

*Unter dem Begriff der neuroendokrinen Tumoren fasst man eine heterogene Gruppe von benignen und malignen Tumoren zusammen, die auf einen ähnlichen Zellursprung zurückzuführen sind. Klinisch relevant werden sie insbesondere durch die unterschiedlichen auf eine autonome Hormonproduktion zurückzuführenden Symptome. Auf Grund ihrer relativen Seltenheit sowie des Ausstehens kontrollierter Studien über längere Beobachtungszeiträume sollten sie in entsprechend spezialisierten Zentren, wie in Essen, behandelt werden. Hier werden die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten weiter erforscht.*

# Neuroendokrine Tumoren

## Seltene medizinische Phänomene

Von Stephan Petersenn

**G**emeinsames Merkmal neuroendokriner Tumoren ist die Entstehung aus einem diffus beziehungsweise in bestimmten Organen konzentriert angelegtem Netzwerk speziell ausgebildeter endokriner Zellen. Faszinierend ist die klinische Symptomatik, die mit der unkontrolliert gesteigerten Produktion einzelner Hormone zusammenhängt. Dies ermöglicht dem erfahrenen Endokrinologen bereits häufig eine Diagnose und damit die frühzeitige Therapie. Auf Grund ihrer Seltenheit werden neuroendokrine Tumoren jedoch meist erst spät diagnostiziert und werfen damit spezifische therapeutische Probleme auf. Diese sind auf die mit der hormonellen Aktivität verbundenen Begleiterkrankungen zurückzuführen sowie

auf das prinzipiell maligne Potenzial einiger dieser Tumoren. Die Seltenheit dieser Tumoren bedingt auch die unzureichenden Therapieerfahrungen im Sinne kontrollierter Studien, so dass eine Behandlung in entsprechend spezialisierten Zentren zu fordern ist.

Die Assoziation unterschiedlicher neuroendokriner Tumoren im Rahmen genetisch vererbter Krankheitskomplexe hat die Gemeinsamkeiten dieser Tumoren herausgestellt und als eine der ersten Tumorerkrankungen die Aufklärung der molekularen Veränderungen erlaubt. Inwiefern die gefundenen Keimbahnmutationen auch sporadisch auftreten und für die Entstehung isolierter neuroendokriner Tumoren verantwortlich sind, wird zurzeit

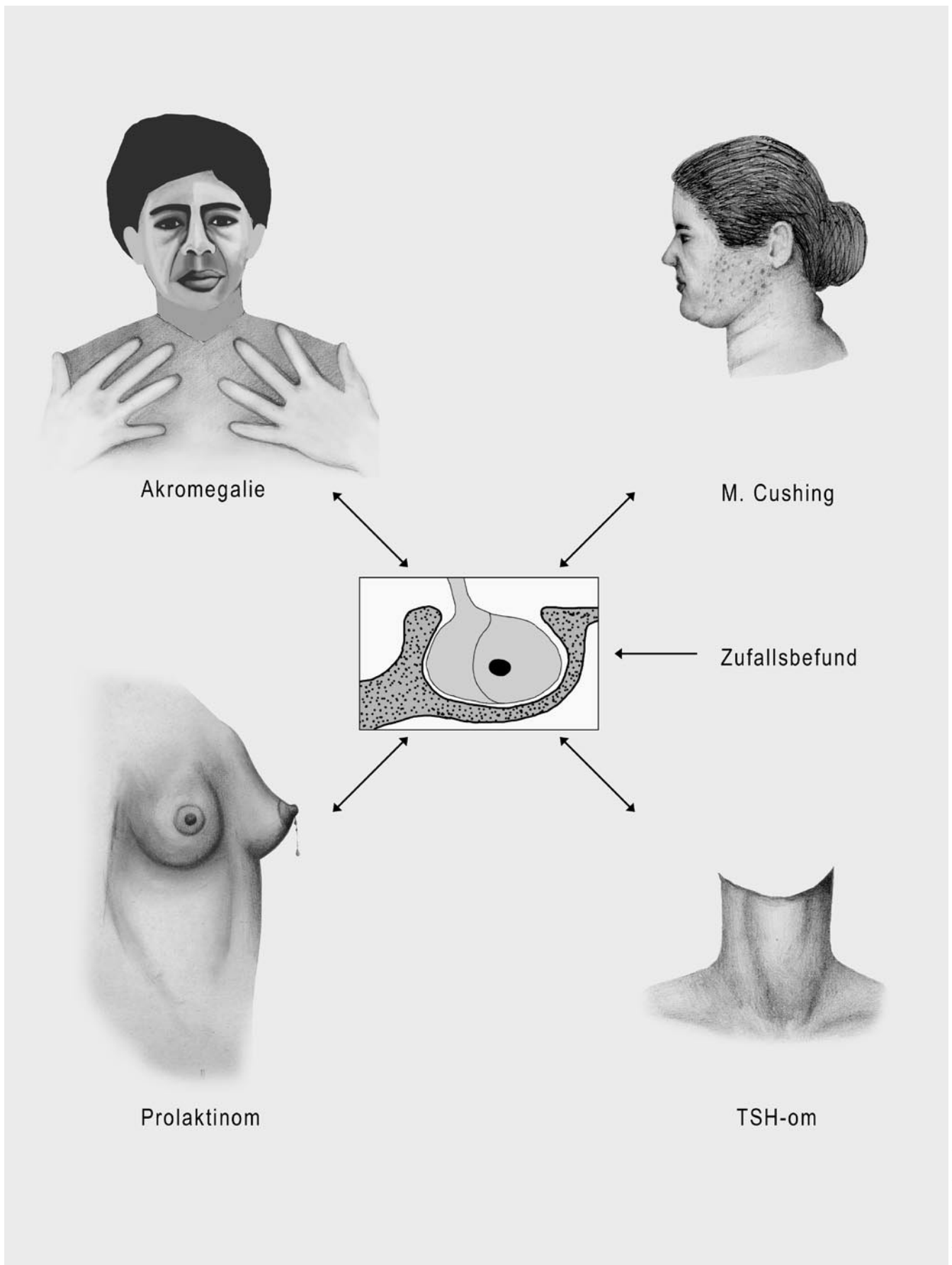
intensiv untersucht. Sehr interessant ist auch die Expression bestimmter Rezeptoren in diesen Tumoren, die neue Ansätze für eine spezifische Therapie bieten.

### Neuroendokrine Zellen

In den dreißiger Jahren wurde von Feyrter erstmals ein diffus in verschiedenen Geweben verteiltes, endokrines System „heller“ epithelialer Zellen beschrieben. Pearse beschrieb in den siebziger Jahren gemeinsame biologische Merkmale mit den Zellen des Hypophysenvorderlappens, den C-Zellen der Schilddrüse und den Inselzellen des Pankreas. Aminvorstufen werden in die Zellen aufgenommen, decarboxyliert und dann als Amine und



Stephan Petersenn. Foto: Timo Bobert



(1) Unterschiedliche Entitäten hormonaktiver Hypophysenadenome, die bei einer kernspintomographisch nachgewiesenen Raumforderung der Hypophyse bedacht werden müssen.

spezifische Polypeptide in Granula gespeichert (APUD-System: abgeleitet von „amin precursor uptake and decarboxylation“). Bei der weiteren Charakterisierung wurde die Fähigkeit zur Peptidhormonsynthese als wesentliche Eigenschaft präzisiert. Die Produktion einzelner Peptidhormone sowohl in Zellen des Magen-Darm-Trakts als auch im Zentralnervensystem führte dann zur Erweiterung der Definition im Sinne eines diffusen neuroendokrinen Systems. Die neuroendokrinen Zellen sind gekennzeichnet durch ultrastrukturelle Gemeinsamkeiten mit einer dichten Granulierung und die Typisierung mittels allgemeiner neuroendokriner Marker sowie spezifischer Hormonprodukte. Interessanterweise können neuroendokrine Zellen unterschiedlicher embryologischer Herkunft sein, wie am Beispiel des ektodermalen Ursprungs des Hypophysenvorderlappens im Gegensatz zu dem endodermalen Ursprung von Nebennierenmark und Paraganglien (Nebennervenknoten) deutlich wird. Auf Grund der Verteilung werden zu Organen zusammengeschlossene neuroendokrine Zellen (Adenohypophyse, Nebenschilddrüsen, Nebennierenmark, Paraganglien), in mikroskopischen Clustern angeordnete Zellen (zum Beispiel Pankreasinseln: Zellinseln in der Bauchspeicheldrüse) und diffus zwischen anderen epithelialen Zellen verteilte neuroendokrine Zellen (zum Beispiel in Magen-Darm-Trakt und Lunge oder als C-Zellen in der Schilddrüse) unterschieden.

### Neuroendokrine Tumoren

Tumoren, die sich aus neuroendokrinen Zellen entwickeln, werden im Allgemeinen entsprechend des zu Grunde liegenden Zellverbandes und der Dignität benannt (zum Beispiel Hypophysenadenom, Nebenschilddrüsenadenom, C-Zellkarzinom, Phäochromozytom und Paragangliom).

*Hypophysenadenome* entstehen aus einem Zelltyp der Hirnanhangs-

drüse und machen 90 Prozent aller Tumoren der Hypophysenregion aus. Ein Hypophysenadenom wird als hormonell aktiv bezeichnet, wenn im peripheren Blut die erhöhte Konzentration eines hypophysären Hormons mit entsprechender klinischer Wirkung nachweisbar ist (Abb. 1).

Klinisch können sich sehr unterschiedliche Krankheitsbilder ergeben<sup>1,2,3</sup>. Am häufigsten wird eine vermehrte Sekretion von Prolaktin beobachtet (so genannte Prolaktinome). Leitsymptom der Hyperprolaktinämie bei der prämenopausalen Frau ist der ausbleibende Zyklus (Amenorrhoe) (mehr als 90 Prozent). Der durch Prolaktin bedingte Milchfluss (Galaktorrhoe) ist bei 50 bis 80 Prozent der Patientinnen zu beobachten (Abb. 1). Beim Mann fallen als erste Symptome meist Libidoverlust und Impotenz auf. Als Ursache einer Sterilität findet sich eine verminderte Spermienzahl. Eine Brustvergrößerung wird beim Mann selten, eine Galaktorrhoe sehr selten beobachtet.

Die gesteigerte Sekretion von Wachstumshormon aus einem Tumor ist wesentlich seltener und führt zur Akromegalie; auf Grund der nur langsam einsetzenden diskreten Symptome wird die Erkrankung häufig erst spät diagnostiziert. Bei Entstehung vor Schluss der Epiphysenfugen entwickelt sich ein Riesenwuchs. Ansonsten steht an äußeren Veränderungen die Vergrößerung von Händen, Füßen, Nase und Kinn im Vordergrund (Abb. 1). Veränderungen des Skeletts äußern sich in Gelenksbeschwerden. Auch kann zuviel Wachstumshormon eine Zuckerstoffwechselstörung bedingen. Herzerkrankungen in Form von Funktions-, Rhythmus- und Durchblutungsstörungen sind Hauptursache der erhöhten Sterblichkeit akromegaler Patienten. Störungen der Atmung mit vermehrtem Schnarchen führen zu Schlafstörungen, Sauerstoffmangel und Herzrhythmusstörungen mit erhöhter Sterblichkeit. Eine erhöhte Erkrankungsrate an gutartigen und bösartigen Tumoren

insbesondere des Dickdarms wird diskutiert<sup>4</sup>.

Die gesteigerte Ausschüttung des Hormons ACTH durch einen Hypophysentumor ist ebenfalls selten und führt zum Morbus Cushing. Auffällig ist die Gewichtszunahme, die besonders Gesicht („Vollmondgesicht“), Nacken („Büffelnacken“) (Abb. 1) sowie den Körperstamm betrifft, bei auf Grund des Muskelabbaus dünnen Extremitäten („stammbetont“) mit auffälliger Muskelschwäche. Weitere Komplikationen betreffen die Entwicklung einer Zuckerstoffwechselkrankheit, eines Bluthochdrucks, einer Knochenverdichtung (Osteoporose) sowie mitunter ausgeprägten psychischen Veränderungen mit Depressionen<sup>5</sup>.

Raritäten sind Hypophysenadenome mit gesteigerter Sekretion von Thyreotropin oder Gonadotropinen. Hormoninaktive Tumoren sind nach den Prolaktinomen die zweithäufigste Manifestation eines Hypophysenadenoms. Definitionsgemäß lassen sich bei diesen Tumoren im Blut keine erhöhten Spiegel von aktiven Hypophysenvorderlappenhormonen nachweisen, wenn auch im Tumorgewebe eine Produktion häufig nachweisbar ist<sup>6</sup>. Klinisch fallen hormoninaktive Hypophysenadenome durch ihre lokal raumfordernde Wirkung mit Kopfschmerzen und Gesichtsfeldausfällen sowie durch den Ausfall einzelner Hypophysenachsen auf. Der Nachweis derartiger Hormonmangelzustände ist von besonderer Bedeutung, um eine adäquate Substitution einzuleiten. In unserer Arbeitsgruppe wurden mehrere Tests bezüglich ihrer Wertigkeit zur Diagnostik untersucht<sup>7,8</sup>. Zur Größenbeurteilung sowie Abgrenzung anderer Tumorarten ist eine Kernspintomographie Mittel der Wahl.

Therapeutisch stehen für Hypophysenadenome prinzipiell medikamentöse, chirurgische und strahlentherapeutische Ansätze zur Verfügung. Bei Prolaktinomen führt die Behandlung mit Dopaminagonis-

ten zu einer raschen und effektiven Hemmung der Prolaktinsekretion bei bis zu 90 Prozent der Patienten<sup>9</sup>. Bereits wenige Stunden bis Tage nach Therapiebeginn lässt sich ein deutlicher Abfall des Prolaktins feststellen, der mit einem eindrucksvollen Schrumpfen des Tumors verbunden sein kann. Für die übrigen Hypophysentumoren steht die operative Behandlung durch einen erfahrenen Neurochirurgen an erster Stelle. Bei unzureichendem Operationserfolg oder Inoperabilität existieren für einige dieser Tumoren aber auch medikamentöse Therapieverfahren. So stellen zum Beispiel so genannte Dopaminagonisten, Somatostatin-Analoga und GH-Antagonisten eine Ergänzung und im Einzelfall auch eine Alternative für die Behandlung der Akromegalie dar. Unsere Arbeitsgruppe bemüht sich zudem um die Aufklärung der Entstehungsmechanismen der verschiedenen Hypophysentumoren, um eine gezielte Anwendung der therapeutischen Möglichkeiten zu erlauben<sup>10,11</sup>.

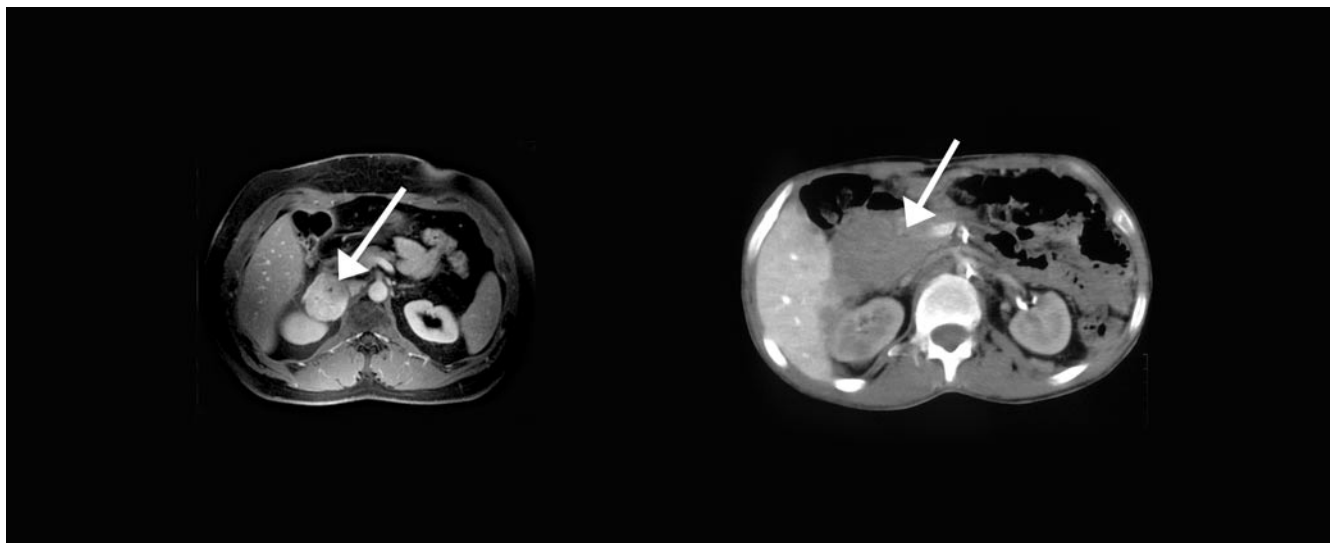
Primäre Hypophysenkarzinome sind sehr selten, bisher wurden weniger als 100 Fälle weltweit in der Fachliteratur beschrieben. Sie sind nicht zu verwechseln mit den häufigen lokal infiltrierend, als „invasiv“ bezeichneten Hypophysenadenomen,

die prinzipiell gutartiger Natur sind. Da keine verlässlichen Marker eines Hypophysenkarzinoms definiert werden können, kann die Diagnose nur durch Nachweis von Fernabsiedlungen gestellt werden. Eine sinnvolle Chemotherapie steht nicht zur Verfügung.

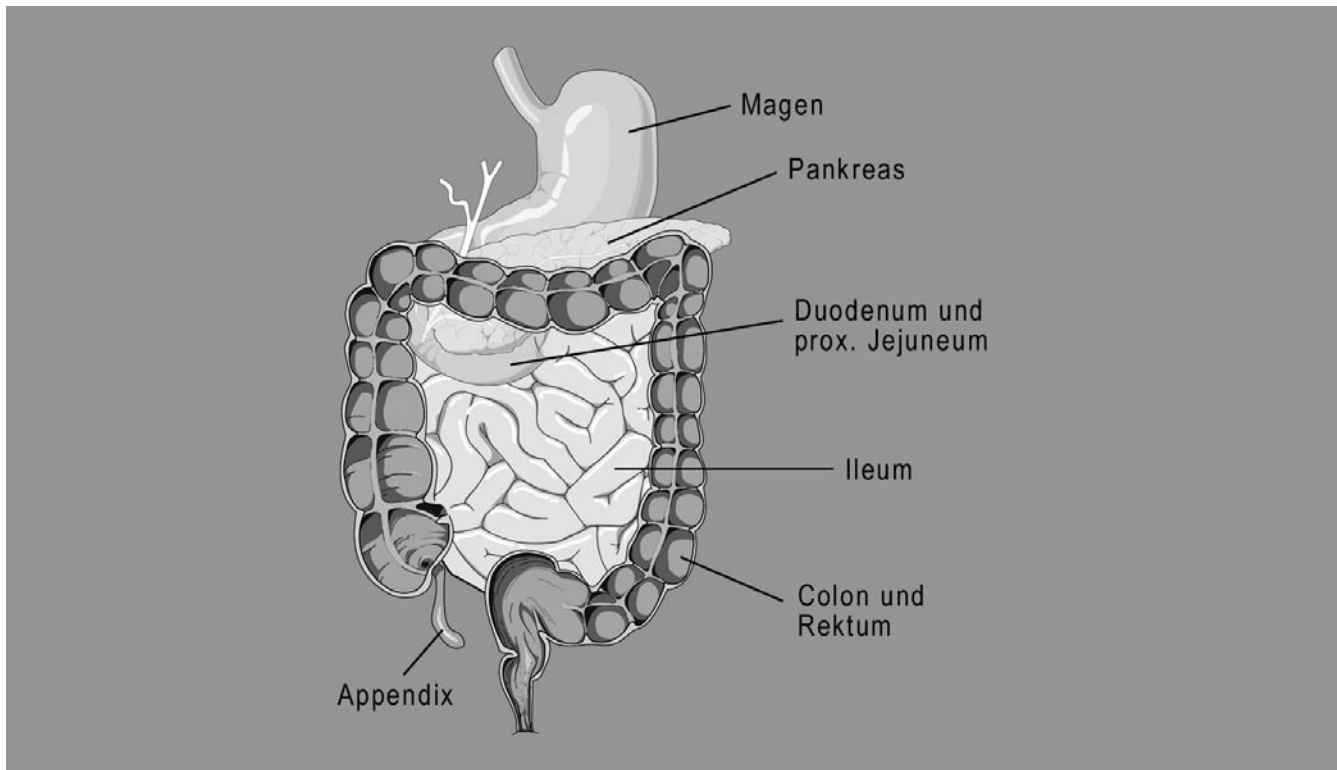
Die unkontrollierte Ausschüttung von Parathormon durch ein *Nebenschilddrüsenadenom* oder ein sehr seltenes -karzinom führt zu einer Erhöhung der Kalziumspiegel mit Abfall der Phosphatspiegel im Blut. Klinisch finden sich unter anderem Nierensteine, Magengeschwüre, Verstopfung, Muskelschwäche und zentralnervöse Auffälligkeiten wie Depressionen bis zu komatösen Zuständen. Diagnostisch ist die Konstellation von erhöhtem Kalzium und Parathormon wegweisend. Therapeutisch ist die operative Entfernung des Nebenschilddrüsentumors angezeigt, bei leichten Symptomen kann im fortgeschrittenen Lebensalter eine rein symptomatische medikamentöse Therapie diskutiert werden.

Das medulläre oder *C-Zell-Karzinom* ist ein neuroendokriner Tumor der parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse<sup>12</sup>. Mit einem Anteil von etwa drei bis fünf Prozent aller Schilddrüsenkarzinome handelt es sich um einen relativ seltenen Tumor.

Charakteristisches Merkmal ist die unkontrollierte Produktion von Calcitonin<sup>13</sup>. Typischerweise (75 bis 95 Prozent der Patienten) wird das C-Zell-Karzinom im Rahmen der Abklärung eines einzelnen Schilddrüsenknotens festgestellt. Während die routinemäßige Bestimmung der basalen Calcitonin-Konzentration bei Schilddrüsenknoten umstritten ist<sup>14,15</sup>, ist der Stellenwert einer Feinnadelpunktion bei szintigraphisch „kühlen“ Knoten allgemein anerkannt. Bestimmte Kriterien in der Ultraschalluntersuchung können zudem bei der Einschätzung hilfreich sein<sup>16</sup>. Bei den meisten Patienten hat zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine Absiedlung des Tumors in andere Organe stattgefunden. So weisen etwa die Hälfte der Patienten eine nachweisbare Lymphknotenbeteiligung auf, weitere 15 Prozent Lokalsymptome durch infiltrierendes Wachstum und etwa fünf Fernmetastasen. Möglicherweise kann die in unserem Zentrum evaluierte Bestimmung der Calcitonin-mRNA im Blut einen Hinweis auf eine Metastasierung liefern<sup>17</sup>. Die gesteigerte Calcitonin-Sekretion kann zu Durchfällen führen. Eine Heilung ist allein durch eine vollständige Entfernung durch einen erfahrenen Chirurgen möglich. Da bis zu 30 Prozent der Patienten mit isoliertem und alle



(2) Lokale Invasion eines malignen Phäochromozytoms (re.) im Gegensatz zu einem benignen Phäochromozytom (li.)



(3) Einteilung neuroendokriner Tumoren des Gastrointestinaltrakts nach Lokalisation.

Patienten mit genetisch bedingtem C-Zell-Karzinom eine beidseitige oder multifokale Beteiligung haben, ist eine komplette Entfernung der Schilddrüse zu fordern. Weiterhin sollte auf Grund der bis zu 50-prozentigen Beteiligung eine Entfernung der zentralen Lymphknoten erfolgen, mit Untersuchung und gegebenenfalls Resektion der lateralen und mediastinalen Lymphknoten. Bei nachweislicher Metastasierung ist eine interdisziplinäre Betreuung notwendig, unter Einsatz gezielter operativer Maßnahmen, sequentieller Chemotherapie bei nachweislichem Progress sowie nuklearmedizinischen und strahlentherapeutischen Verfahren. Bei nur geringer Effektivität der bekannten Chemotherapie-Schemata werden an unserem Zentrum neue Kombinationen evaluiert. Möglicherweise bieten molekularbiologische Verfahren neue Ansätze in der Therapie<sup>18</sup>.

Aus dem Nebennierenmark entstehende Tumoren werden als *Phäochromozytome* bezeichnet. Die Zellen des Nebennierenmarks bilden

keine Nervenfortsätze, färben sich aber mit Chromsalzen braun, weshalb sie chromaffine Zellen genannt werden. Extraadrenal (außerhalb der Nebenniere) finden sich chromaffine Zellen unter anderem in Schaltzentralen des sympathischen Nervensystems (Ganglien), meist mit deutlicher Rückbildungstendenz in der Kindheit. Aus ihnen entstehende Tumoren werden als Paragangliome bezeichnet. Selten finden sich chromaffine Zellen in der Wand der Harnblase, der Prostata, der Leber, dem Samenstrang oder in den Eierstöcken, aus denen extraadrenale Phäochromozytome entstehen können. In den chromaffinen Zellen werden Katecholamine hergestellt. Die unkontrollierte Ausschüttung bei Phäochromozytomen und Paragangliomen führt typischerweise zur Entstehung eines Bluthochdrucks, verbunden mit der Trias aus Kopfschmerzen, Schweißausbrüchen und Herzrasen. Diagnostisch kommt die Bestimmung der so genannten Katecholamine sowie Metanephrine als deren Metabolite im Blut

und im Urin zum Einsatz. Unsere Untersuchungen konnten dabei die herausragende Bedeutung der Normetanephrin-Bestimmung im Plasma etablieren<sup>19</sup>. Durch den vermehrten Einsatz hochauflösender bildgebender Verfahren werden zunehmend Raumforderungen der Nebenniere diagnostiziert. Hier müssen neben Phäochromozytomen andere Nebennierenrindenadenome bedacht werden<sup>20</sup>. Die gezielte Diagnostik mit wenigen gut charakterisierten Markern kann rasch unter anderem ein Conn-Syndrom mit vermehrter Produktion von Aldosteron ausschließen<sup>21</sup>. Eine Entfernung des Tumors ist mittels „Schlüsselloch“-Chirurgie anzustreben<sup>22</sup>. Etwa acht bis dreizehn Prozent der Phäochromozytome sind bösartig. Da keine sicheren Gewebe-Marker existieren, beruht die Diagnose auf dem Nachweis einer Infiltration in umgebende Gewebe oder von Fernmetastasen (Abb. 2). Ist eine vollständige Entfernung nicht möglich, kommen eine Chemotherapie sowie nuklearmedizinische Verfahren in Frage.

Tumor	Symptome	Hormon	Prozent maligne	Primärtumor
Karzinoid	Diarrhöen, Flush	Serotonin	90	Dünndarm, Lunge, Pankreas, etc.
Gastrinom	Ulzera ventr., Diarrhöen	Gastrin	60-90	Pankreas, Dünndarm, etc.
Insulinom	Hypoglykämie	Insulin	5-10	Pankreas
VIPom	Diarrhöen	VIP	80-90	Pankreas
Glukagonom	Diabetes mell.	Glukagon	60	Pankreas
Somatostatinom	Gallensteine, Diabetes mell.	Somatostatin	60	Pankreas, Duodenum
GRFom	Akromegalie	GHRH	50	Pankreas, Lunge, Dünndarm, etc.

(4) Einteilung der neuroendokrinen Tumoren des Gastro-Entero-Pankreatischen Systems sowie des Pulmonalsystems entsprechend der funktionellen Aktivität.

Schwierigkeiten bereitet die Nomenklatur für Tumoren diffus verteilter neuroendokriner Zellen, die zwischen nichtendokrinen epithelialen Zellen angeordnet sind. Besonders für *Tumoren des Magen-Darm-Trakts* war hier lange der Begriff „Karzinoid“ üblich, welcher der Heterogenität dieser Tumoren mit unterschiedlicher Prognose aber nicht Rechnung trug. Die WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2000 hat daher eine Einteilung dieser neuroendokrinen Tumoren entsprechend der Lokalisation (Abb. 3) und der Dignität (Typ 1a: gut differenzierter neuroendokriner Tumor, Typ 1b: gut differenziertes neuroendokrines Karzinom, Typ 2: schlecht differenziertes neuroendokrines Karzinom) vorgeschlagen.

Eine weitere Subdifferenzierung erfolgt entsprechend der durch die Hormonausschüttung bedingten Krankheiten (Abb. 4), in Abgren-

zung von funktionell inaktiven neuroendokrinen Tumoren. Während erstere durch charakteristische klinische Syndrome auffallen<sup>23</sup>, werden letztere meist zufällig oder durch Verdrängung der umliegenden Organe entdeckt.

Das Karzinoidsyndrom ist durch anfallsartige Gesichtsrötungen und Hitzewallungen und Durchfälle gekennzeichnet. Ursache wiederholter Magengeschwüre kann ein Gastrinom sein. Bei unklaren Unterzuckerungen sollte an ein Insulinom gedacht werden. Wegweisend ist die Whipple-Trias aus typischen Symptomen der Unterzuckerung, dem gleichzeitigen Nachweis niedriger Blutzucker-Spiegel sowie der Besserung durch Glukose-Gabe. Glukagonome sind meist klinisch unauffällig, selten aber mit Gewichtsverlust, Blutarmut, Zuckerstoffwechselerkrankung und charakteristischen Hautveränderungen verbunden.

Massive, wässrige Durchfälle können auf ein VIPom hinweisen. Die Diagnose neuroendokriner Tumoren erfolgt biochemisch durch den Nachweis der unkontrollierten Ausschüttung des spezifischen Hormons basal (5-Hydroxy-Indolessigsäure im 24-Stunden-Urin, VIP, Glukagon, Somatostatin, GRP im Plasma), unter Stimulationsbedingungen (Gastrin im Sekretin-Test) oder unter Suppressionsbedingungen (Insulin im Hungertest). Als unspezifischer Marker auch funktionell inaktiver Tumoren hat sich das Chromogranin A bewährt. Zur Lokalisation werden nuklearmedizinische Verfahren (Octreotid-Szintigraphie), Endosonographie und weitere radiologische Verfahren eingesetzt. Der natürliche Verlauf ist auf Grund des langsamen Wachstums günstiger als der vieler anderer Tumoren, allerdings im Verlauf häufig doch durch weiteren Progress gekennzeichnet. Thera-

peutisch sollte daher eine komplette Entfernung angestrebt werden. Bei metastasierter Erkrankung ist eine interdisziplinäre Therapie unter Einsatz von nuklearmedizinischen Verfahren, Biotherapie (Somatostatin-Analoga, Interferone) und Chemotherapie in einem spezialisierten Zentrum anzustreben.

### Weitere neuroendokrine Tumoren

Neuroendokrine Zellen in der Prostata, in Cervix und Gebärmutter, Brustdrüsen, Thymus sowie Haut können sehr selten Ursprung neuroendokriner Tumoren sein, die dann allerdings äußerst aggressiv verlaufen können.

### Besonderheit der Multiplen Endokrinen Neoplasie

Die Multiple Endokrine Neoplasie (MEN) 1 ist durch die Ausbildung neuroendokriner Tumoren in Lunge und Thymus sowie im Magen-Darm-Trakt, durch einen Hyperparathyroidismus auf Grund von Nebenschilddrüsenadenomen oder -hyperplasie und durch Hypophysentumoren gekennzeichnet. Die einzelnen Tumormanifestationen können zu unterschiedlichen Zeitpunkten auftreten. Mutationen des *men1*-Tumorsuppressorgens führen zu Alterationen des Menin-Proteins.

Das MEN2-Syndrom ist durch bestimmte charakteristische Fehlbildungen und ebenfalls durch die Entstehung verschiedener neuroendokriner Tumoren gekennzeichnet. An Tumoren finden sich neben einem Phäochromozytom das medulläre Schilddrüsenkarzinom und Nebenschilddrüsenadenome. Fehlbildungen peripherer Nerven im Bereich der Mundschleimhaut und der Konjunktiven (Bindegewebe) sowie in Form gastrointestinaler Neurome werden beim selteneren Typ 2b gefunden. Ursächlich wurden autosomal (nicht geschlechtsgebunden) vererbte Mutationen des RET-Protoonkogens nachgewiesen. Das RET-Onkogen kodiert für

einen membranständigen Rezeptor, der eine wichtige Rolle für das Zellwachstum und die Weiterentwicklung von Zellen spielt.

Die Relevanz einer genetischen Diagnostik wird bei Betreuung von Patienten mit MEN besonders deutlich. Da die biochemischen Verfahren zum Nachweis eines C-Zell-Karzinoms nur eine eingeschränkte Präzision mit unscharf definierten Grenzwerten aufweisen, kann zumindest für die genetisch bedingten Formen die Diagnose molekularbiologisch gestützt werden. Auch bleiben Patienten mit Ausschluss des Gendefektes lebenslange Kontrolluntersuchungen bezüglich weiterer Erkrankungen des Syndroms erspart. Besonders wichtig ist die Möglichkeit einer Detektion noch asymptomatischer Genträger. So ist für Patienten mit einem MEN2-Gendefekt die prophylaktische Entfernung der Schilddrüse im Kindesalter indiziert, um der Entwicklung eines C-Zell-Karzinoms mit der entsprechend ungünstigen Prognose vorzubeugen<sup>24</sup>.

### Bedeutung der Somatostatin-Rezeptoren für die Diagnostik und Therapie neuroendokriner Tumoren

Somatostatin (SRIF) wurde als hypothalamisches Hormon entdeckt, das die Sekretion von Wachstumshormon im Hypophysenvorderlappen hemmt. Weitere Untersuchungen zeigten, dass SRIF nahezu alle Drüsen hemmt. Zudem kann es das Zellwachstum in verschiedenen normalen und bösartig veränderten Geweben beeinflussen<sup>25</sup>. Als Hormon wirkt Somatostatin, indem es an seinem Zielorgan wie ein Schlüssel in ein spezielles Schloss, den Rezeptor passt. Durch den Schließvorgang, der „Bindung“ des Hormons, werden spezielle Effekte in den Zielzellen ausgelöst, die insgesamt die Wirkung des Hormons darstellen (Abb. 5). Interessanterweise existieren für Somatostatin mindestens fünf solcher Schlösser

(„Rezeptor-Subtypen“), deren jeweilige spezifische Funktion in den letzten Jahren zunehmend charakterisiert werden konnte.

Die Somatostatin-Rezeptor-Subtypen zeichnen sich alle durch eine identische Signatur der Aminosäure-Folge in der siebten membranquerenden Region aus<sup>26,27</sup>. Sie werden in unterschiedlichem Maße in fast allen menschlichen Geweben hergestellt (Abb. 6).

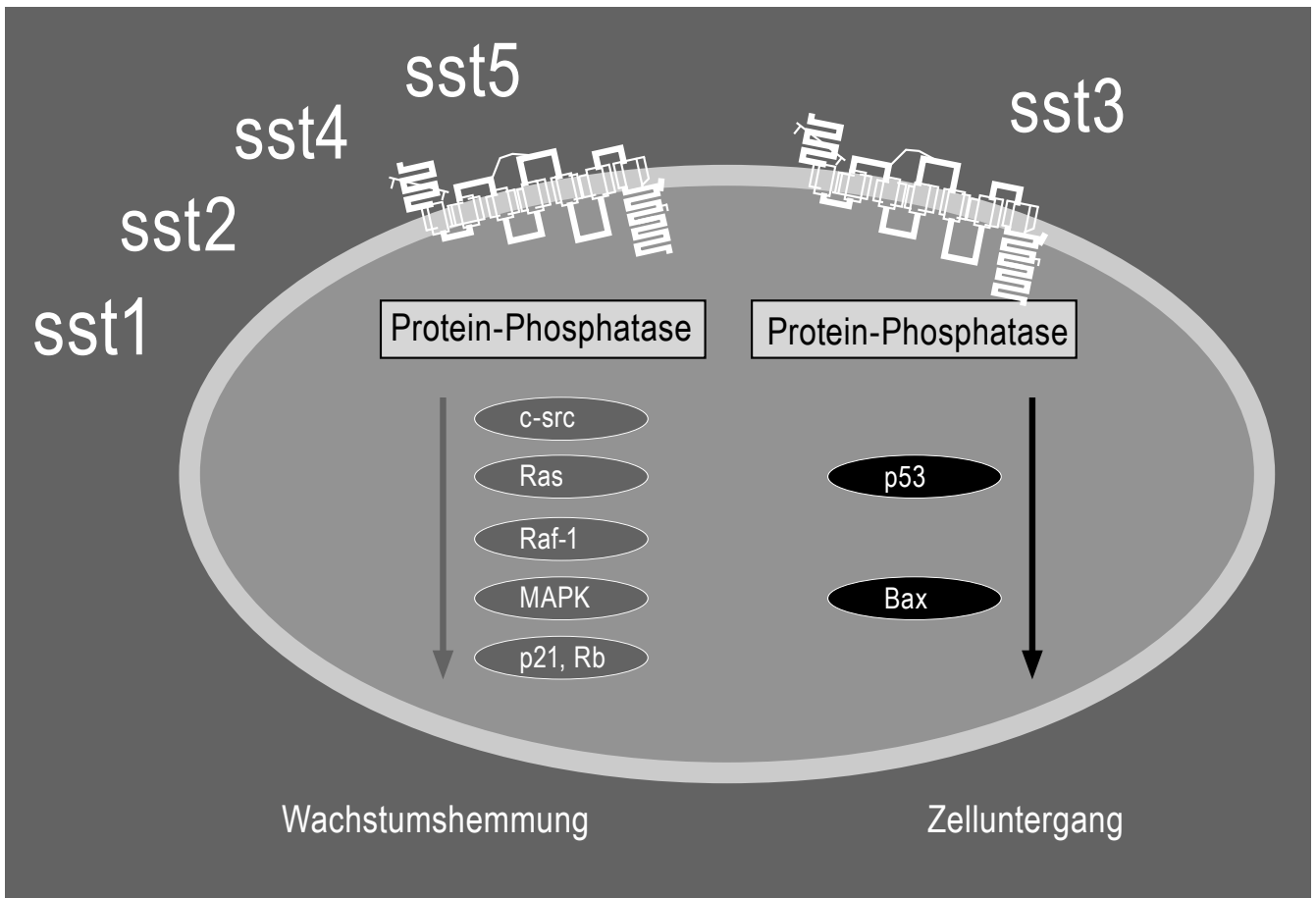
Bei vielen endokrinen Tumoren, so auch der Akromegalie zu Grunde liegenden Hypophysentumoren, konnte eine überdurchschnittlich hohe Zahl von Somatostatin-Rezeptoren nachgewiesen werden<sup>28</sup>. Da die Regulation der Rezeptorsynthese vor dem Hintergrund der damit verbundenen therapeutischen Möglichkeiten eine neue Bedeutung erlangt, haben wir uns in unserer Arbeitsgruppe seit vielen Jahren auch auf molekularer Ebene mit der Steuerung der kodierenden Gene beschäftigt<sup>29,30,31</sup>.

Der spezifische Nachweis von Somatostatin-Rezeptoren führte zu Untersuchungen zum Einsatz von Somatostatin-Analoga in der Diagnostik und Therapie neuroendokriner Tumoren. Somatostatin selbst kann auf Grund seines schnellen Abbaus im Blut nicht therapeutisch eingesetzt werden. Daher wurden Analoga wie das Octreotid und Lanreotid hergestellt, die eine höhere Stabilität besitzen. Sie passen allerdings nicht wie das Somatostatin zu allen Rezeptor-Subtypen, sondern binden vorwiegend an den Rezeptor-Subtyp 2 (sst2).

### Einsatz von Somatostatin-Analoga in der Diagnostik neuroendokriner Tumoren

Während der Nachweis von Tumorgewebe in Röntgenuntersuchungen auf der unterschiedlichen Absorption der Röntgenstrahlen im Vergleich zum umgebenden Gewebe beruht, ist das Prinzip des szintigraphischen Nachweises die spezifische Bindung des Radioisotopen-markierten Peptids an seinen Rezeptor. Die





(5) Signaltransduktion und zelluläre Effekte der einzelnen Somatostatin-Rezeptor-Subtypen.

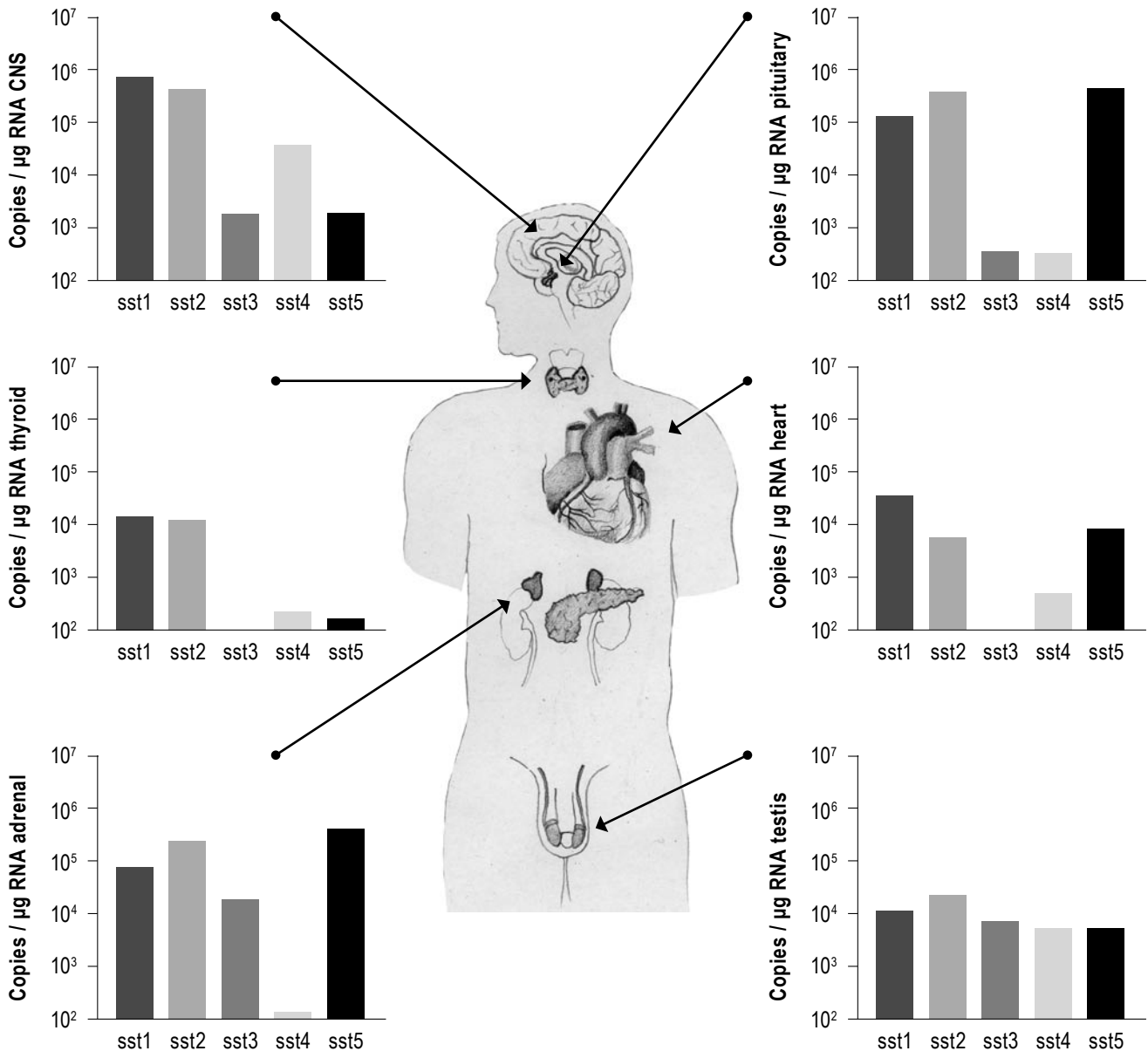
erhöhte Dichte an Somatostatin-Rezeptoren ermöglicht dabei die in vivo Visualisierung neuroendokriner Tumoren. Typischerweise werden  $^{111}\text{In}$ -markierte Somatostatin-Analoga verabreicht. Nach 24 und 48 Stunden wird eine Szintigraphie zur Detektion Somatostatin-Rezeptor positiver Tumoren angeschlossen, nachdem der Hintergrund an unspezifischer Anreicherung durch Ausscheidung über die Nieren minimiert ist.

Vorteile dieser Technik sind die hohe Sensitivität und Spezifität sowie die einfache Möglichkeit einer Ganzkörperdiagnostik, Nachteil die relativ ungenaue Zuordnung zu Gewebestrukturen. Krenning und Mitarbeiter konnten an über 1000 Patienten zeigen, dass neuroendokrine Tumoren mit hoher Präzision nachgewiesen werden können<sup>32</sup>. Die Technik ist damit

als primäres Nachweisverfahren anderen diagnostischen Methoden wie Ultraschall, Computertomographie und Kernspintomographie zum Nachweis neuroendokriner Tumoren überlegen. Neuerdings wurde die Technik zum Somatostatin-Rezeptor-PET unter Nutzung von  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC weiterentwickelt (Abb. 7). Diese Technik ist bisher nur in sehr wenigen Zentren verfügbar, ermöglicht aber auf Grund der hohen Empfindlichkeit und des extrem hohen Tumorkontrasts wahrscheinlich eine deutlich bessere Darstellung des Tumors. Der Nachteil der fehlenden anatomischen Information kann durch die Kombination von PET und CT (Computertomographie) in einer Untersuchung umgangen werden, wie sie in Form des DOTATOC-PET-CT an unserem Zentrum seit kurzer Zeit zur Verfügung steht.

### Medikamentöse Therapie neuroendokriner Tumoren mit Somatostatin-Analoga

Bei der Behandlung der Akromegalie erlauben Somatostatin-Analoga sowohl eine Hemmung der Hormonsekretion als auch eine Reduktion des Tumolvolumens. Ein Teil der Patienten ist jedoch relativ resistent gegenüber dieser Behandlung, möglicherweise bedingt durch eine zu geringe Menge von Rezeptor-Subtyp 2 in diesen Tumoren. Eine Normalisierung der IGF-1-Spiegel als Marker der Aktivität der Akromegalie wird bei 66 Prozent der Patienten berichtet bei gleichzeitiger Besserung der klinischen Symptome<sup>33</sup>. Als häufigste Nebenwirkungen werden von bis zur Hälfte der Patienten Durchfälle, Bauchschmerzen und Übelkeit berichtet, persistierend jedoch bei weniger als zehn



(6) Expression der Somatostatin-Rezeptor-Subtypen in einzelnen Organen.

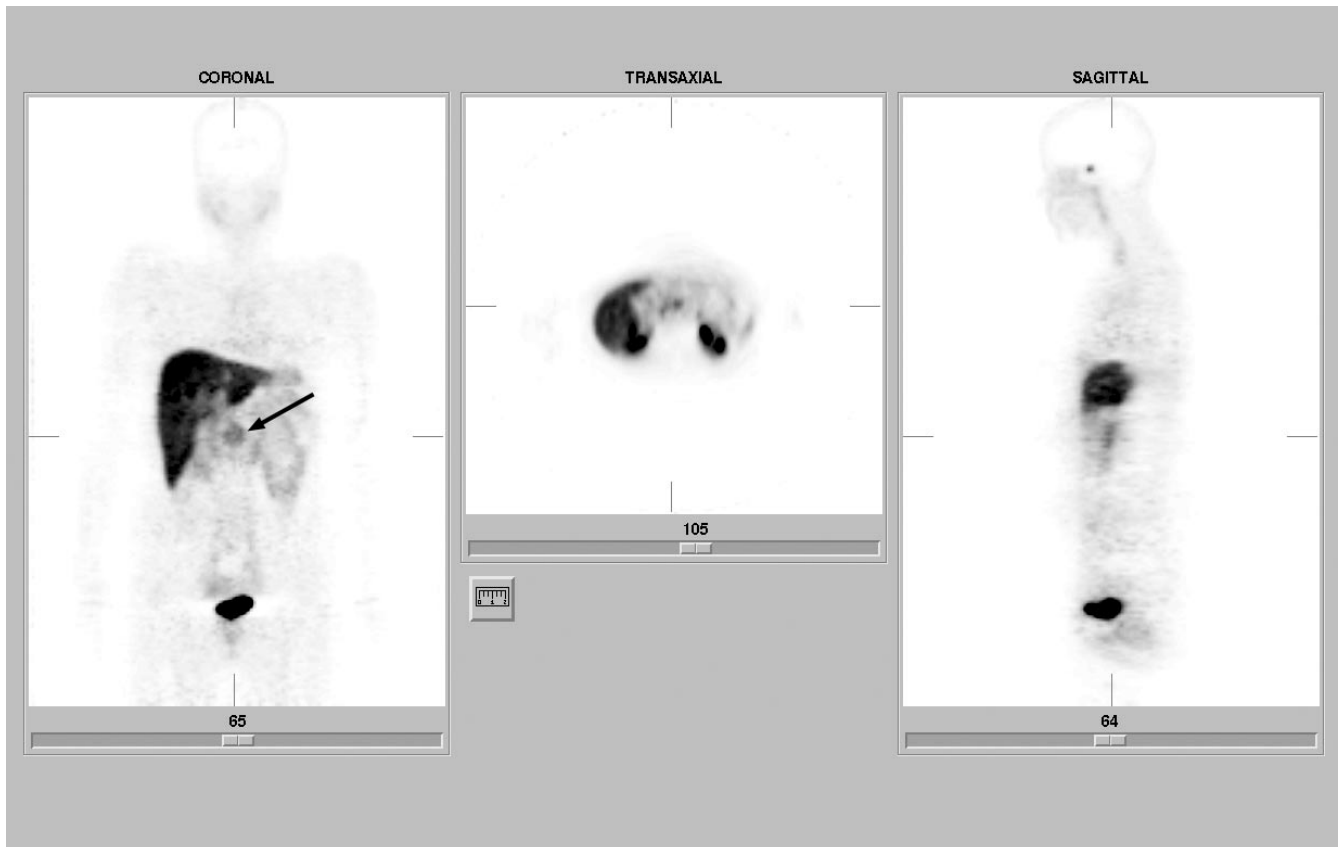
Prozent. Gallensteine werden bei 15 Prozent der Patienten beobachtet, wobei klinisch relevante Beschwerden selten sind. Somatostatin-Analoga werden entsprechend ihrer Zulassung vorwiegend als sekundäre Therapie bei unzureichendem Erfolg einer Operation eingesetzt. Überzeugende Daten mit Nachweis einer verbesserten Erfolgsrate der operativen Therapie nach einer drei- bis sechsmonatigen präoperativen Vorbehandlung stehen aus. Kontrovers diskutiert wird auch eine primär medikamentöse Therapie. Nicht

kontrollierte Studien berichten über eine der Operation vergleichbare Erfolgsrate. Bei Patienten mit Kontraindikationen für eine Operation stellt die primär medikamentöse Therapie mit Somatostatin-Analoga eine Alternative dar.

Das seltene TSH-om kann ergänzend zur operativen Therapie ebenfalls medikamentös mit Somatostatin-Analoga behandelt werden. Häufig sind diese Tumoren auf Grund ihres invasiven Wachstums nicht komplett resezierbar. In einer Literaturanalyse wurde für

Octreotid subkutan eine Normalisierung des TSH bei 79 Prozent, eine langfristige Normalisierung der peripheren Schilddrüsenhormone bei 95 Prozent und eine Tumorverkleinerung bei 52 Prozent der Patienten gefunden<sup>34</sup>.

Bei der Therapie neuroendokriner Tumoren des Gastrointestinaltrakts erlauben Somatostatin-Analoga insbesondere eine Besserung der hormonell bedingten Symptome. So ist für das Karzinoid in einer Vielzahl von Studien eine Verbesserung oder Normalisierung der Flush-



(7) Detektion eines neuroendokrinen Tumors mittels  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET (weiterhin physiologische Anreicherung von Leber, Nieren und Blase dargestellt).

Quelle: Bilder freundlicherweise von Herrn Prof. Dr. Bockisch, Klinik für Nuklearmedizin, zur Verfügung gestellt

Symptomatik sowie der Durchfälle unter der Behandlung mit Somatostatin-Analoga gezeigt worden<sup>35</sup>. Bei diesem Krankheitsbild stellen Somatostatin-Analoga außerdem eine unverzichtbare Möglichkeit der Behandlung oder Prävention von Karzinoid-Krisen und Bronchospasmen dar. Gastrinoma werden effektiver mit Protonenpumpen-Inhibitoren behandelt. Auch für das Insulinom bestehen andere Behandlungsoptionen, zumal nur etwa die Hälfte der Tumoren den Somatostatin-Rezeptor Subtyp 2 exprimiert. Im Einzelfall können schwere Unterzuckerungen insbesondere bei bösartigen Tumoren gut auf die Behandlung ansprechen. Für Patienten mit VIPoma, Glukagonoma und GRFoma stellen Somatostatin-Analoga meist die einzige Möglichkeit einer Therapie der belastenden Symptome dar. Die Effektivität hängt

von der Expression funktionell aktiver Somatostatin-Rezeptoren durch den Tumor ab. Dies kann bedingt durch eine Octreotid-Szintigraphie überprüft werden.

Ein experimentell nachgewiesener wachstumshemmender Effekt wird in klinischen Studien sehr unterschiedlich beurteilt. Die Beurteilung einer Hemmung des Tumorwachstums ist auf Grund der Seltenheit der Tumoren und des sehr heterogenen Verlaufs schwierig. Eine genaue Charakterisierung der Wachstumsgeschwindigkeit im Vergleich vor und nach Therapie wird nur in wenigen Studien versucht. Neuere Studien deuten auf eine Stabilisierung der Tumorgroße bei 36 bis 70 Prozent der behandelten Patienten hin, meist jedoch nur für einen begrenzten Zeitraum zwischen zwei und 60 Monaten. Eine Tumorrückbildung stellte in diesen Unter-

suchungen eine Seltenheit dar<sup>36</sup>. Eine genauere Beurteilung wird erst im Rahmen kontrollierter, multizentrischer Studien möglich sein.

#### **Peptid-Rezeptor-Radionuklidtherapie neuroendokriner Tumoren mit Somatostatin-Analoga**

Auf Grund der geringen Ansprechraten neuroendokriner Tumoren des Gastrointestinaltrakts auf eine wachstumshemmende Therapie mit Somatostatin-Analoga oder eine Chemotherapie werden Anstrengungen unternommen, die hohe Dichte von Somatostatin-Rezeptoren auf diesen Tumoren auf andere Weise therapeutisch zu nutzen. Besonders interessant erscheinen Untersuchungen zur Nutzung Radionuklid-gekoppelter Somatostatin-Analoga.  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TOC beinhaltet Octreotid, das an

das Radionuklid  $^{90}\text{Y}$ trium gekoppelt ist<sup>37</sup>. Durch Bindung des modifizierten Octreotid an seinen spezifischen Rezeptor wird der  $\beta$ -Strahler im Tumor konzentriert und dort lokal wirksam (Abb. 8).

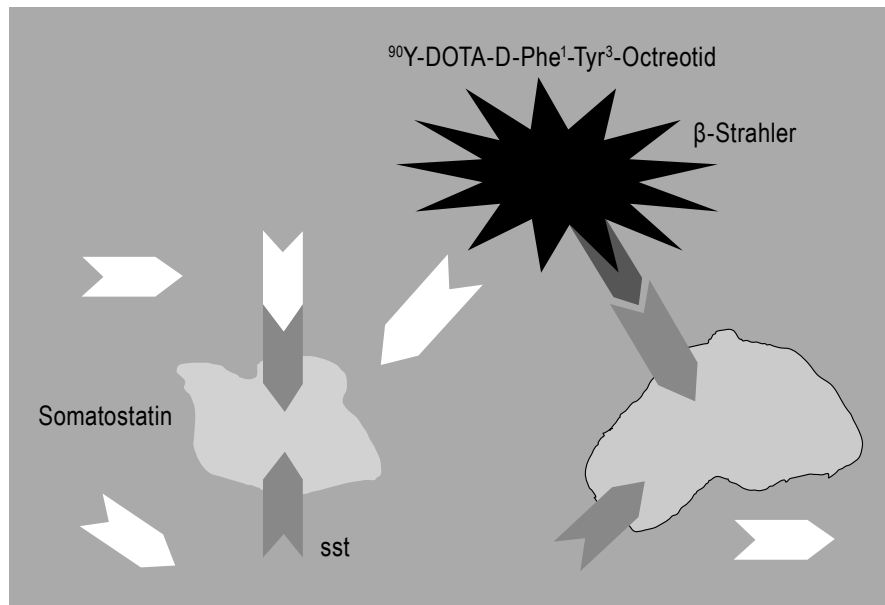
Die Substanz wird zurzeit in Studien in Zentren in Rotterdam und Basel untersucht. In einer kürzlich publizierten Studie wurde ein Stillstand des Tumorwachstums bei 69 Prozent von Patienten mit unterschiedlichen neuroendokrinen Tumoren und verschiedenen vorhergegangenen Therapieversuchen beobachtet, allerdings über einen relativ kurzen Beobachtungszeitraum von zwei bis zwölf Monaten<sup>38</sup>. Eine komplette Rückbildung fand sich bei fünf Prozent, eine partielle Rückbildung bei 18 Prozent und ein Fortschreiten bei acht Prozent der Patienten. Das Verfahren ist bisher in Deutschland nicht zugelassen. Weitere kontrollierte Studien müssen die Effektivität dieses Verfahrens nachweisen.

### Charakterisierung eines Multiliganden SOM230

Das in der klinischen Erprobung befindliche Somatostatin-Analog SOM230 besitzt ein erweitertes, mehr universelles Bindungsprofil<sup>39</sup>. Neben sst2 werden auch die Subtypen sst1, sst3 und sst5 aktiviert.

Die stärkere Bindung an sst3 ist von besonderem Interesse. Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass dieser Subtyp einen Untergang der aktivierten Zelle induzieren kann, während die übrigen Subtypen nur eine Verlangsamung des Zellwachstums vermitteln.

Im Tiermodell führt die Gabe von SOM230 zu einer Senkung der GH- und IGF1-Spiegel. Erste Untersuchungen an gesunden Probanden, die an unserem Zentrum durchgeführt wurden, konnten eine insgesamt gute Verträglichkeit nachweisen<sup>40,41</sup>. Nebenwirkungen beinhalteten vorwiegend Unregelmäßigkeiten des Stuhlgangs und Magen-Darm-Beschwerden, seltener



(8) Prinzip der Peptid-Rezeptor-Radionuklidtherapie.

Übelkeit und Kopfschmerzen. Ähnlich wie für Octreotid und Lanreotid waren diese Symptome meist nur anfänglich nachweisbar, mit Rückbildung unter anhaltender Medikation. Van der Hoek und Mitarbeiter führten eine erste Studie zur Untersuchung der Wachstumshormon-Hemmung bei Patienten mit Akromegalie durch<sup>42</sup>. Acht von zwölf behandelten Patienten sprachen in gleichem Maße auf die einmalige Gabe von Octreotid und SOM230 an, drei der Patienten jedoch nur auf die Gabe von SOM230. Einer der zwölf Patienten sprach allein auf Octreotid an. Länger dauernde Untersuchungen müssen klären, inwiefern die postulierten Vorteile von SOM230 in Bezug auf die Hemmung der Wachstumshormon-Spiegel und eine Verkleinerung des Hypophysentumors bei der Behandlung nachweisbar sind, und ob das breite Bindungspektrum von SOM230 zu unerwünschten Nebenwirkungen bei den behandelten Patienten führt.

In ersten multizentrischen Studien wird der therapeutische Nutzen von SOM230 bei Patienten mit Akromegalie und Morbus Cushing zurzeit geprüft. Als deutsches Studienzentrum konnten wir bereits meh-

rere Patienten in diese internationalen Studien einschließen. Langfristig sind entsprechend dem interessanten Bindungsprofil von SOM230 der mögliche Einsatz bei der Behandlung weiterer Tumorerkrankungen zu untersuchen, so bei Hypophysenadenomen anderer Ätiologie und bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen.

### Fazit

Unter dem Begriff der neuroendokrinen Tumoren wird eine heterogene Gruppe von benignen und malignen Tumoren zusammengefasst, die auf einen ähnlichen Zellursprung zurückzuführen sind. Klinisch relevant werden sie insbesondere durch die unterschiedlichen auf eine autonome Hormonproduktion zurückzuführenden Symptome. Auf Grund ihrer relativen Seltenheit sollten sie in entsprechend spezialisierten Zentren behandelt werden. Somatostatin-Analoga stellen eine faszinierende Möglichkeit dar, diese Tumoren erfolgreich und relativ nebenwirkungsarm zu behandeln. Sie sind zugelassen zur Therapie der Akromegalie und neuroendokriner Tumoren des Gastrointestinaltrakts.

Bei beiden Erkrankungen können effektiv die belastenden Symptome der vermehrten Hormonsekretion behandelt werden. Die Erwartungen in eine Hemmung des Tumorwachstums haben sich bisher jedoch nicht erfüllt. Neue Analoga mit verbesserter Bindung an weitere Somatostatin-Rezeptor-Subtypen werden das therapeutische Spektrum erweitern. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang die Induktion des Zelluntergangs, die durch Bindung an den Subtyp 3 im experimentellen System induziert werden konnte. Ein anderes Prinzip verfolgt die Nutzung Radionuklid-gekoppelte Analoga zur Zerstörung des Tumors. Hier stehen die Ergebnisse kontrollierter Studien über längere Beobachtungszeiträume aber noch aus.

### Summary

Neuroendocrine cells are present in endocrine organs like adenohypophysis or adrenal medulla, in microscopic clusters like pancreatic islets, or dispersed with other types of epithelial cells in various tissues, such as lung, gastrointestinal tract, or thyroid. These cells are histochemically detected on the basis of general neuroendocrine characteristics and the presence of specific peptide hormones. Tumors arising from neuroendocrine cells represent a heterogenous group that requires specific diagnostic and therapeutic procedures. Importantly, the peptide hormones secreted by the tumor may cause specific symptoms that allow early detection by the experienced endocrinologist. Most neuroendocrine tumors express receptors for somatostatin which was originally isolated as a hormone with growth hormone releasing inhibiting potential. The molecular cloning of five receptor subtypes for somatostatin has expanded our knowledge on the various actions of this peptide. Somatostatin analogues are very effective in the treatment of symptoms related to neuroen-

docrine tumors. New analogues like the multi-ligand SOM230 are currently studied in phase 2 studies as a potentially more effective alternative. The high expression of somatostatin receptors is used to localize neuroendocrine tumors by receptor scintigraphy with radio-labeled somatostatin analogues. Tumor-targeted radioactive treatment based on Somatostatin analogues is currently evaluated as a new treatment option.

### Anmerkungen/Literatur

- 1) Petersenn, S.: Erkrankungen von Hypothalamus und Hypophyse, in Paumgartner, G., Steinbeck, G. (Hg.): Therapie innerer Krankheiten. Springer, Berlin 2003, 895-910
- 2) Schopohl, J., Petersenn, S.: Hypothalamus und Hypophyse, in Schölmerich, J. (Hg.): Medizinische Therapie in Klinik und Praxis. Springer, Berlin 2003, 575-593
- 3) Schulte, H.M., Becker, H., Brabant, G., Petersenn, S.: Erkrankungen des Hypothalamus-Hypophysen-Systems, in Gerok, W., Huber, C., Meinertz, T., Zeidler, H. (Hg.): Die Innere Medizin, Schattauer, Stuttgart 2000, 935-962
- 4) Petersenn, S., Mann, K.: Klinik der Akromegalie, in Quabbe, H.J. (Hg.): Interdisziplinäres Vorgehen bei Akromegalie und Gigantismus. UNI-MED, Bremen 2003, 34-49
- 5) Schulte, H.M., Petersenn, S.: 1996 Cushing's disease: clinical findings and endocrinology, in Landoldt, A.M., Vance, M.L., Reilly, P.L. (Hg.): Pituitary Adenomas. Churchill Livingstone, New York 1996, 101-110
- 6) Ludecke, D.K.: [Management of patients with non-functioning pituitary adenomas. Summary of results of an expert conference of the Hypophysis Work Group of the German Society of Endocrinology, Friedewald, 15-17 February 2002]. Med Klin (Munich) 2003/98, 616-27
- 7) Petersenn, S., Jung, R., Beil, F.U.: Diagnosis of growth hormone deficiency in adults by testing with GHRP-6 alone or in combination with GHRH: comparison with the insulin tolerance test, in Eur J Endocrinol 2002/146, 667-72
- 8) Schmidt, I.L., Lahner, H., Mann, K., Petersenn, S.: Diagnosis of adrenal insufficiency: Evaluation of the corticotropin-releasing hormone test and Basal serum cortisol in comparison to the insulin tolerance test in patients with hypothalamic-pituitary-adrenal disease, in J Clin Endocrinol Metab 2003/88, 4193-8
- 9) Molitch, M.E.: Medical management of prolactin-secreting pituitary adenomas, in Pituitary 2000/5, 55-65
- 10) Petersenn, S., Heyens, M., Ludecke, D.K., Beil, F.U., Schulte, H.M.: Absence of somatostatin receptor type 2 A mutations and gip oncogene in pituitary somatotroph adenomas, in Clin Endocrinol (Oxf) 2000/52, 35-42
- 11) Petersenn, S., Maaser, C., Schulte, H.M.: Transcriptional activation of the human growth hormone gene by ras oncogene, in Mol Cell Endocrinol 1997/129, 47-54
- 12) Lebouilleux, S., Baudin, E., Travagli, J.P., Schlumberger, M.: Medullary thyroid carcinoma, in Clin Endocrinol (Oxf) 2004/61, 299-310
- 13) Mann, K.: [Diagnosis and therapy of differentiated thyroid gland carcinomas], in Internist (Berl) 2002 /43, 174-85
- 14) Grauer, A., Raue, F., Ziegler, R.: Clinical usefulness of a new chemiluminescent two-site immunoassay for human calcitonin, in Exp Clin Endocrinol Diabetes 1998/106, 353-9
- 15) Karges, W., Dralle, H., Raue, F., Mann, K., Reiners, C., Grussendorf, M., Hufner, M., Niederle, B., Brabant, G.: Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter: German evidence-based consensus recommendation, in Exp Clin Endocrinol Diabetes 2004/112, 52-8
- 16) Saller, B., Moeller, L., Gorges, R., Janssen, O.E., Mann, K.: Role of conventional ultrasound and color Doppler sonography in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma, in Exp Clin Endocrinol Diabetes 2002/110, 403-7
- 17) Saller, B., Feldmann, G., Haupt, K., Broecker, M., Janssen, O.E., Roggendorf, M., Mann, K., Lu, M.: RT-PCR-based detection of circulating calcitonin-producing cells in patients with advanced medullary thyroid cancer, in J Clin Endocrinol Metab 2002/87, 292-6
- 18) Haupt, K., Siegel, F., Lu, M., Yang, D., Hilken, G., Mann, K., Roggendorf, M., Saller, B.: Induction of a cellular and humoral immune response against preprocalcitonin by genetic i: a potential new treatment for medullary thyroid carcinoma, in Endocrinology 2001/142, 1017-23
- 19) Unger, N., Pitt, C., Lopez Schmidt, I., Walz, M.K., Philipp, T., Mann, K., Petersenn, S.: Diagnostic value of various biochemical parameters for the diagnosis of pheochromocytoma, in Exp Clin Endocrinol Diabetes 2004/112, v042
- 20) Petersenn, S., Schulte, H.M.: Nebennierenrinde. In: Meng W, Ziegler R (eds) Endokrinologie: Grundlagen- Klinik- Praxis. Gustav Fischer, Jena 1997, 274-320
- 21) Unger, N., Lopez-Schmidt, I., Pitt, C., Walz, M.K., Philipp, T., Mann, K., Petersenn, S.: Comparison of active renin concentration and plasma renin activity for the diagnosis of primary hyperaldosteronism in patients with an adrenal mass, in Eur J Endocrinol 2004/150, 517-23
- 22) Walz, M.K., Peitgen, K., Diesing, D., Petersenn, S., Janssen, O.E., Philipp, T., Metz, K.A., Mann, K., Schmid, K.W., Neumann, H.P.: Partial versus total adrenalectomy by the posterior retroperitoneoscopic

- approach: early and long-term results of 325 consecutive procedures in primary adrenal neoplasias, in *World J Surg* 2004/28, 1323-9
- 23) Arnold, R., Badihian, T., Krusche, S., Brabant, G.: Neuroendokrine Tumoren. Klinik, biochemische Diagnostik und natürlicher Verlauf, in *Der Onkologe* 2004/10, 560-569
- 24) Hoppner, W.: Clinical impact of molecular diagnostics in endocrinology. Polymorphisms, mutations and DNA technologies, in *Horm Res* 2002/58 Suppl 3, 7-15
- 25) Lamberts, S.W., de Herder, W.W., Hofland, L.J.: Somatostatin analogs in the diagnosis and treatment of cancer, in *Trends Endocrinol Metab* 2002/13, 451-7
- 26) Patel, Y.C.: Somatostatin and its receptor family, in *Front Neuroendocrinol* 1999/20, 157-98
- 27) Petersenn, S.: Somatostatin receptor subtypes and specificity of action, in: Melmed S. (ed): *Hormone action: Basic and clinical aspects*, BioScientifica, Bristol 2000, 43-61
- 28) Redmann, A., Ueberberg, B., Unger, N., Broecker-Preuss, M., Wiedemayer, H., Stolke, D., Lüdecke, D.K., Mann, K., Petersenn, S.: Comparative analysis of somatostatin receptor subtype 1-5 mRNA levels in pituitary adenomas, 11<sup>th</sup> Meeting of the European Neuroendocrine Association, Sorrento, Italy, 2004, P10.209
- 29) Petersenn, S., Rasch, A.C., Bohnke, C., Schulte, H.M.: Identification of an upstream pituitary-active promoter of human somatostatin receptor subtype 5, in *Endocrinology* 2002/143, 2626-34
- 30) Petersenn, S., Rasch, A.C., Presch, S., Beil, F.U., Schulte, H.M.: Genomic structure and transcriptional regulation of the human somatostatin receptor type 2, in *Mol Cell Endocrinol* 1999/157, 75-85
- 31) Petersenn, S., Rasch, A.C., Presch, S., Beil, F.U., Schulte, H.M.: Characterization of the human somatostatin receptor type 4 promoter, in *Mol Cell Endocrinol* 2002/188, 75-83
- 32) Krenning, E.P., Kwekkeboom, D.J., Bakker, W.H., Breeman, W.A., Kooij, P.P., Oei, H.Y., van Hagen, M., Postema, P.T., de Jong, M., Reubi, J.C., et al.: Somatostatin receptor scintigraphy with [<sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe1]- and [<sup>123</sup>I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients, in *Eur J Nucl Med* 1993/20, 716-31
- 33) Freda, P.U.: Somatostatin analogs in acromegaly, in *J Clin Endocrinol Metab* 2002/87, 3013-8
- 34) Beck-Peccoz, P., Brucker-Davis, F., Persani, L., Smallridge, R.C., Weintraub, B.D.: Thyrotropin-secreting pituitary tumors, in *Endocr Rev* 1996/17, 610-38
- 35) Arnold, R., Simon, B., Wied, M.: Treatment of neuroendocrine GEP tumours with somatostatin analogues: a review, in *Digestion* 62 Suppl 2000/1, 84-91
- 36) ebenda
- 37) Kwekkeboom, D., Krenning, E.P., de Jong, M.: Peptide receptor imaging and therapy, in *J Nucl Med* 2000/41, 1704-13
- 38) Waldherr, C., Pless, M., Maecke, H.R., Schumacher, T., Crazzolara, A., Nitzsche, E.U., Haldemann, A., Mueller-Brand, J.: Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq (90)Y-DOTATOC, in *J Nucl Med* 2002/43, 610-6
- 39) Weckbecker, G., Briner, U., Lewis, I., Bruns, C.: SOM230: a new somatostatin peptidomimetic with potent inhibitory effects on the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis in rats, primates, and dogs, in *Endocrinology* 2002/143, 4123-30
- 40) Petersenn, S., Rothermel, J., Unger, N., Glusman, J., Poon, K.W., Hosius, C., Mann, K., Tran, L.-L.: SOM230, a novel ligand for multiple somatostatin receptor subtypes, is well tolerated when given by continuous subcutaneous infusion, International Congress of Endocrinology, Lisbon 2004, P239
- 41) Petersenn, S., Rothermel, J., Unger, N., Poon, K.W., Hosius, C., Mann, K., Tran, L.-L.: Single, high-dose, subcutaneous injections of the novel somatostatin analog SOM230 are well tolerated. International Congress of Endocrinology, Lisbon 2004, p P242
- 42) van der Hoek, J., de Herder, W.W., Feelers, R.A., van der Lely, A.J., Uitterlinden, P., Boerlin, V., Bruns, C., Poon, K.W., Lewis, I., Weckbecker, G., Krahnke, T., Hofland, L.J., Lamberts, S.W.: A single-dose comparison of the acute effects between the new somatostatin analog SOM230 and octreotide in acromegalic patients, in *J Clin Endocrinol Metab* 2004/89, 638-45

### Der Autor

Stephan Petersenn, 1965 in Lübeck geboren, studierte Humanmedizin an der Universität Kiel (1984-1987, 1988-1990) und an der Universität Wien (1987-1988). Seine Dissertation verfasste er über das Thema „Untersuchungen zur Pharmakokinetik des Isosorbid-5-Mononitrats an Patienten mit unterschiedlichen hämodynamischen Kreislauftsituationen und gesunden Probanden“ von 1988 bis 1990 an der Universitätsklinik Kiel. Als Arzt im Praktikum war Petersenn am Zentrum Konservative Medizin I (Direktor: Prof. Dr. F.U. Föltsch) an der Christian-Albrechts-Universität Kiel tätig. Von 1992 bis 1994 war er DFG-Stipendiat an der Abteilung für Endokrinologie (Direktor: Prof. S. Melmed) im Cedars-Sinai Medical Center, University of California, Los Angeles, USA. Es folgte eine Zeit (1994-2001) als Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Medizinischen Kern- und Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. H. Greten), Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg; gleichzeitig war er Leiter der Arbeitsgruppe Neuroendokrinologie, IHF Institut für Hormon- und Fortpflanzungsforschung an der Universität Hamburg (Direktor: Prof. Dr. H.M. Schulte). Im Januar 1999 wurde er Facharzt für Innere Medizin, Dezember gleichen Jahres Diabetologe der DDG. Die Zusatzbezeichnung Endokrinologie erhielt er im Jahr 2000. Seit April 2001 ist Petersenn Oberarzt, Klinik für Endokrinologie (Direktor: Prof. Dr. K. Mann), Zentrum für Innere Medizin, am Universitätsklinikum Essen. Im Januar 2003 habilitierte Stephan Petersenn über das Thema „Regulation von Wachstumshormon durch hypophysäre Zellrezeptoren: genomische Struktur, transkriptionelle Kontrolle und pathophysiologische Bedeutung“.