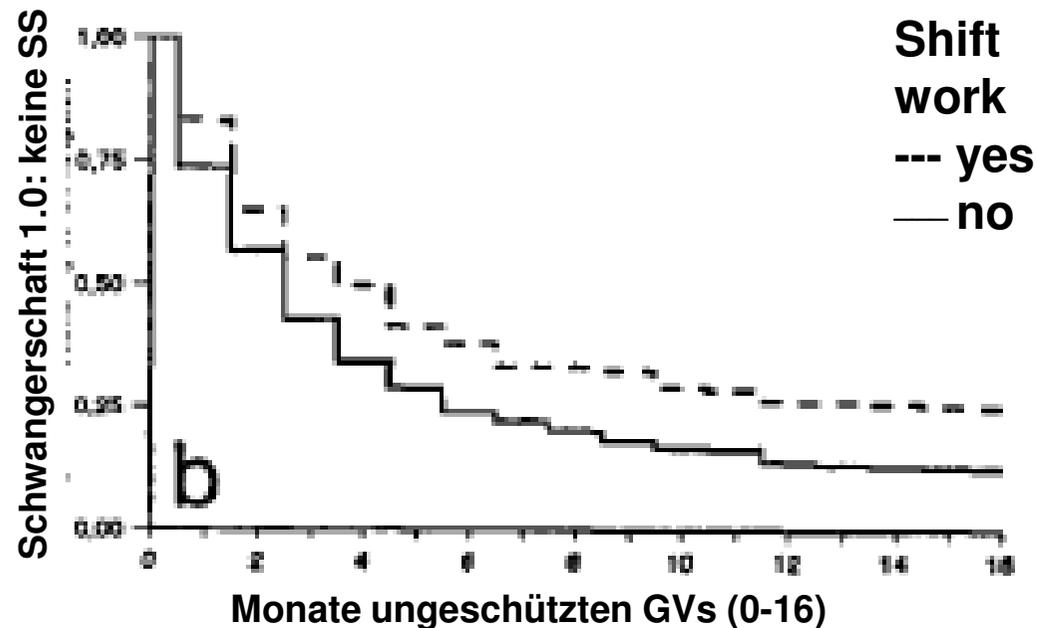


Fig. 1. Survival analysis for Time of Unprotected Intercourses (TUI) according to shift work. a, Population sample; most recent TUI. b, Pregnancy sample; most recent pregnancy.

Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Reproduktionsorgane verfügen über eine eigenen innere Uhr**
- **Die Bedeutung dieser inneren Uhr ist bei der Reproduktion wahrscheinlich begrenzt – am ehesten spielt diese einen Einfluss bei dem LH-Anstieg**
- **Der LH-Anstieg beginnt – wahrscheinlich aufgrund der Koppelung an die Nebenniere und deren zirkadiane Rhythmik - zwischen Mitternacht und 08:00 Uhr**
- **Findet somit die Ovulation am ehesten vormittags statt?**
- **Ist es günstiger, Geschlechtsverkehr am Abend als am Morgen zu haben?**



Kryptorchismus

Prävalenz – Aetiologie und Konsequenzen

Kryptorchismus

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Prävalenz: ca. 3% bei der Geburt
ca. 1% 1 Jahr nach der Geburt

Therapie: - Erhöhung der Androgen-
konzentrationen mittels GnRH und HCG
- Orchidopexie

Therapieziel: Behandlungsabschluss
innerhalb von 1 Jahr

Assoziierte Pathologien

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Kryptorchismus ist assoziiert mit dem Hodenkarzinomen (Prävalenz: bis zu 1%) und Hypospadien (Prävalenz bis zu 1%)**
- **Bei Hodenkarzinomen ist das Spermogramm häufig eingeschränkt**
- **Auch bei einem unilateralen Kryptorchismus ist die Spermienqualität der Gegenseite z.T. eingeschränkt**
- **Die Prävalenz des Kryptorchismus nimmt zu (1%, bis zu 5%)**

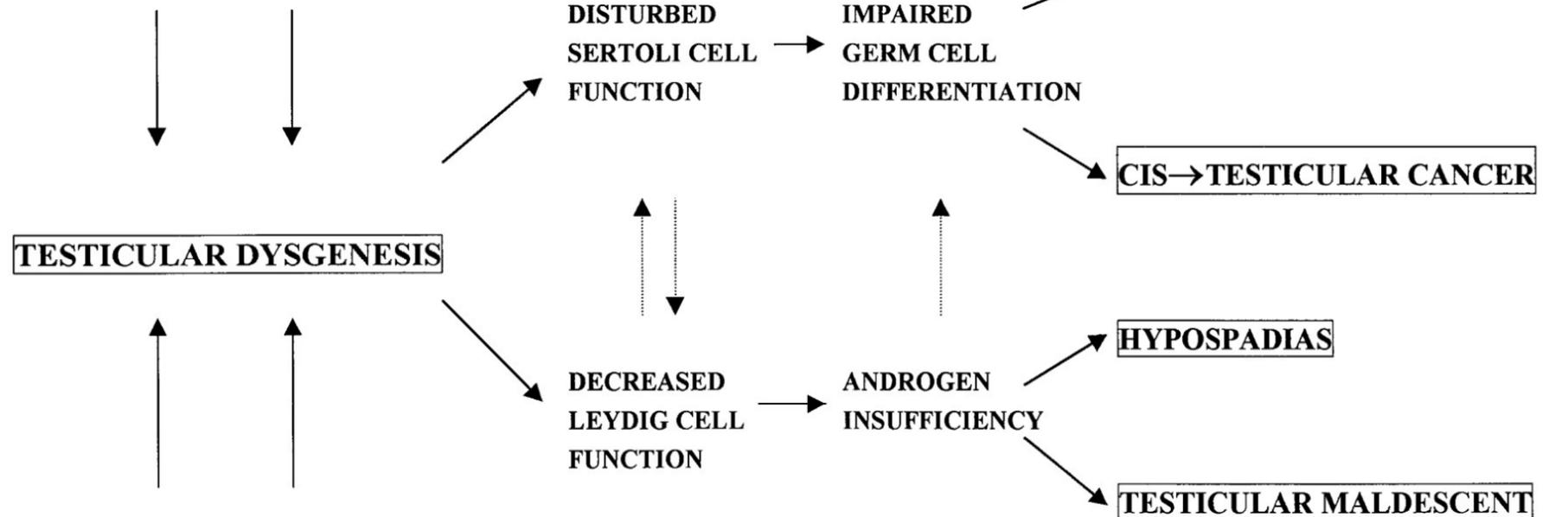
Das testikuläre Dysgenese-Syndrom

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



*Environmental factors
incl. endocrine disruptors*



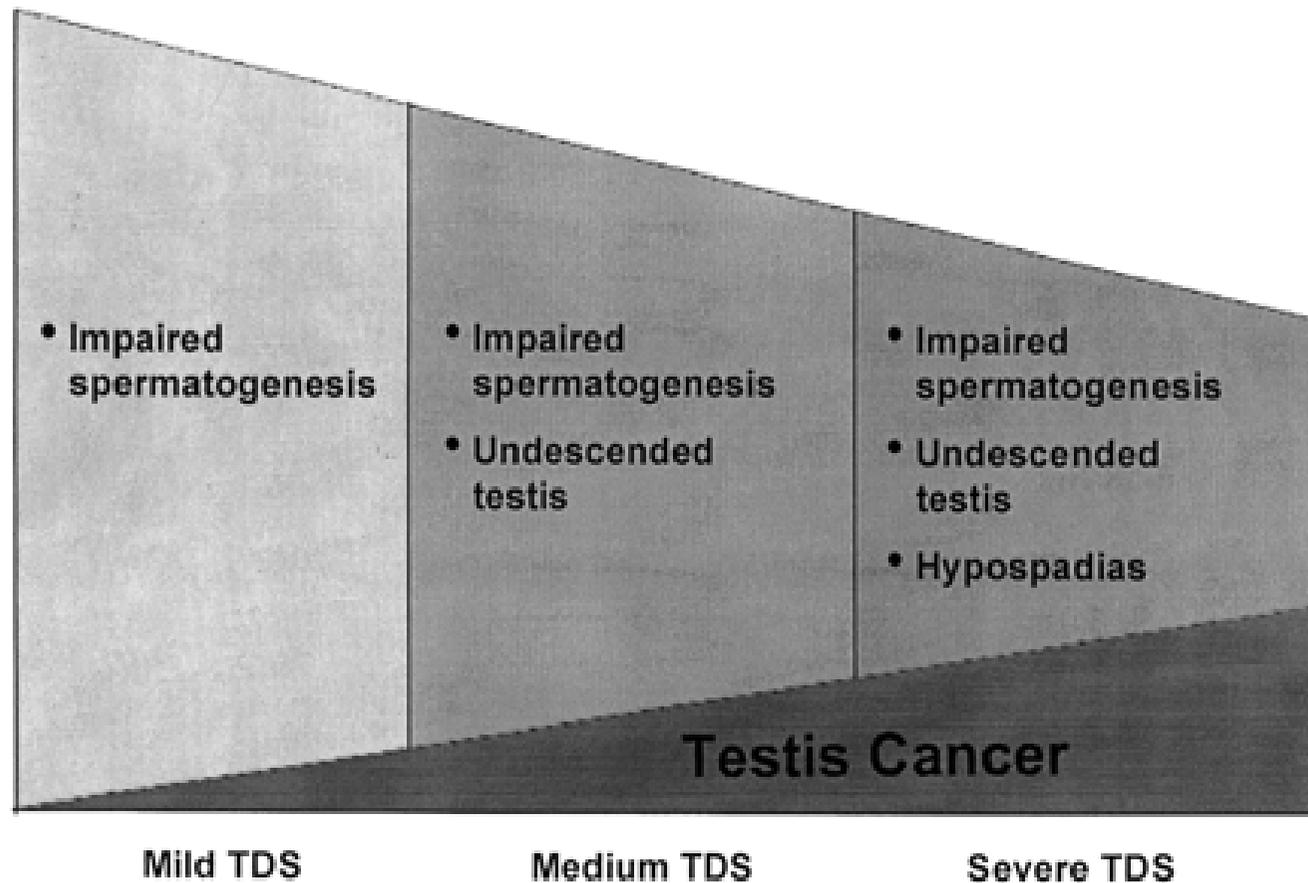
*Genetic defects
e.g. 45,X/46,XY, point mutations etc.*

Skakkebaek et al.,
Hum Reprod, 2001

Risiko für ein Hodenkarzinom

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Skakkebaek et al.,
Hum Reprod, 2001

Spermio & SS-Chancen nach Orchidopexie

Weltkongresse 2013
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



	Bilateral	Unilateral
Total (n)	21	96
Normale Konzentration (%)	38	77
Normale Motilität (%)	62	79

**Christman
et al., J
Urol, 2013**

	Bilateral	Unilateral	Kontrolle
Total (n)	50	333	393
Geburtenrate (%)	62	89	94
Innerhalb von 12 Monaten (%)	49	77	81
Keine Schwangerschaft (%)	39	11	6

Lee et al., Arch Pediatr Adolesc Med, 1997

Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Ein pathologisches Spermogramm geht mit einem erhöhten Risiko für ein Hodenkarzinom einher (testikuläres Dysgenese-Syndrom), so dass immer eine urologische Mitbeurteilung sinnvoll ist
- Nach einem bilateralen Kryptorchismus ist die Fertilität häufig relevant eingeschränkt, der Versuch einer Spontankonzeption ist bei angemessenen Spermogramm-Parametern aber möglich
- Nach einem unilateralen Kryptorchismus scheint die Fertilität nicht oder nur gering eingeschränkt zu sein.



Schilddrüsendysfunktion und Reproduktion

Menstruationsstörungen Bei SD-Dysfunktionen

Weltkongresse 2013
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



	Manifeste Hyperthyreose	Manifeste Hypothyreose
Zyklus- unregelmässig- keiten	22%	23%
Kontrollgruppe	8%	8%

Krassas et al., Endocrine
Reviews, 2010

Endokrine Veränderungen bei SD-Dysfunktionen

Weltkongresse 2013
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



	Hyper- thyreose, Mann	Hyper- thyreose, Frau	Hypo- thyreose, Mann	Hypo- thyreose, Frau
E2	↑	↑		↓
Gesamt- Testo	↑	↑	↓	↓
Freies Testo			↓	
FSH	↑	↑	↓	↓
LH	↑	↑	↓	↓

Krassas et al., Endocrine
Reviews, 2010

Prävalenz subklinischer (latenter) Hypothyreosen

Weltkongresse 2013
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Bei infertilen Frauen – nur kontrollierte Studien –

	Infertile Frauen	Fertile Frauen
Arojki et al., 2000	1.3%	2-3%
Poppe et al., 2002	0.9%	<1%
Abalovich et al., 2007	13.9%	3.9%

SD-AK ca. doppelt so häufig bei infertilen als bei fertilen Frauen

T4-Therapie bei infertilen Frauen

Weltkongresse 2013

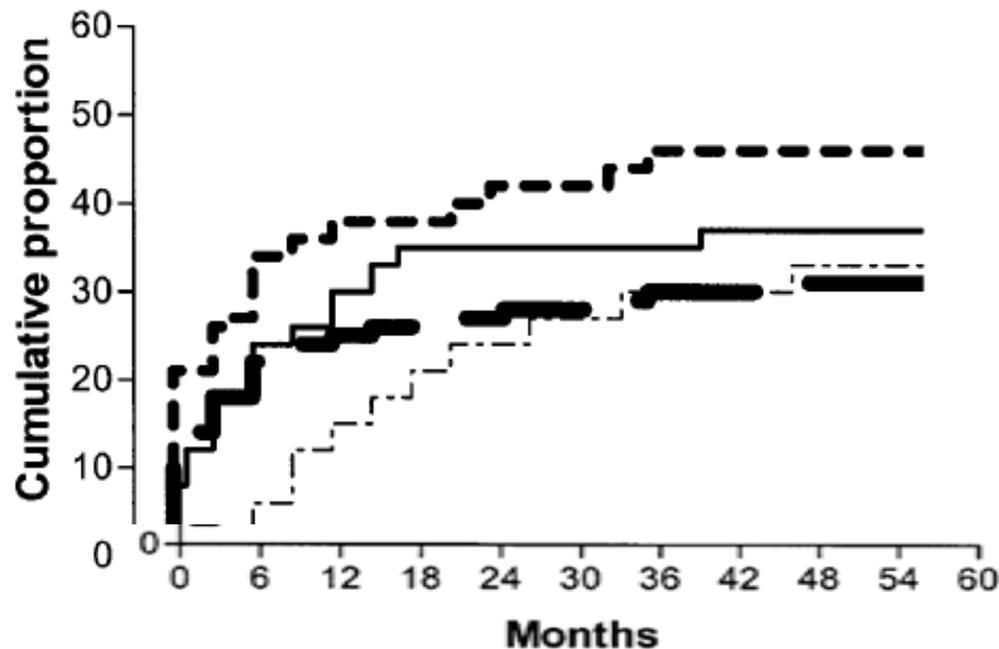
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Group 1: subklinische
Hypothyreose: TSH > 4.0; fT3/4: o.B.
Gruppe 3/4: Euthyreot

— Group 1
- - Group 2
— Group 3
- - - Group 4

Pregnancy rate



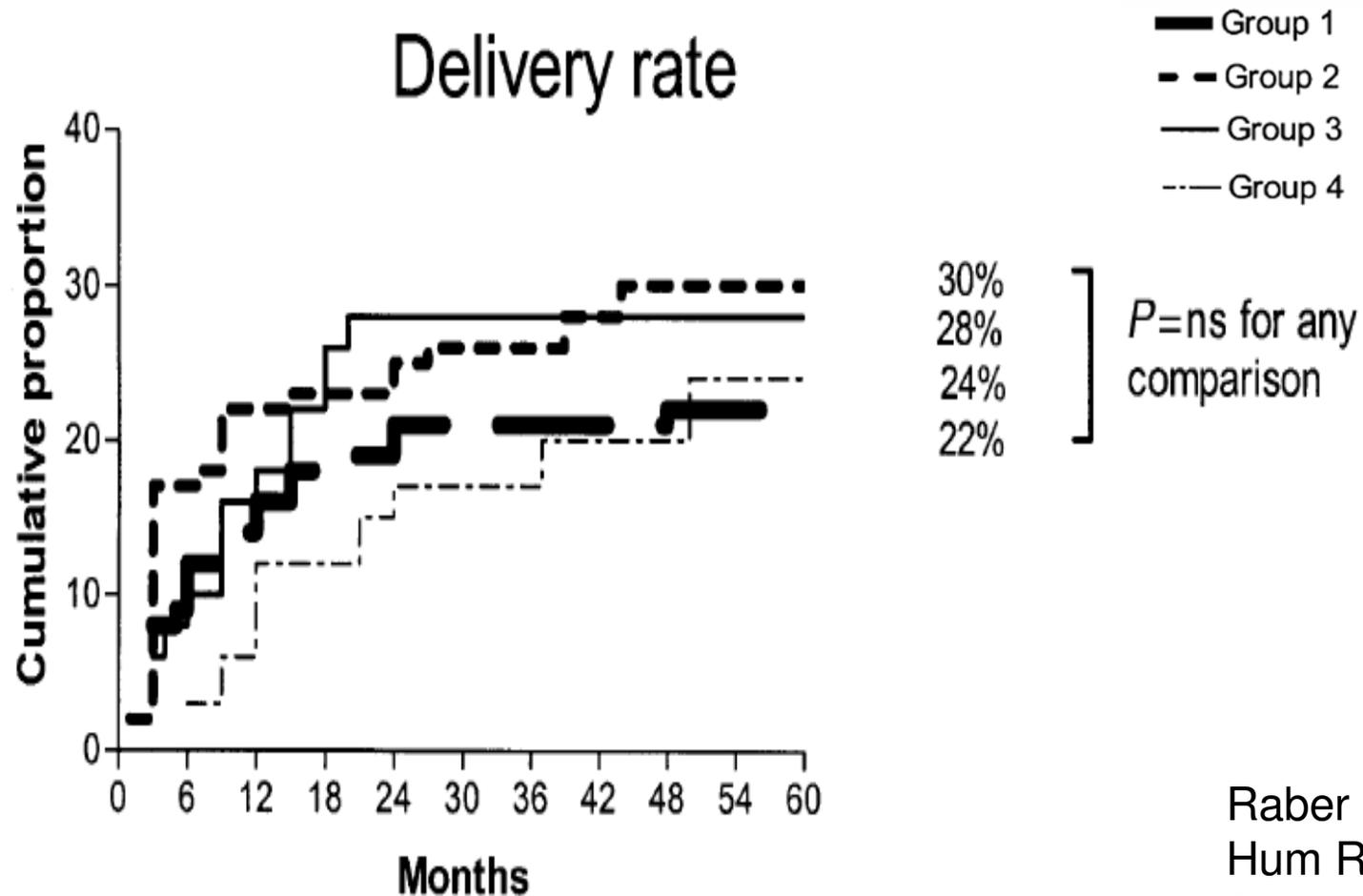
46%
37%
33%
31%
] $P=ns$ for any comparison

Raber et al., Hum
Reprod, 2003

T4-Therapie bei infertilen Frauen

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Raber et al.,
Hum Reprod,
2003

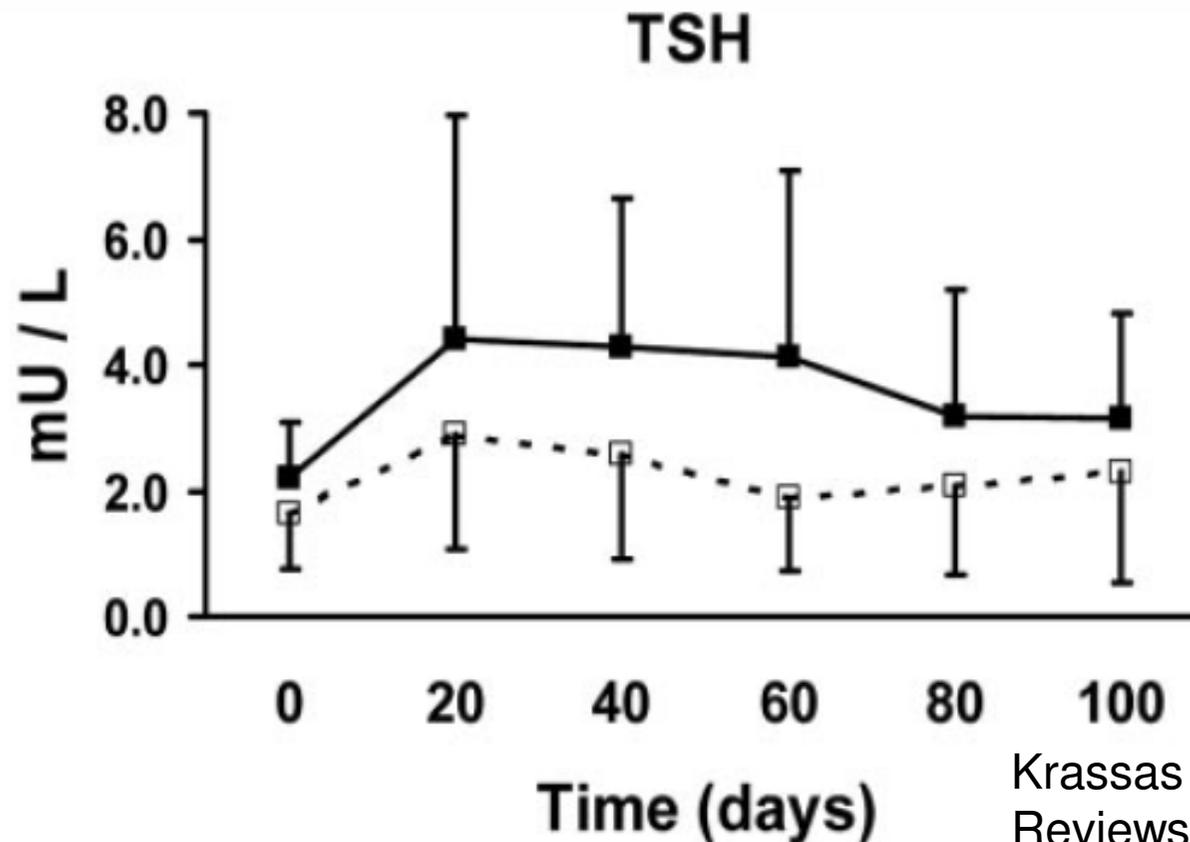
TSH bei IVF-Stimulation

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



TSH-Werte nach IVF-Stimulation mit (schwarz) und ohne TPO-AK (weiss)



Krassas et al., Endocrine Reviews, 2010

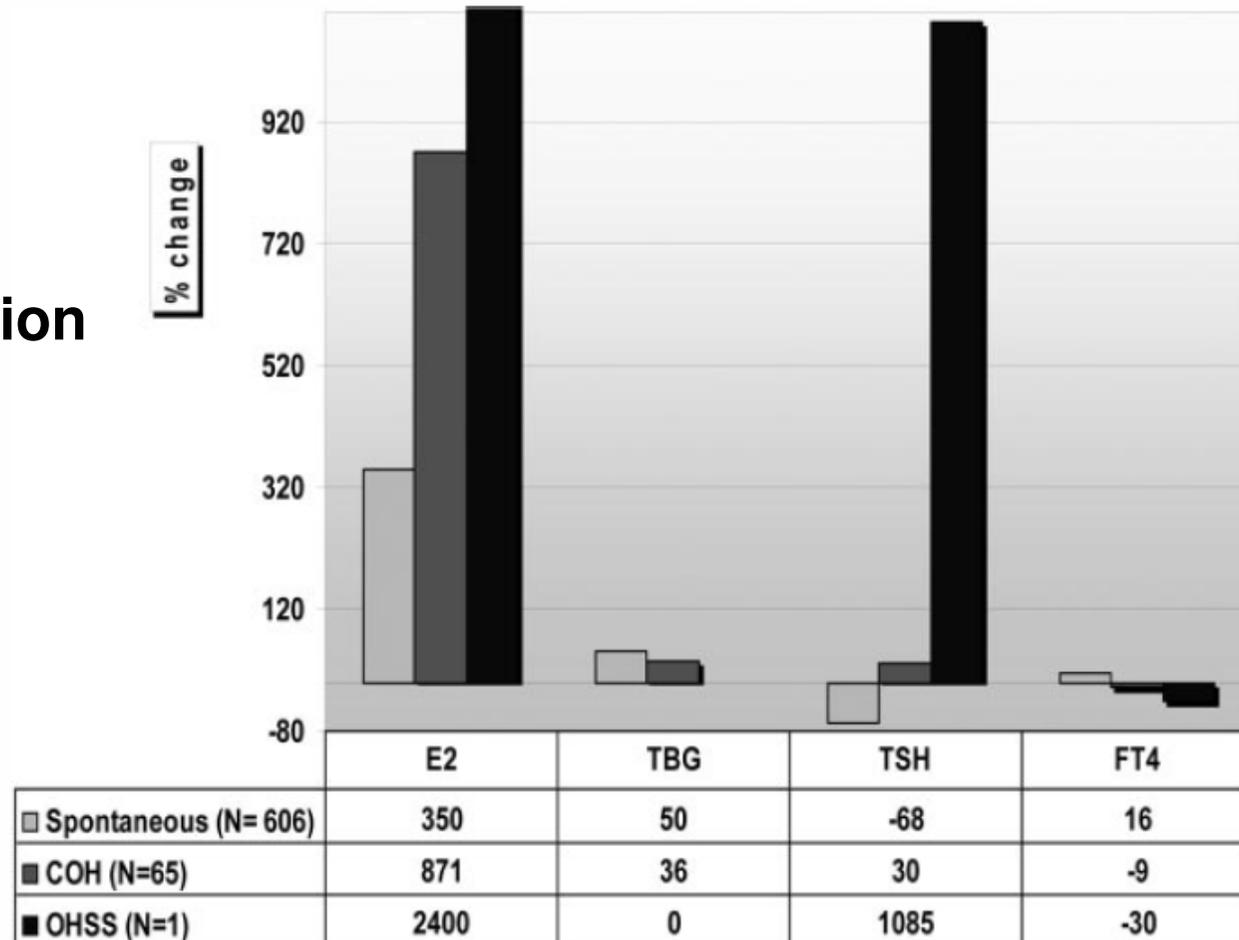
TSH im 1. Trimenon

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



**COH: IVF-
Stimulation
OHSS:
Ueberstimulation**



Krassas et al., Endocrine Reviews, 2010

Effekt einer Hypothyreose auf die SS

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Author (year) (reference)	Number of women with thyroid dysfunction in the study	Early fetal loss (spontaneous abortion)	Anemia	Gestation-induced hypertension and pre-eclampsia	Placental abruption	Congenital anomalies	Preterm Delivery and/or Low Birth Weight	Fetal distress in labour	Stillbirths/Perinatal Death	Postpartum Hemorrhage	Increased frequency of Caesarian section
Jones & Man (1969) (242)	33 (OH)	●				●	●		●		
Niswander (1972) (288)	244 (OH)								●		
Montoro (1981) (243)	11 (OH)						○		○		
Davis (1988) (283)	28 (OH: 16; SCH: 12)		●□	●■	●□		●		●	●■	
Leung (1993) (244)	68 (OH: 23; SCH: 45)			●■		●	●■		●	■	
Wasserstrum (1995) (284)	42 (OH: 9; SCH: 33)		○□				○□	●■			●
Allan (2000) (247)	209 (OH: 37; SCH: 172)	●■		○□	○□		○□		●		○□
Abalovich (2002) (282)	51 (OH: 16; SCH: 35)	●■				●	●■		●		
Blazer (2003) (289)	259 (treated HO)					●	●				
Pop (2004) (287)	135 (hypo-T4)										▲
Casey (2005) (250)	404 (SCH)				■	□	■	■			□
Idris (2005) (290)	40 (OH)						●				●
Tan (2006) (285)	419 (treated HO)			○	○		○				○
Matalon (2006) (291)	1.102 (treated HO)				○		○			○	●
Casey (2007) (261)	831 (SCH: 598; Hypo-T4: 233)				■▲		■▲				
Cleary-Goldman (2008) (252)	490 (SCH: 247; Hypo-T4: 243)	○▲		□	□▲		□▲	□	□		
Mannisto (2009) (207)	278 (OH: 54; SCH: 224)	○□				○□	○□	○□	●■		
Benhadi (2009) (208)	11 (SCH)	■							■		

FIG. 6. The figure depicts in tabular presentation the results of 18 studies published over the last four decades in which the outcome of pregnancy was analyzed in women with hypothyroidism (OH, SCH, and treated OH) and isolated hypo-T₄. The *three black symbols* represent the positive associations found between thyroid dysfunction and pregnancy complications, whereas the *three open symbols* indicate the absence of such association. For OH, ●, association; ○, no association. For SCH, ■, association; □, no association. For maternal isolated hypo-T₄, ▲, association; △, no association. [The figure was derived based on Fig. 1 in S. H. LaFranchi et al.: *Thyroid* 15:60-71, 2005 (292); and on Table 3 in A. Stagnaro-Green: *Clin Thyroidol* 21:3-6, 2009 (286).]

Krassas et al.,
Endocrine
Reviews, 2010



- **Latente Hypothyreosen und erhöhte SD-AK-Konzentrationen treten bei sterilen Frauen häufiger auf.**
- **Eine IVF-Stimulation führt zu einer TSH-Erhöhung**
- **Latente Hypothyreosen und erhöhte SD-AK-Konzentrationen sind scheinbar assoziiert mit einem etwas schlechteren Schwangerschafts-Outcome**

Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Bei einer Sterilität sollte der TSH-Wert im Normbereich liegen (<4.5 IU/L)
- Bei einer IVF-Therapie sollte der TSH-Wert tendenziell <2.5 IU/L betragen
- In der Schwangerschaft sollte eine SD-Substitution bei der Behandlung einer Hypothyreose höher dosiert werden (Steigerung um $50\mu\text{g}$ oder um 50% der Ausgangsdosis)
- Erfolgt die SD-Substitution bei einem zuvor noch normwertigen TSH-Wert, braucht keine Dosiserhöhung zu erfolgen.
- Nach der SS kann die Ursprungsdosis wieder eingenommen bzw. das Präparat abgesetzt werden (falls Einnahme nur wegen einer Sterilität)



Epigenetik in der Reproduktionsmedizin

Was ist Epigenetik?

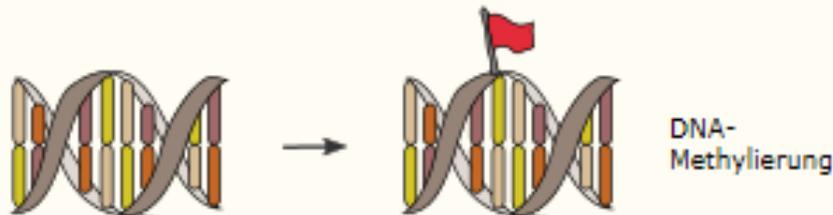
Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Epigenetik

Kleine Moleküle können an DNA-Basen - den Buchstaben der Erbinformation - angehängt werden...



...was dazu führt, dass die Gen-Aktivität abgeschaltet wird.



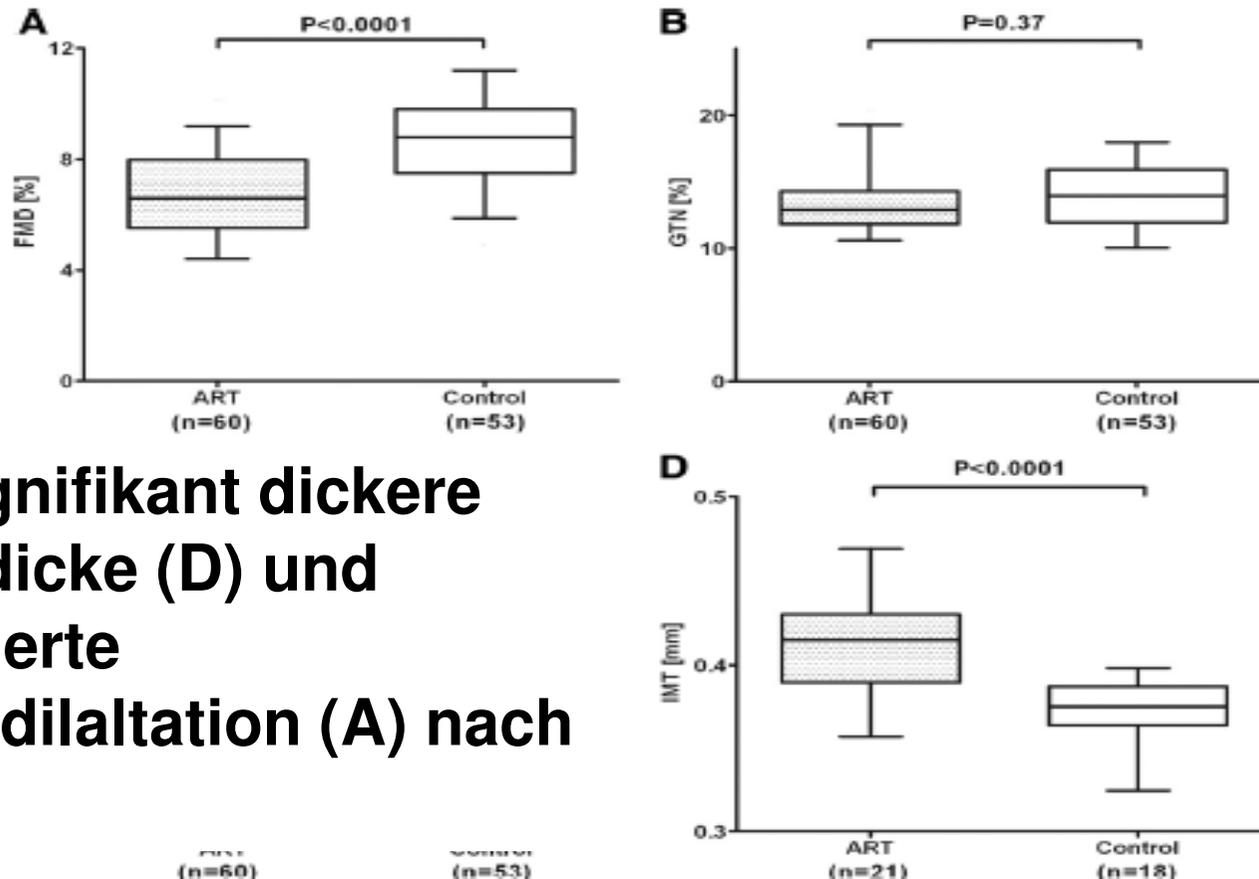
Ein Mechanismus der Epigenetik: DNA wird markiert, indem kleine Moleküle angehängt werden. Die Sequenz bleibt unverändert, aber das Gen wird abgeschaltet.

Epigenetische Veränderungen (Imprinting) während der Embryonalentwicklung dienen u.a. der Abschaltung von jeweils einem der doppelt angelegten Gene, da in einigen Fällen nur ein Gen erforderlich ist. Eine fehlerhafte Abschaltung kann zu Entwicklungsstörungen führen.

Hintergrund – Die Scherrer-Studie

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



U.a. signifikant dickere Intimadicke (D) und verringerte Gefäßdilataion (A) nach ART

Scherrer et al., 2012

Figure 1. Flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery (A), endothelium-independent nitroglycerine (GTN)-induced dilation of the brachial artery (B), carotid-femoral pulse-wave velocity (PWV; C), and intima-media thickness (IMT) of the carotid artery (D) in children conceived by assisted reproductive technology (ART) and in control children. Horizontal lines represent the median; boxes, 25th to 75th percentiles; and T bars, 5th and 95th percentiles. The number of subjects is indicated in parentheses.



Systemic and Pulmonary Vascular Dysfunction in Children Conceived by Assisted Reproductive Technologies

Urs Scherrer, MD*; Stefano F. Rimoldi, MD*; Emrush Rexhaj, MD; Thomas Stuber, MD;
Hervé Duplain, MD; Sophie Garcin, MD; Stefano F. de Marchi, MD; Pascal Nicod, MD;
Marc Germond, MD; Yves Allemann, MD*; Claudio Sartori, MD*

Background—Assisted reproductive technology (ART) involves the manipulation of early embryos at a time when they may be particularly vulnerable to external disturbances. Environmental influences during the embryonic and fetal

Conclusion: Healthy children conceived by ART display generalized vascular dysfunction. This problem does not appear to be related to parental factors but to the ART procedure itself.

Discussion: This suggests that epigenetic mechanisms may underpin the vascular dysfunction in children conceived by ART

Scherrer et al., Circulation 2012

Prävalenz epigenetischer Störungen bei ART

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Beckwith- Wiedemann-Syndrom: Inzidenz: 1:12.000 -1:15.000



Human Reproduction Vol.22, No.9 pp. 2476-2480, 2007
Advance Access publication on June 23, 2007

doi:10.1093/humrep/dem172

Am J Hum Genet. 2003 May; 72(5): 1338-1341.

In Vitro Fertilization May Increase the Risk of Beckwith-Wiedemann Syndrome Related to the Abnormal Imprinting of the *KCNQ1*

[Christine Gicquel](#),¹ [Véronique Gaston](#),¹ [Jacqueline Mandelbaum](#),² [Jean-François Le Bouc](#)¹

Die Prävalenz des BWS ist 3-fach erhöht bei Kindern nach ART

Infertility, assisted reproduction technologies and imprinting disturbances: a Dutch study

Marianne E. Doornbos^{1,2,5}, Saskia M. Maas^{1,2}, Joseph McDonnell^{3,6}, Jan P.W. Vermeiden^{3,7,8} and Raoul C.M. Hennekam^{1,2,4}

¹Department of Clinical Genetics, Academic Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands; ²Department of Pediatrics, Academic Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands; ³IVF Centre, Free University Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands; ⁴Clinical and Molecular Genetics Unit, Institute of Child Health, University of London, London, UK; ⁵Present address: Department of Pediatrics, Academic Medical Centre Groningen, The Netherlands; ⁶Present address: Menzies Health School Darwin, Australia; ⁷Present address: Kleiwe 119, 3633 AG Vr

⁸Correspondence address. [E-mail: m.e.doornbos@amc.uva.nl](#)

BACKGROUND: Evaluation of imprinting disorders caused by Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS). Methylation of the *MET1* site in affected children with AS, BWS or other imprinting disorders in affected children born following any form of ART (6.8%) were born after ART (3.5%) in the Dutch population. Families with affected children are being followed up. All three studies are ongoing.
CONCLUSIONS: After ART related birth of imprinting disorders.

Aber: verschiedene Studien schlussfolgerten, dies sei maternal und paternal bedingt

Prävalenz von Herz- fehlbildungen – Studie

Weltkongresse 2013
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



**Kohortenstudie aus Schweden, Dänemark,
Finnland und Dänemark**

Studiengruppe:

**Alle ART-Kinder, die 1982 – 2007 geboren
wurden (n=91.000) wurden anhand der
nordischen Register ausgewertet**

Kontrollgruppe:

**Kinder nach Spontankonzeptionen: 519.000
(4x so viele wie nach ART)**

ESHRE: Henningsen et al., Dänemark =0-38



Anzahl / Rate an Herzfehlbildungen

	ART	Spontan	Adj. OR*	(95% CI)
Alle Kinder	1505 (1.63%)	7488 (1.44%)	1.12	(1.06- 1.19)
Einlinge	671 (1.11%)	3370 (0.93%)	1.15	(1.06- 1.26)
Zwillinge	806 (2.58%)	4099 (2.58%)	0.89	(0.82- 0.96)

***Adjustiert nach Alter, Parität, Geburtsjahr, Geschlecht**

ART & Epigenetik – Was stimmt denn nun

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Liegt es an den Eltern oder an der in vitro-Kultur?

BIOLOGY OF REPRODUCTION **83**, 938–950 (2010)

Published online before print 11 August 2010.

DOI 10.1095/biolreprod.110.085480

Side-by-Side Comparison of Five Commercial Media Systems in a Mouse Model: Suboptimal In Vitro Culture Interferes with Imprint Maintenance¹

B.A. Market-Velker,^{3,4,5} A.D. Fernandes,^{6,7} and M.R.W. Mann^{2,3,4,5}

Departments of Obstetrics & Gynecology³ and Biochemistry,⁴ University of Western Ontario, Schulich School of Medicine and Dentistry, London, Ontario, Canada

Children's Health Research Institute,⁵ London, Ontario, Canada

Departments of Biochemistry⁶ and Applied Mathematics,⁷ University of Western Ontario, London, Ontario, Canada

Die in vitro-Kultur von Embryonen hat einen Einfluss auf das Imprinting

Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Gemäss der Studie von Scherrer et al., liegt bei Kindern nach ART eine massive Zunahme von Gefässveränderungen mit einer potentiellen Reduzierung der Lebenserwartung vor.**
- **Die Prävalenz von epigenetischen Erkrankungen nach ART ist in mehreren Studien jedoch nur minimal erhöht. Ist diese Erhöhung eher elterlichen Ursprungs? Oder basiert diese auf der In vitro-Kultur?**
- **Das Risiko für einen Herzfehler ist minimal nach einer ART erhöht (OR 1.1). Liegt hier ein Bias bei der Auswertung vor?**
- **Somit ist letztlich die Ursache der erhöhten Prävalenz epigenetischer Veränderungen nach ART unklar**

DGE
Deutsche
Gesellschaft für
Endokrinologie

Weltkongresse **2013**

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



INSELSPITAL

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

PD. Dr. Petra
Stute, Bern

u^b

UNIVERSITÄT
BERN



Frauenklinik, Abteilung Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin



Vitamin D

Heide Siddelkow, M.D.

Universitätsmedizin Göttingen

Clifford Rosen, M.D.

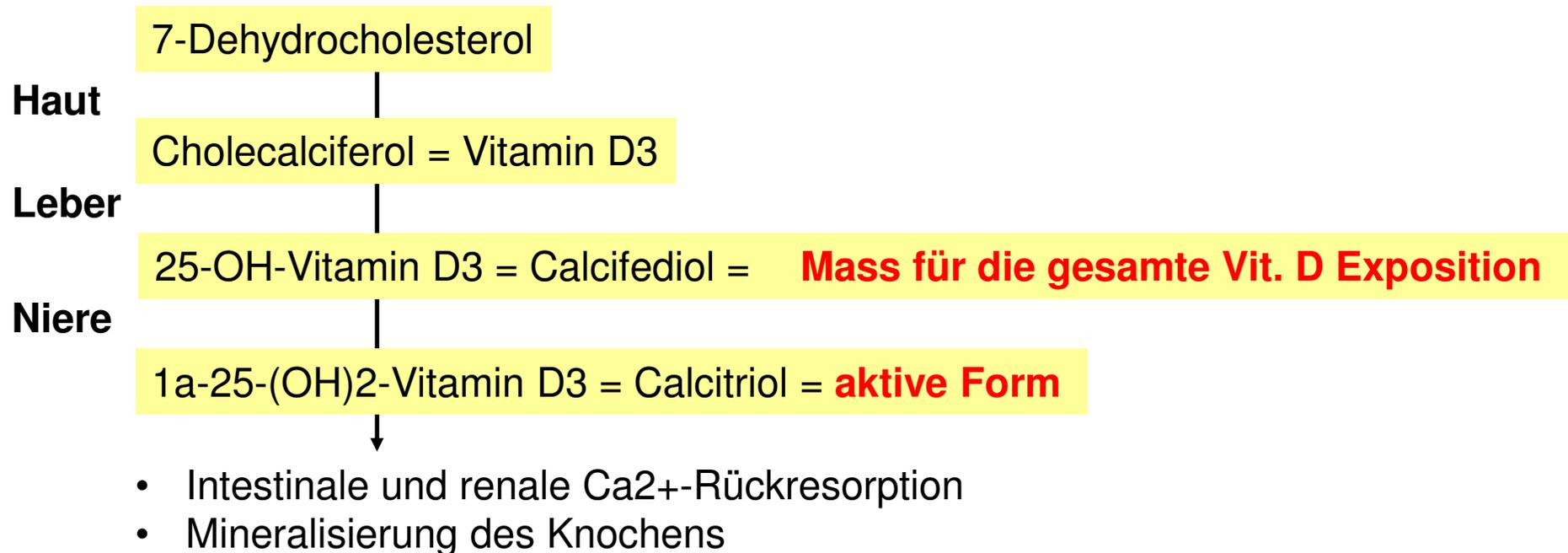
Maine Medical Center Research Institute

Scarborough Maine

Hintergrund

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



Hintergrund

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Problem:** Bei der Beurteilung des Frakturrisikos oft keine Differenzierung zwischen Vitamin D Dosierung und tatsächlich erreichtem 25OHD3 i.S. > keine einheitliche Definition des Vitamin D Mangels.
- **Problem:** Kein einheitliches Messverfahren für Vitamin D.
- „mangelhaft“ < 10 ng/ml = 25 nmol/l
- „ungenügend“ 10 – 30 ng/ml = 25 – 75 nmol/l
- „normal“ > 30 ng/ml = 75 nmol/l
- „zu viel“ ? (chronisch nicht > 50 ng/ml = 125 nmol/l)



- **Problem:** Bei der Beurteilung des Frakturrisikos oft keine Differenzierung zwischen Vitamin D +/- Calciumzufuhr.
- Metaanalyse (n=5 Studien) **Vitamin D (400-1370 IE/d) vs. PLZ** bei älteren Frauen und Männern zeigte keine signifikante Reduktion des Frakturrisikos (RR 1.03, 95% CI 0.84-1.26).
- Metaanalyse (n=11 Studien) **Calcium (500-1200 mg/d) plus Vitamin D (300-1100 IE/d) vs. PLZ** zeigte eine signifikante Reduktion des Frakturrisikos (RR 0.88, 95% CI 0.78-0.99).



Diätetische Empfehlungen/Supplementierung

Altersgruppe (nur Frauen)	Institute of Medicine (IOM)			Endocrine Practice Guidelines Committee	
	Geschätzter mittlerer Bedarf	Empfohlene diätetische Zufuhr	Obere Dosisgrenze	Adäquate Aufnahme	Obere Dosisgrenze
19 – 30 Jahre	400 IE	600 IE	4000 IE	1500-2000 IE	10000 IE
31 – 50 Jahre	400 IE	600 IE	4000 IE	1500-2000 IE	10000 IE
51 – 70 Jahre	400 IE	600 IE	4000 IE	1500-2000 IE	10000 IE
> 70 Jahre	400 IE	800 IE	4000 IE	1500-2000 IE	10000 IE

Holick MF et al., J Clin Endocrinol Metab 2011



Supplementation von Cholecalciferol (Vitamin D3), nicht Calcitriol, bei postmenopausaler Osteoporose

- ✓ 800 IE täglich = 5600 IE wöchentlich = 24.000 IE monatlich
- ✓ 100.000 IE alle 4 Monate

! 300.000 - 500.000 IE jährlich erhöht Sturz- und Frakturrisiko

Keine Linearität zw. Dosierung und 25OHD3 i.S.

- Sehr niedriges 25OHD3 i.S. basal (< 10 ng/mL):
pro 100 IE Vitamin D > 25OHD3 Anstieg um 1.0-1.5 ng/ml.
- Niedriges 25OHD3 i.S. basal (20 ng/mL):
pro 100 IE Vitamin D > 25OHD3 Anstieg um 0.5 ng/ml.

Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Die Sturz- und Frakturnrate wird durch **mind. 800 IE** Vitamin D tägl. reduziert.
- Die empfohlene Tagesdosis ist uneinheitlich.
- Um ein 25OHD3 i.S. $> 30 \text{ ng/ml} = 75 \text{ nmol/l}$ zu erzielen, werden whs. 1500-2000 IE Vitamin D/die benötigt.
- Dosierungen bis 2000 IE/d scheinen sicher.
- Vitamin D Jahresgaben werden nicht empfohlen.
- (Verlaufs)**Kontrolle 25OHD3 i.S.** (nach 3 Monaten) bei **erhöhtem Risiko** (Osteoporose, Malabsorption, Adipositas, Ältere mit Sturzanamnese, Medikamente wie Antikonvulsiva, Steroide, HAART)



Kalzium

Heide Siddelkow, M.D.

Universitätsmedizin Göttingen

Hintergrund

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Die optimale gesamte Kalziumzufuhr (alimentär + Supplement) ist unklar und liegt zwischen **1100 - 2000 mg/Tag**.
- Empfohlene Tagesdosis (alimentär + Supplement) bei **postmenopausaler Osteoporose** beträgt **1200 mg** Kalzium.
- Supplemente: Calciumcarbonat enthält 40% elementares Calcium (z.B. 1250 mg Calciumcarbonat = 500 mg elementares Calcium); Einnahme mit den Mahlzeiten; bei z.B. PPI besser Calciumcitrat.



Risiken und Nebenwirkungen von Kalzium(supplementen)

- Nephrolithiasis (nur Supplemente)
- Dyspepsie
- Obstipation
- Resorptionsinteraktion mit Eisen und Thyroxin
- Kardiovaskuläre Ereignisse (kontrovers; evtl. Unterschied zw. alimentärer Zufuhr und Supplementen)



- Metaanalyse (n=8 Studien) **Kalzium vs. PLZ** zeigte erhöhtes Risiko für Herzinfarkte (166 vs. 130 Herzinfarkte; RR 1.27, 95% CI 1.01-1.59).
- Metaanalyse (n=9 Studien) **Kalzium +/- Vitamin D vs. PLZ** zeigte erhöhtes Risiko für Herzinfarkte (374 vs. 302 Herzinfarkte, RR 1.24; 95% CI 1.07-1.45).
- Cave Limitationen: keine kardiovaskuläre Endpunkte und somit keine einheitliche Erfassung der Ereignisse, grosse Unterschiede in der alimentären Kalziumzufuhr > grosse Varianz der gesamten Kalziumzufuhr (alimentär + Supplement)

Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. BMJ 2010; 341:c3691.

Bolland MJ, Grey A, Avenell A, et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. BMJ 2011;342:d2040.



Metaanalyse (n=4 Studien) **Kalzium +/- Vitamin D vs. PLZ ohne** signifikanten Einfluss auf kardiovaskuläre Ereignisse bei geringerer gesamter Kalziumzufuhr (RR 1.14; 95% CI 0.92-1.41).

Metaanalyse (n=2 Studien inkl. WHI) **Kalzium +/- Vitamin D vs. PLZ ohne** signifikanten Einfluss auf kardiovaskuläre Ereignisse bei geringerer gesamter Kalziumzufuhr (RR 1.04; 95% CI 0.92-1.18)

Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. Ann Intern Med 2010; 152:315.

Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Eine Kalziumzufuhr < 700 mg/d erhöht das Frakturrisiko.
- Eine Kalziumzufuhr > 1500 mg/d hat keinen zusätzlichen Vorteil.
- Dauerhaft sollte die gesamte Tagesdosis nicht über 2000 mg elementarem Kalzium liegen.
- Die empfohlene Tagesdosis für Frauen mit postmenopausaler Osteoporose beträgt **1200 mg** elementares Kalzium (alimentär plus Supplement).
- Die empfohlene Tagesdosis für Frauen mit prämenopausaler Osteoporose beträgt **1000 mg** elementares Kalzium (alimentär plus Supplement).



Die Schilddrüse während der Peri- und Postmenopause



Die Hypothalamus-Hypophyse-Thyroidea Achse während des Alterungsprozesses

- Netto Bildungsrate von T4 \leftrightarrow
- TSH i.S. leicht \uparrow (in Nicht-Iodmangelgebieten)
> häufiger Diagnose subklinische Hypothyreose
- (f)T4 kontrovers ($\uparrow\downarrow\leftrightarrow$)
- (f)T3 leicht \downarrow
 - Mögl. Ursachen
 - Periphere Umwandlung T4 > T3 sinkt, T3 Clearance sinkt
 - Aktivitätsänderung der Enzyme Deiodinase 1-3
 - Mögl. Vorteile: Grundumsatz \downarrow > ROS Bildung \downarrow > DNA Schäden \downarrow

Studie

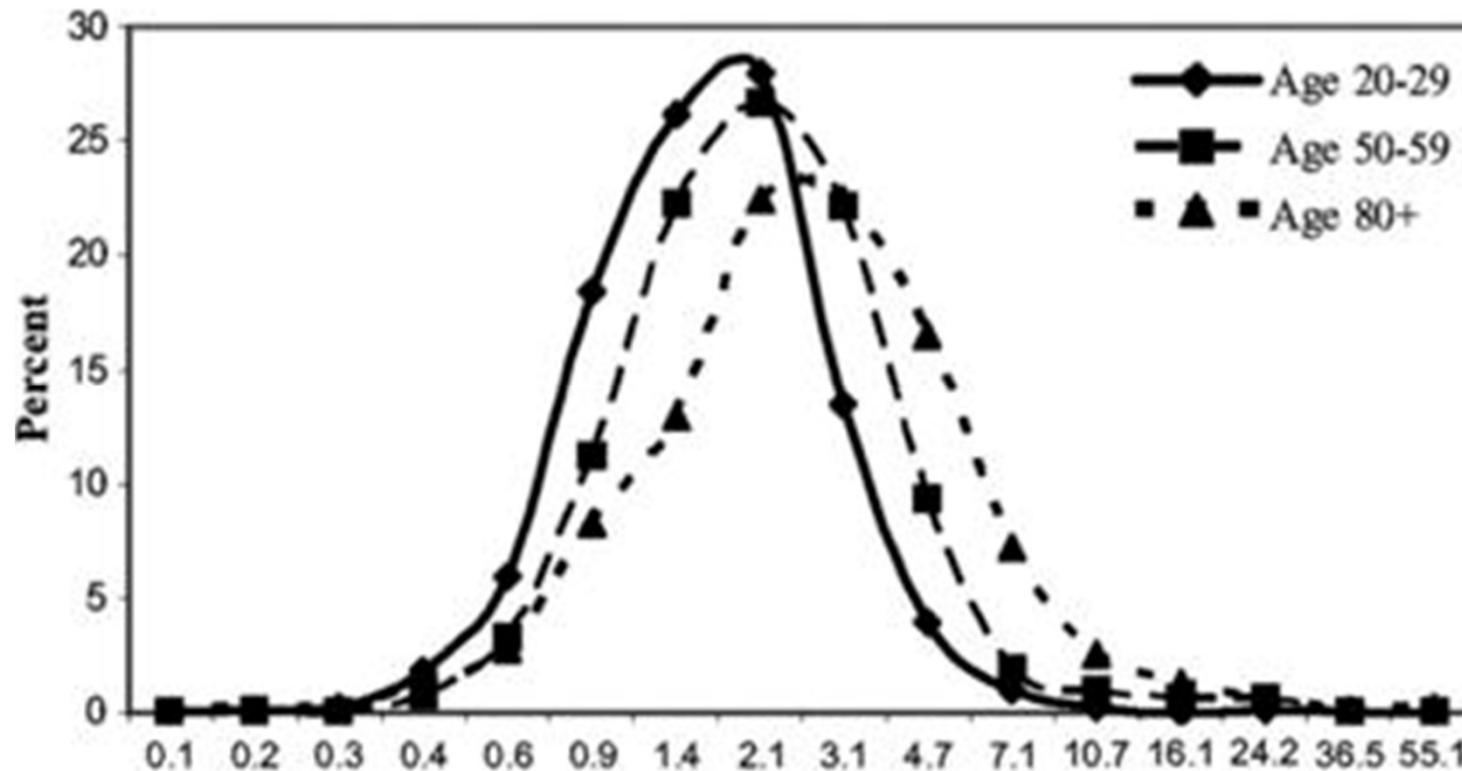
Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



TSH – Referenzwerte in Abhängigkeit vom Alter

(NHANES III; gesunde Population) > oberer Referenzwert entspräche 7 mU/l

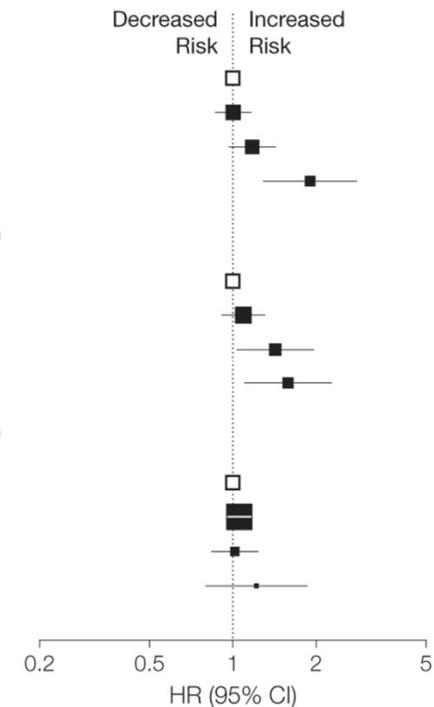


Surks MI et al., J Clin Endocrinol Metab 2007



TSH i.S. und kardiovaskuläre Risiken

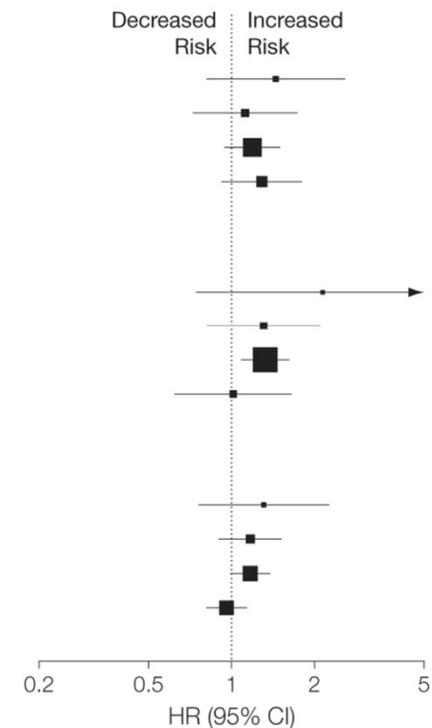
CHD Events by TSH Level, mIU/L ^b	No. of Events	No. of Participants	HR Ratio (95% CI)
0.5-4.49	4040	23 957	1 [Reference]
4.5-6.9	264	1344	1.00 (0.86-1.18)
7.0-9.9	96	441	1.17 (0.96-1.43)
10-19.9	70	235	1.89 (1.28-2.80)
<i>P</i> < .001 for trend			
CHD Mortality by TSH Level, mIU/L ^c	No. of Events	No. of Participants	HR Ratio (95% CI)
0.5-4.49	1958	50 953	1 [Reference]
4.5-6.9	132	2363	1.09 (0.91-1.30)
7.0-9.9	50	652	1.42 (1.03-1.95)
10-19.9	28	333	1.58 (1.10-2.27)
<i>P</i> = .005 for trend			
Total Mortality by TSH Level, mIU/L ^d	No. of Events	No. of Participants	HR Ratio (95% CI)
0.5-4.49	8749	51 837	1 [Reference]
4.5-6.9	640	2431	1.06 (0.96-1.17)
7.0-9.9	170	672	1.02 (0.84-1.24)
10-19.9	105	347	1.22 (0.80-1.87)
<i>P</i> = .39 for trend			





Subklinische Hypothyreose und kardiovaskuläre Risiken in Abhängigkeit vom Alter

	Subclinical Hypothyroidism		Euthyroidism		HR Ratio (95% CI)
	No. of Events	No. of Participants	No. of Events	No. of Participants	
CHD Events, by Age, y^b					
18-49	12	221	272	5405	1.46 (0.82-2.62)
50-64	54	517	997	7876	1.13 (0.73-1.77)
65-79	322	1158	2511	9668	1.20 (0.95-1.51)
≥80	42	124	260	1008	1.30 (0.93-1.82)
					<i>P</i> = .78 for trend
CHD Mortality, by Age, y^c					
18-49	2	444	54	13560	2.13 (0.74-6.14)
50-64	16	1072	316	18513	1.30 (0.81-2.08)
65-79	163	1608	1288	16567	1.32 (1.08-1.62)
≥80	29	224	300	2313	1.01 (0.62-1.63)
					<i>P</i> = .22 for trend
Total Mortality, by Age, y^d					
18-49	14	465	340	13832	1.31 (0.76-2.26)
50-64	108	1121	1492	18875	1.17 (0.90-1.51)
65-79	623	1636	5316	16785	1.17 (0.99-1.39)
≥80	170	228	1601	2345	0.96 (0.81-1.12)
					<i>P</i> = .29 for trend

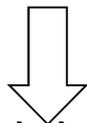


Rodondi N et al., JAMA 2010

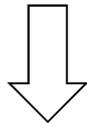


Einfluss von oralen Östrogenen auf die Schilddrüsenfunktion von euthyreoten Frauen

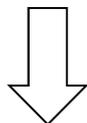
- Orale (aber nicht transdermale) Östrogene erhöhen TBG i.S.



- Reduktion der T4 Clearance und Abnahme des fT4 Anteils

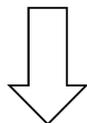


- Anstieg von TSH und T4 Produktion



Feedback funktioniert nicht bei
therapierter (subklinischer) Hypothyreose > Anpassung T4 Dosis

- Gesamt-T4 steigt auf einen neuen Steady-State-Level



- Evtl. Normalisierung von TSH und fT4

Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- TSH i.S. steigt altersbedingt leicht an
- T4 Clearance sinkt altersbedingt > geringerer T4 Bedarf > jährliche Kontrolle von TSH, fT4 und fT3 bei > 60 Jährigen
- Steigendes TSH i.S. ist mit einem erhöhtem kardiovaskulären Risiko verbunden
- „offizielle“ **Therapieindikation** bei **TSH > 10 mU/l**; darunter individuelle Entscheidung
- Bei **oralen Östrogenen** steigt T4 Bedarf bei therapierter (subklinischer) Hypothyreose > **Labor alle 6 Wochen** TSH, fT4, TBG + Anpassung der T4 Dosis (*Mazer NA, Thyroid 2004*)



Chronopharmakologie

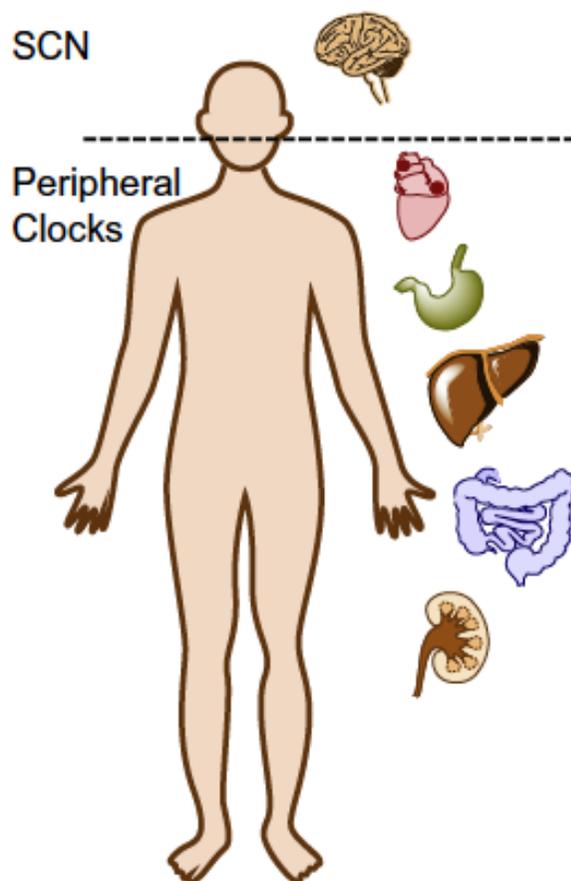
Prof. em. Dr.med. Dr.h.c. Björn Lemmer

Institut für Experimentelle und Klinische
Pharmakologie und Toxikologie
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Hintergrund

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



SCN Input	Light
SCN Output	Sleep/Wakefulness Feeding & Energy Expenditure Glucose Homeostasis Hormonal Regulation Body Temperature Regulation Blood Pressure & Respiratory Changes
Peripheral Clocks Input	Feeding/Fasting Signals from SCN
Peripheral Clocks Output	Lipogenesis Insulin Secretion Glucose Clearance Food Absorption Fat Accumulation

Figure 1. Circadian clocks exist both in the central nervous system and in the peripheral tissues. The figure illustrates the master clock (suprachiasmatic nucleus (SCN)) is via light received by the retina. The peripheral clocks of many organs are also illustrated and can be entrained by signals from the SCN as well as other signals such as nutrient availability.

Griffett K & Burris TP, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2013

Hintergrund

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Die Störung des zirkadianen Rhythmus beeinflusst die Pathophysiologie diverser Erkrankungen (Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen etc.)
- Erkrankungen können die zirkadiane Rhythmik (z.B. Cortisol) stören (Alzheimer, rheumatoide Arthritis, Depression, Migräne etc.)
- Die Wirksamkeit vieler Medikamente ist von der zirkadianen Expression ihrer molekularen Targets und Enzyme abhängig.
- Zirkadiane Pharmakokinetik und –dynamik beeinflusst die Wirksamkeit/Tolerabilität eines Medikaments
- Medikamente beeinflussen die zirkadiane Rhythmik
- **Ziel**: Synchronisieren von Körper, Krankheitsaktivität und Therapie



Die **Chronopharmakologie** untersucht den

- Einfluss eines Medikaments auf biologische Rhythmen und den
- Zusammenhang zwischen Applikationszeitpunkt und Wirksamkeit bzw. Toxizität eines Medikaments.

Drug Effects on Melatonin Secretion

INCREASE

Chlorpromazine
 Clorgyline
 Tranylcypromine
 Destyrosine - γ -endorphin
 Fluvoxamine
 Lithium
 Psoralens
 Tetrahydrocannabinol

DECREASE

Alprenolol
 Atenolol
 Metoprolol
 Propranolol
 Benzodiazepine (450191-s)
 Clonidine
 Flunitrazepam

UNCONCLUSIVE

Ritodrine
 Sprinting

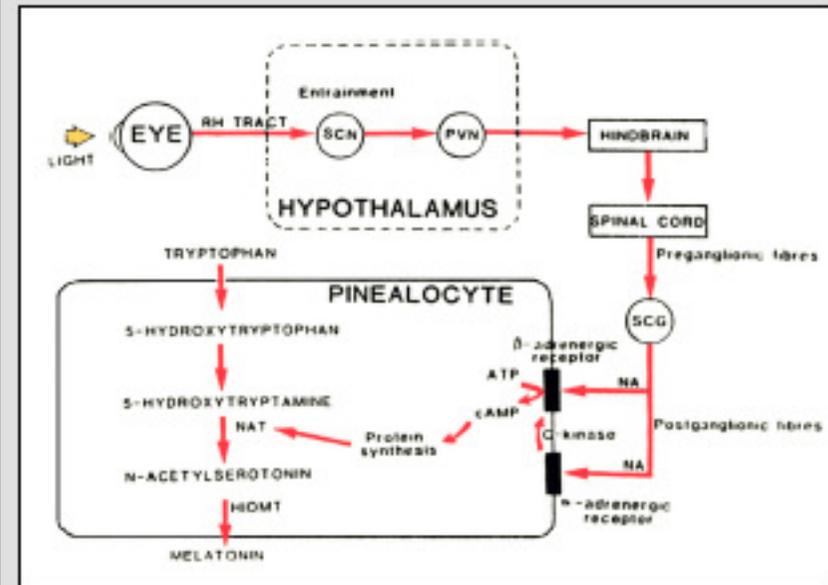
PHASE SHIFT

Desipramine
 Light

NO EFFECT

Carbidopa
 L- Dopa
 Dexamethasone
 Fludrocortisone
 Isoproterenol
 Orciprenaline
 LH- RH
 TRH
 LH- RH + TRH
 Deamino - D - Arg - Vasopressin

Flupenthixol
 Fluphenazine
 Deprenyl
 Maprotiline
 Insulin - induced hypoglycemia
 Pneumoencephalography
 Electroshock therapy
 Sleep deprivation
 Psychosocial stress



Touitou, Exp Gerontol 2001, 36:1083

Arznei- verordnungen 2009

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.),
Med. Medien Informations GmbH,
Neu-Isenburg, 22. Auflage, 2009

Zusammenstellung
B. Lemmer

© B. Lemmer

p 299 p 300 p 307	Rheumatische Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • abendliche Einnahme von NSAR bei Morgensteifigkeit, • Anpassung der Dosierung an Schmerzrhythmus • morgendliche Einnahme von Glucocorticoiden 	!!NEU!!
p 433 p 415	Depressionen <ul style="list-style-type: none"> • Lithium verlängert circadiane Rhythmik physiologischer Funktionen • Schlafentzug, Lichttherapie 	
p 601 p 604 p 625	Hypertonie <ul style="list-style-type: none"> • 24-Stunden-Blutdruckmessung, Weisskitteleffekt • Antihypertensive morgens wegen circadianem Rhythmus im Blutdruck • bei Schwangerschaft veränderter circadianer Rhythmus im Blutdruck, hoher Druck v.a. abends und nachts 	
p 776 p 778 p 778 p 785 p 790	Asthma bronchiale <ul style="list-style-type: none"> • Asthma mit nächtlichen Symptomen • Symptome v.a. nachts und am frühen Morgen • Tag- Nacht-Rhythmik in FEV₁ bei Einteilung des Schweregrades • langwirkende Beta-Mimetika bei nächtlichem Asthma • Theophyllin Einmaldosis abends bei nächtlichem Asthma 	
p 828	Peptisches Ulcus <ul style="list-style-type: none"> • Protonenpumpenhemmer alle morgens einnehmen 	
p 1053-1055	Fettstoffwechselstörungen <ul style="list-style-type: none"> • Statine abends geben (Simvastatin, Pravastatin, Atorvastatin: zwingend) 	
p 1137 p 1140 p 1138	M. Addison <ul style="list-style-type: none"> • hohe Glucocorticoidkonzentrationen am Morgen, daher slow-release Präparate abendlich geben • Prednisolon Einzeldosis morgens geben • circadiane Dosierungsschemata 	
p 1119 p 1178 p 1223	Wachstumshormonmangel / Männliche Sexualhormonstörungen <ul style="list-style-type: none"> • Somatotropin abends dosieren • Testosteron-TTS abends applizieren Melatonin und Schlaf-Wach-Rhythmus <ul style="list-style-type: none"> • Melatonin versuchsweise bei Blinden • Melatonin beim Jet-lag (gute Wirksamkeit) 	



Im Rahmen einer **Chronotherapie** wird die Gabe eines Medikaments auf den **zirkadianen Rhythmus**

- des Körpers (Chronophysiologie),
- der Krankheitsaktivität (Chronopathologie) und des
- Wirksamkeit-/Toxizitätsprofils des Medikaments
(Chronotoxikologie) abgestimmt.



Chronotherapie

- Literaturrecherche 2008 – 2011
- 41 von 193 Artikel ausgewählt (34 RCT)
- Häufigste untersuchte Erkrankung: Hypertonie
- Cave: keine Unterscheidung von Alter, Geschlecht, Ko-Morbiditäten (Nieren-, Lebererkrankungen), Genetik
- 2/3 der Studien bestätigen Vorteil einer Chronotherapie, z.B. Thyroxin (n=1; SD-Werte) und ASS (n=2; Blutdruckwerte) zur Nacht.

Fazit für die Praxis

Weltkongresse 2013

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- Zirkadiane Rhythmen sind bei der Pathogenese und Symptomausprägung einer Erkrankung von Bedeutung.
- Die **Chronopharmakologie** strebt die Synchronisierung der Rhythmen des Körpers, der Krankheitsaktivität und der Therapie an.
- Chronotherapieschemata müssen u.a. **alters- und geschlechtsadaptiert** sein.
- Es bedarf quantitativer **zirkadianer Biomarker** zur Therapieoptimierung.
- Sog. **Chronobiotics** könnten zur Stärkung u/o **Re-Synchronisierung des zirkadianen Rhythmus** genutzt werden: helles Licht, Melatonin, Hydrocortison, regelmässige Mahlzeiten, Schlafhygiene, körperliche und soziale Aktivitäten