

MMW

Münchener Medizinische Wochenschrift

1992 134. Jahrgang, 1. Halbjahr
Heft 1/2 bis 26, Seite 1-438

Herausgeber-Kollegium

K. Betke, München · H. Blömer, München · Th. Brandt, München · O. Braun-Falco, München · E. Buchborn, München · Th. Bücher, München · A. Butenandt, München · F. Deinhardt, München † · H. Dobbeltstein, Tutzing · M. Eder, München · H. Eyer, München · W. Forth, München · H. Goerke, München · G. Heberer, München · W. Ch. Hecker, München · H. Hepp, München · H. Hippus, München · P. H. Hofschneider, München · F. Holle, München · E. Kastenbauer, München · M. Knedel, München · E. Kraft, München · W. Lenz, Münster · J. Lissner, München · O.-E. Lund, München · H. H. Naumann, München · G. Nissen, Würzburg · H. W. Pabst, München · G. Paumgartner, München · K. Peter, München · E. F. Pfeiffer, Ulm · E. Reben-tisch, München · G. Riecker, München · G. Riethmüller, München · E. Schmiedt, München · A. Schrader, München · A. Schretzenmayr, Augsburg · L. Schweiberer, München · E. Senn, München · W. Spann, München · H. Spiess, München · O. Stochdorph, München · K. Thureau, München · K. K. Überla, München · W. Wilmanns, München · A. N. Witt, München · J. Zander, München · N. Zöllner, München.

Schriftleitung

Prof. Dr. med. Heinrich Holzgreve

Chefredaktion

Dr. med. Jochen Aumiller

Stellvertretende Chefredakteurin

Dr. med. Brigitte Müller-Moreano

Redaktion

Dr. med. Martin Gempel, Dr. rer. nat. Elisabeth Renatus, Volker Schuck, M. A., Dr. med. vet. Felicitas Sieber, Dr. med. Kirsten Westphal, Margot Gmeinwieser, Christine Heckel, Angelika Reißmann

MMV Medizin Verlag München

Aktuelle Medizin

Medienschau 4

Preisverleihungen '92 9

Aus internationalen FachzeitschriftenMorbus Hodgkin: Auf das
Cholesterin achten! 12Kontroll-Empfehlungen für die
diabetische Retinopathie 12Ruhe oder Aktivität bei
Arthrose? 12Sonographisches Screening auf
Hüftgelenksdysplasie: Lohnt
sich der Aufwand? 14Hämodilution beim Apoplex –
nicht nur „ut aliquid fiat“ 14

Bilanz '92

F. A. Spengel
**Fortschritte medikamentöser
Therapie in der Angiologie** 411/17

H. Mehnert
**Fortschritte medikamentöser
Therapie in der Diabetologie** 413/21

R. Gärtner, P. C. Scriba
**Fortschritte medikamentöser
endokrino-logischer Therapie** 415/25

S. Müller-Lissner
**Fortschritte medikamentöser
Therapie in der Gastro-
enterologie** 418/30

F.-D. Goebel
**Fortschritte medikamentöser
Therapie der HIV-Infektion** 420/34

E. Erdmann
**Fortschritte medikamentöser
Therapie in der Kardiologie**
Von der Stufen- zur Kombina-
tionsbehandlung der chroni-
schen Herzinsuffizienz 423/39

F. Lauster, E. Held
**Fortschritte medikamentöser
 Therapie in der Nephrologie** 425/43

M. Schattenkirchner, K. Krüger
**Fortschritte medikamentöser
 Therapie in der Rheumatologie** 427/47

V. Klauß, A. Mutsch, S. Thureau
**Fortschritte medikamentöser
 Therapie in der Augenheilkunde** 430/50

P. Kaudewitz
**Fortschritte medikamentöser
 Therapie in der Dermatologie** 433/57

Seminar

Sexualmedizin,
 Folge 3
 W. Eicher
Problematik des Schwangerschaftsabbruchs 435/61

Praxismagazin

Urteile und Paragraphen
 Ethische und rechtliche Verpflichtung des Arztes: Ausreichende Aufklärung 69

Pharma-Informationen 72

Mitteilungen 74

Impressum 74

Vorschau 75

Explorator
 Flaggenschutz 74

Insel
 Satire und Karikatur – Wahrheit im Narrengewand: Das Salz in der Suppe der Alltäglichkeit 76

Fortschritte medikamentöser endokrinologischer Therapie

R. Gärtner, P. C. Scriba

Schilddrüse. Die *endemische Jodmangelstruma* wurde bis vor einigen Jahren nach den Empfehlungen der „Sektion Schilddrüse“ der „Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie“ ein bis zwei Jahre lang mit einem L-Thyroxin-Präparat in einer TSH-suppressiven Dosis behandelt; danach wurde zur Prophylaxe eine Jodid-Substitution mit 100 µg/Tag durchgeführt [17]. In den letzten Jahren hat sich mit Hilfe der sonographischen Volumenbestimmung und aufgrund kontrollierter klinischer Studien gezeigt, daß eine alleinige Jodid-Substitution einen ebenso guten Therapieerfolg zeigt wie die TSH-suppressive Therapie. Der Vorteil der Jodid-Therapie liegt aber darin, daß nach Absetzen der Behandlung das Schilddrüsenvolumen – im Gegensatz zur TSH-suppressiven Therapie mit Schilddrüsenhormon – über einen längeren Zeitraum kleiner bleibt [7, 8]. Tierexperimentelle Untersuchungen sowie neuere pathophysiologische Überlegungen belegen, daß die TSH-suppressive Therapie nur die Hypertrophie der Schilddrüsenzelle beseitigt, nicht aber die Hyperplasie und vor allem auch nicht den intrathyreoidalen Jodmangel [3, 18].

Das durchschnittliche Joddefizit in Deutschland liegt bei etwa 100–150 µg/Tag; dies kann durch die Verwendung von jodiertem Speisesalz im Haushalt allein nicht ausgeglichen werden. Daraus resultiert die Therapieempfehlung, bei Jugendlichen mit diffus vergrößerten Schilddrüsen durch eine Jodid-Substitution mit 100–200 µg Jodid pro Tag den Jodmangel zu beseitigen [10]. Diese Jodid-Substitution sollte über mehrere Jahre durchgeführt werden, solange keine allgemeine Jodprophylaxe in Deutschland, z.B. durch Verwendung von jodiertem Salz für die Nahrungsmittelherstellung und Gemeinschaftsverpflegung, eingeführt ist.

Bei älteren Patienten (über 40 Jahren) kann wahrscheinlich durch keine medikamentöse Therapie die Struma völlig zurückgebildet werden; die Verhinderung eines weiteren Strumawachstums durch den Ausgleich des Jodmangels mit 100–200 µg Jodid pro Tag gilt dabei bereits als Therapieerfolg [10]. Die endemische Struma ohne Nachweis von Autonomien oder Autoantikörpern sollte also nur noch mit Jodid behandelt werden; die TSH-suppressive Therapie mit Schilddrüsenhormon bringt keinen Vorteil gegenüber der Behandlung mit Jodid allein. Inwieweit eine anfänglich höher dosierte (500 µg/Tag) Jodid-Substitution einen therapeutischen Vorteil gegenüber einer Substitution mit 200 µg/Tag erbringt, ist bisher in keiner Studie belegt.

Strumen mit Nachweis von kalten Knoten, die zytologisch nicht malignitätsverdächtig sind, können ebenfalls mit Jodid behandelt werden. Die Knoten werden allerdings weder unter TSH-Suppression noch unter Jodid kleiner. Auch hier gilt es lediglich eine weitere Knotenbildung bzw. Zunahme der Strumagröße zu verhindern. Dies gilt vor allem für kleine Knoten, die zu keiner mechanischen Behinderung führen. Größere Knoten und selbstverständlich solche, die eine Wachstumstendenz zeigen oder zytologisch verdächtig sind, müssen operativ entfernt werden [10].

Zur *Strumaprophylaxe nach Strumaresektion* mit noch ausreichend funktionstüchtigem Restgewebe ist ebenfalls eine ausreichende Jodid-Substitution einer TSH-suppressiven Therapie mit Schilddrüsenhormon vorzuziehen. Nur bei sehr kleinem Restgewebe mit unzureichender Schilddrüsenhormonsynthese ist eine Kombinationstherapie indiziert. Eine Schilddrüsenhormonsubstitution mit Jodid sollte nur noch bei nachgewiesenen Hypo-

thyreosen nach Strumaresektion durchgeführt werden. – In der Schwangerschaft wird unabhängig vom Vorhandensein einer Struma der Mutter empfohlen, eine Jodidzufuhr von mindestens 200 µg/Tag zu garantieren, um den Jodmangel bei Mutter und Fötus auszugleichen [10].

Immunogene Hyperthyreosen werden nach wie vor primär medikamentös (Carbimazol, Methimazol oder Propylthiouracil) behandelt. Da es aber bei ca. 80% der Patienten innerhalb von fünf Jahren wieder zu Rezidiven kommt, ist man vor allem in den USA dazu übergegangen, auch bei jüngeren Patienten eine Therapie mit Radiojod durchzuführen. Bei schweren Fällen und vor allem bei Rezidivhyperthyreosen wird die ablative Therapie mit Radiojod empfohlen [14]. Es hat sich in einer großen retrospektiven Studie zeigen lassen, daß eine Radiojodtherapie kein erhöhtes Karzinomrisiko mit sich bringt, weder für die Schilddrüse selbst noch für andere Organe [9]. Alternativ kommt eine im Vergleich zu früher großzügigere, d. h. nahezu vollständige Thyreoidektomie in Frage. Inwieweit die Entstehung bzw. der Verlauf einer endokrinen Orbitopathie hierbei günstig beeinflußt werden kann, wird diskutiert, muß aber in kontrollierten Studien noch belegt werden.

Endokrine Orbitopathie. Hier handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung mit einer hohen Assoziation zur immunogenen Hyperthyreose. Nach neueren Erkenntnissen sind bei der endokrinen Orbitopathie die Fibroblasten des Retrobulbärraumes das Zielorgan des Autoimmunprozesses. Bei länger bestehender Erkrankung kommt es zu einer Fibroblastenproliferation sowohl in den Augenmuskeln als auch im retrobulbären Fettgewebe. Es muß versucht werden, die resultierende Fibrosierung durch eine möglichst frühzeitige immunsuppressive Thera-

Priv.-Doz. Dr. med. R. Gärtner, Prof. Dr. med. P. C. Scriba, Medizinische Klinik, Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität, Ziemssenstr. 1, 8000 München 2.

pie oder lokale Bestrahlung zu verhindern. Als primäres Therapieziel gilt nach wie vor die Normalisierung der Schilddrüsenfunktion, da sowohl bei Hyperthyreose als auch bei antithyreoidaler Übertherapie und daraus resultierender Hypothyreose die endokrine Orbitopathie sich erfahrungsgemäß verschlechtert. Als immunsuppressive Therapie wurden vor allem Glukokortikoide in einer die Cushing-Schwelle überschreitenden Dosis empfohlen. In einer kürzlich vorgestellten, randomisierten und doppelblind durchgeführten Studie einer holländischen Arbeitsgruppe (Publikation in Vorbereitung) hat sich aber eindeutig zeigen lassen, daß die seit langem übliche Retrobulbärbestrahlung (Herddosis: 16 Gy) einen ebenso guten Therapieerfolg zeigt wie die hochdosierte Glukokortikoid-Therapie. Somit kann man den Patienten die Nebenwirkungen der systemischen Glukokortikoid-Behandlung zunächst ersparen. Therapieveruche mit Cyclosporin A haben im Vergleich zur Steroidtherapie keinen entscheidenden Vorteil erbracht.

Bei Patienten, die entweder nach Therapie oder unbehandelt über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten eine ausgeprägte endokrine Orbitopathie mit stabiler Protrusio bulbi und Doppelbildern haben, ist eine operative Dekompressionsbehandlung bzw. Korrektur der äußeren Augenmuskeln indiziert. Eine vorherige Retrobulbärbestrahlung wird allerdings empfohlen, um ein mögliches Rezidiv zu vermeiden.

Hypophyse. *Somatostatin* wird in mindestens drei Organsystemen gebildet und wirkt dort inhibitorisch: a) in ZNS, Hypothalamus und Hypophyse, b) im Gastrointestinaltrakt und c) im exokrinen und endokrinen Pankreas. *Somatostatin* hemmt z. B. die Wachstumshormon- und Thyreotropinfreisetzung der Hypophyse. Es lag daher nahe, *Somatostatin* therapeutisch einzusetzen. Während früher jedoch nur *Somatostatin* für die Therapie zur Verfügung stand, dessen Halbwertszeit drei Minuten beträgt und das daher nur als Dauerinfusion gegeben werden konnte,

gibt es jetzt ein synthetisches Analogon (*Octreotid* = *Sandostatin*[®]) mit einer deutlich verlängerten Halbwertszeit und gesteigertem, günstigerem biologischen Wirkspektrum. Es hemmt z.B. die Wachstumshormonfreisetzung 45mal stärker, die Insulinfreisetzung aber nur 1,3mal stärker als *Somatostatin*. Die Ursache für diese unterschiedliche Wirkung ist unklar.

Sandostatin[®] kann subkutan verabreicht werden; 50 µg supprimieren die Wachstumshormonfreisetzung bei unbehandelten Patienten mit Akromegalie ca. acht Stunden lang [11]. Die Therapie mit *Sandostatin*[®] ist indiziert bei den ca. 30 bis 35% der Akromegalen mit nicht vollständig normalisierten Wachstumshormon-Spiegeln nach Operation und/oder Bestrahlung eines Wachstumshormon-produzierenden Hypophysenadenomes [13]. Bei etwa der Hälfte der mit *Sandostatin*[®] behandelten Patienten konnte auch eine Verkleinerung des Tumors computertomographisch nachgewiesen werden. Diese Tumerverkleinerung beruht wahrscheinlich auf einer Abnahme der Hypertrophie der Zellen unter *Sandostatin*[®]-Therapie und ist weniger ein zytotoxischer Effekt [11].

Die Bedeutung von *Sandostatin*[®] in der Therapie hormonproduzierender gastrointestinaler Tumoren (*Gastrinom*, *Insulinom*, *Vipom*) und vor allem Karzinoide der Lunge und des Gastrointestinaltraktes liegt in der Inhibition der Hormonsekretion, weniger in der Verhinderung des weiteren Tumorstadiums oder der Metastasierung. Die spezifischen Symptome wie *Diarrhoe*, *peptisches Ulkus*, *Hypokaliämie* oder *Hypoglykämie* werden deutlich gebessert. Die primäre Behandlung dieser Tumoren ist demnach nach wie vor die Operation; bei nicht angehenden Metastasen oder inoperablen Tumoren ist die Therapie mit *Sandostatin*[®] indiziert [11].

Die Therapie des Prolaktinoms mit der dopaminergen Substanz *Bromocriptin* ist seit mehr als zehn Jahren die Therapie der Wahl. Andere Dopamin-agonistische Substanzen wie *Lisurid*, *Tergurid*, α -Aminoergolin, *Pergolid*, *Cabergolin* oder neuerdings auch

CV 205-502 [1] stehen alternativ zur Verfügung. Diese Alternativpräparate haben entweder einen stärkeren oder einen länger anhaltenden Prolaktin-senkenden Effekt, die Nebenwirkungsrate ist allerdings im Vergleich zu *Bromocriptin* nicht geringer. Die Nebenwirkungen dieser Dopamin-agonistischen Substanzen sind vor allem *Hypotension*, *Übelkeit* und *Erbrechen*. Diese Nebenwirkungen veranlassen ca. 20% der Patienten, das Medikament abzusetzen. Manchmal ist es trotzdem hilfreich, einen alternativen Dopamin-agonisten einzusetzen. Für die Patienten, die die orale Applikation aber nicht tolerieren, steht ein parenteral applizierbares *Bromocriptin* (*Parlodel LAR*[®]) zur Verfügung. Die Wirkung einer intramuskulären Spritze hält etwa vier Wochen lang an; die Nebenwirkungsrate ist deutlich niedriger als bei der oralen Applikationsform [20].

In den letzten Jahren steht gentechnologisch hergestelltes humanes *Wachstumshormon* zur Verfügung. Die Indikation für den Einsatz von Wachstumshormon ist nicht nur für den hypophysären Minderwuchs gegeben, sondern wurde in klinischen Studien auch für den erworbenen Wachstumshormon-Mangel, z.B. nach Hypophysentumor-Operation untersucht. Dabei zeigte sich, daß vor allem das Verhältnis Muskelmasse zu Fettverteilung, der Wassergehalt der Muskulatur und das psychische Wohlbefinden positiv beeinflusst werden. Auch der Cholesterinspiegel wurde signifikant gesenkt [16]. In mehreren klinischen Studien wird zur Zeit diese Indikation für den Einsatz des Wachstumshormons überprüft.

Nebenniere. Das Imidazol-Derivat *Ketoconazol* wird vorwiegend als Antimykotikum eingesetzt. Es hat sich aber gezeigt, daß *Ketoconazol* auch die Steroidbildung in der Nebenniere hemmt. Es blockiert die mitochondrialen Cytochrom-P450-abhängigen Enzyme [12]. Sowohl bei Normalpersonen als auch bei Patienten mit Cushing-Syndrom kann durch *Ketoconazol* der Kortisol-Spiegel gesenkt werden. Beim Gesunden wird durch eine vermehrte

ACTH-Sekretion während einer antimykotischen Therapie mit Ketoconazol der Kortisol-Spiegel wieder normalisiert. Bei Patienten mit Cushing-Syndrom können über einige Wochen bis Monate die Kortisol-Spiegel gesenkt werden [2]. Es wird auch diskutiert, daß Ketoconazol die ACTH-Produktion bei einem Teil der Patienten durch eine direkte Wirkung an der Hypophyse hemmen kann. Ketoconazol kann daher bei Patienten vor Operation oder bei Patienten mit malignen Nebennierentumoren für kurze Zeit therapeutisch eingesetzt werden.

Zur Akuttherapie bei organischem Psychosyndrom infolge eines Hyperkortisolismus eignet sich auch *Etomidat*, das neben seiner anästhetischen, zentralen Wirkung spezifisch die für die Kortisolsynthese spezifischen Enzyme der Nebenniere blockiert. Diese Kortisol-senkende Wirkung verbietet bei Intensivpatienten die Langzeitseidierung mit Etomidat, kann aber unter strenger Überwachung in der Akuttherapie des Cushing-Syndroms gezielt eingesetzt werden [4].

Kalziumstoffwechsel/Osteoporose.

In prospektiven Studien hat sich gezeigt, daß das früher fast ausschließlich zur Therapie der Osteoporose verwendete *Fluorid* die Frakturrate nicht signifikant vermindern kann; die Zahl der Mikrofrakturen an den distalen Unterschenkelknochen nimmt sogar geringgradig zu. Daher ist die Verwendung von Fluorid in der Therapie der

Tabelle: Therapieschema „Primäre Osteoporose“.

Basistherapie	Kalzium 1000 mg/Tag Östrogen/Gestagen-Substitution (postmenopausale Osteoporose) unter gynäkologischer Kontrolle Physikalische Therapie
Zusatztherapie	Biphosphonate, z. B. Edithronat 400 mg für 14 Tage, 90 Tage Pause
oder	Calcitriol 0,25 µg/Tag
oder	humanes Kalzitinin 3 bis 5 × 100 IE s.c./Woche (vor allem bei akuter Schmerzsymptomatik)

Osteoporose umstritten [6, 15, 21].

Während keine gesicherten Daten für Vitamin D₃ selbst vorliegen, konnte eine signifikante Verminderung der Frakturrate unter *1,25-Hydroxy-Vitamin-D₃* in einer über drei Jahre laufenden Studie gezeigt werden [19]. Die Frakturrate konnte im Vergleich zur Kalziumsubstitution allein auf ein Drittel gesenkt werden.

Biphosphonate, wie z. B. das Edithronat, hemmen die Osteoklastenaktivität und wurden erfolgreich in der Therapie des Morbus Paget oder der malignen Hyperkalzämie eingesetzt. Es liegen mittlerweile mehrere Studien vor, die belegen, daß Edithronat, zyklisch verabreicht, auch in der Therapie der Osteoporose erfolgreich eingesetzt werden kann. In diesen Studien wurde Edithronat (400 mg/Tag) 14 Tage lang gegeben, dann 90 Tage lang nur

1 g Kalzium und 500 E Vitamin D₃ pro Tag, danach wieder 14 Tage lang Edithronat usw. über einen Zeitraum von zwei Jahren. Nicht nur der Knochenmineralsalzgehalt nahm signifikant zu, sondern auch die Frakturrate nahm signifikant ab. Die Biphosphonate sind für die Therapie der Osteoporose in Deutschland noch nicht zugelassen. Die Genehmigungsverfahren sind jedoch bereits eingeleitet. Dies würde also bedeuten, daß zur Therapie und Prophylaxe der Osteoporose nicht nur Östrogene und Kalzium zur Verfügung stehen [21], sondern neuerdings auch Biphosphonate und 1,25-Hydroxy-Vitamin-D₃ (Tabelle).

Seit kurzem ist auch rekombinantes humanes *Kalzitinin* für die Therapie der Osteoporose verfügbar; es existieren jedoch noch keine gesicherten Daten über den Rückgang der Frakturrate unter Kalzitinin-Therapie. Das früher ausschließlich zur Verfügung stehende Lachs-Kalzitinin führte häufig zu einem Wirkungsverlust nach wenigen Wochen, wahrscheinlich infolge von Antikörperbildung [5].

Zur Zeit ist eine mehrarmige kontrollierte Studie in Vorbereitung, die die verschiedenen Therapiekonzepte bei Osteoporose überprüfen wird. Die verschiedenen Konzepte sind vielversprechend; eine abschließende Therapieempfehlung kann aber erst nach Auswertung der Studie ausgesprochen werden.

Dokumentation: G1, G2 – E2 Endokrinologie – medikamentöse Therapie

Literatur

- Bue, Th. et al.: Effects of the dopamine agonist CV 205-512 in human prolactinomas resistant to bromocriptine. *J. clin. Endocrinol. Metab.* 74 (1992) 577–584.
- Eigelhardt, D. et al.: Ketoconazole inhibits cortisol secretion of an adrenal adenoma in vivo and in vitro. *Klin. Wschr.* 61 (1983) 373–378.
- Gärtner, R.: Pathophysiologie und Definition des Krankheitsbildes. In: J. Köbberling, C. R. Pickardt (Hrsg.): *Struma*; S. 7–13. Springer, Berlin–Heidelberg–New York–London–Paris–Tokyo, Hong Kong 1990.
- Gärtner, R., Albrecht, M., Müller, O. A.: Effect of etomidate on hypercortisolism due to ectopic ACTH production. *Lancet* (1986/I) 275.
- Häs, H. G., Liebrich, B. M., Schaffner, W.: Calcitonin und Osteoporose – Kritische Durchsicht der Literatur 1980–1989. *Klin. Wschr.* 68 (1990) 359–371.
- Häsch, R. D., Rittinghaus, E. F.: Abschließende Bewertung der Osteoporose mit Fluoriden. *Internist* 32 (1991) 76–720.
- Hntze, G., Emrich, D., Köbberling, J.: Therapy of endemic goiter. Controlled study on the effect of iodide and throxine. *Horm. metab. Res.* 17 (1985) 362–371.
- Hntze, G., Emrich, D., Köbberling, J.: Treatment of endemic goiter due to iodine deficiency with iodine, levothyroxine or both. – Results of a multicenter trial. *Eur. J. clin. Invest.* 19 (1989) 527–534.
- Holm, L.-E.: Malignant disease following iodine-131 therapy in Sweden. In: *Radiation Carcinogenesis. Epidemiology and biological significance. Progress in cancer research and therapy* (Boice, J. D., Jr. Fraumeni, J. F., Jr. eds.) Raven Press, New York 1984.
- Köbberling, J.: Medikamentöse Therapie. In: J. Köbberling, C. R. Pickardt (Hrsg.): *Struma*; S. 89–96. Springer, Berlin–Heidelberg–New York–London–Paris–Tokyo–Hong Kong 1990.
- Lamberts, S. W. J. et al.: The clinical use of somatostatin analogues in the treatment of cancer. In: *Baillieres Clinical Endocrinology and Metabolism*; Vol. 4, No. 1, pp. 29–49. Bailliere Tindall, London–Philadelphia–Sydney–Tokyo–Toronto 1990.
- Loose, D. S. et al.: Ketoconazol blocks adrenal steroidogenesis by inhibition of cytochrome P 450 dependent enzymes. *J. clin. Invest.* 71 (1983) 1495–1591.
- Mehlretter, G. et al.: Long-term treatment with SMS 201-995 in resistant acromegaly: effectiveness of high doses and continuous subcutaneous infusion. *Klin. Wschr.* 69 (1991) 83–90.
- Reiners, Chr.: Radioiodine therapy of Graves' disease: Late results. In: D. Reinwein, P. C. Scriba (eds.): *The various types of hyperthyroidism*; S. 226–239. Urban & Schwarzenberg, München–Wien–Baltimore 1990.
- Riggs, B. L. et al.: Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *New Engl. J. Med.* 322 (1990) 802–809.
- Salomon, F. et al.: The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *New Engl. J. Med.* 321 (1989) 1791–1803.
- Scriba, P. C.: Strumatherapie. *Therapiewoche* 32 (1982) 1021–1027.
- Stübner, D. et al.: Hypertrophy and hyperplasia during goitre growth and involution in rats – separate bioeffects of TSH and iodine. *Acta Endocrinol.* 116 (1987) 537–548.
- Tilyard, M. W. et al.: Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *New Engl. J. Med.* 326 (1992) 357–362.
- Werden, K. von, et al.: Parlodel LAR® treatment in patients with intolerance of oral dopamine agonists. In: *Progress in Prolactin-Lowering Therapy*; R. Pepperell, P. G. Crosignani and S. Franks (eds.), pp. 89–93. Parthenon, Carnforth, UK 1991.
- Ziegler, R.: Was ist gesichert in der Therapie der Osteoporose. *Internist* 31 (1990) 680–688.