

Klinische Onkologie

Herausgegeben von
Rudolf Gross und Carl Gottfried Schmidt

Bearbeitet von

R. Adler	T. Gyenes	K. Lennert	U. W. Schaefer
R. W. Baldwin	R. Haensch	K. J. Lohe	E. Scherer
J. Baltzer	G. Heberer	B. I. Lord	C. G. Schmidt
H. Beck	E. Hecker	G. A. Martini	H. W. Schreiber
W. Becker	W. Hemmeler	P. Meusers	P. Chr. Scriba
H. Borberg	P. Hermanek	G. Meyer-	S. Seeber
N. Bornfeld	J. Hildebrand	Schwickerath	H.-J. Seidel
G. Brittinger	W. D. Hirschmann	O. A. Müller	A. Stacher
K. Brunner	R. Hohenfellner	K. Musshoff	F. Stelzner
H. Busch	K. Holzmann	G. Neumann	H. J. Tagnon
W. Creutzfeldt	W. Höpping	M. R. Nowrousian	A. H. Tulusan
H. Denecke	W. Horst	K. G. Ober	K.-H. Vosteen
M. Eder	D. K. Hossfeld	J. P. Obrecht	G. Wagner
T. M. Fliedner	Chr. Hürny	R. Osieka	R. Winkler
R. Fries	U. Junge	H.-D. Pape	J. Zander
H. Frommhold	K. Karrer	H. W. Pia	R. Zschaber
A. Georgii	H. O. Klein	H. Pichlmaier	V. Zumtobel
R. Gross	K.-F. Klippel	H. Platz	H. zur Hausen
E. Grundmann	H. Klosterhalfen	H. Sack	
R. Grundmann	L. G. Lajtha	R. Sauer	

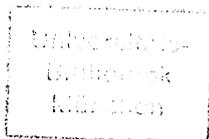
501 Abbildungen in 738 Einzeldarstellungen, 8 Farbtafeln, 368 Tabellen



1985

Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

6810847



GA 85/385

CIP-Kurztitelaufnahme der Deutschen Bibliothek

Klinische Onkologie / hrsg. von Rudolf Gross u. Carl Gottfried Schmidt. Bearb. von R. Adler . . .
- Stuttgart ; New York : Thieme, 1985.
NE: Gross, Rudolf [Hrsg.]; Adler, Rolf [Mitverf.]

Wichtiger Hinweis: Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluß. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, daß Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwandt haben, daß diese Angabe genau dem **Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entspricht. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die vom Bundesgesundheitsamt (BGA) in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden *nicht* besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, daß es sich um einen freien Warennamen handele.

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Photokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

© 1985, Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14, D-7000 Stuttgart 30
Printed in Germany by Georg Appl, D-8853 Wemding, gesetzt auf Digiset 40T30
Buchbinder: Heinrich Koch, D-7400 Tübingen

ISBN 3-13-641301-6

1 2 3 4 5 6

Inhaltsverzeichnis

Allgemeine Onkologie

1. Definition der Malignität	1.1		
M. EDER			
Grundlagen der Malignitätsdefinition	1.1	Proliferationsverhalten	1.4
Tumor- und Malignitätseigenschaften	1.3	Infiltration	1.5
Zelluläre Transformation	1.3	Invasion und Metastasierung	1.6
2. Epidemiologie des Krebses	2.1		
G. WAGNER			
Bedeutung der Krebsepidemiologie	2.1	Morbidität	2.6
Gegenstand, Ziele und Methoden der		Mortalität	2.7
Krebsepidemiologie	2.1	Probleme und Schwierigkeiten der	
Krebsursachen	2.3	Krebsepidemiologie	2.12
Ergebnisse der Krebsepidemiologie	2.6	Schlußbemerkungen	2.13
3. Regulation der Zellproliferation und Tumorwachstum	3.1		
B. I. LORD und L. G. LAJTHA			
Aufbau und Struktur normaler Zellpopula-		Stammzellen	3.7
tionen	3.1	Spezifität von Regulationsfaktoren	3.7
Stammzellen	3.3	Unterschiede der Steuerungsmechanismen	
Methoden zur Untersuchung der hämo-		von Stammzell- und Übergangszellen	3.8
poetischen Stammzellkinetik	3.3	Differenzierung	3.8
Die G₀-Phase und ihre Bedeutung	3.3	Zellreihen-Stammzellen	3.9
Gewebsorganisation	3.4	Tumorwachstum und Steuerung der	
Mechanismen der Proliferationssteuerung	3.5	normalen Zellpopulation	3.10
Forschungsstand	3.5	Tumorwachstum und „tissue angiogenesis	
Erythrozytopoese	3.5	factor“ (TAF)	3.10
Granulozytopoese	3.6	Praktische Erwägungen für die Therapie	3.11
Andere Zellreihen	3.7		
4. Onkoviren	4.1		
H. ZUR HAUSEN			
Wichtige Grundbegriffe der Virologie	4.1	Epstein-Barr-Virus und Nasopharynx-	
Virusgene und genetische Information der		karzinom	4.5
Zellen	4.1	Herpes-simplex-Viren und menschlicher	
Begriff des „Effektorgens“	4.1	Genitalkrebs	4.5
Charakterisierung viraler Effektorgene	4.2	Papillomviren und menschliche Tumor-	
Viren als Initiatoren	4.3	erkrankungen	4.5
Viren bei menschlichen Tumoren	4.3	Hepatitis-B-Virus und Leberkrebs	4.6
Epstein-Barr-Virus und Burkitt-Lymphom	4.3	Humanes T-Zell-Leukämie-Virus (HTLV)	4.7
		Weitere Viren und Zusammenfassung	4.7

5. Chemische Karzinogenese	5.1		
E. HECKER			
Einleitung	5.1	Stoffwechselprodukte, endogene Bildung von Solitärkarzinogenen	5.10
Krebserzeugende und bedingt krebsauslösende Faktoren: Karzinogene	5.2	Gallensäuren, Hormone	5.10
Chemische Karzinogene als Krebsrisikofaktoren und als „Werkzeug“ der Karzinogeneseforschung	5.3	Aussagemöglichkeiten und -grenzen tierexperimenteller Modelle der Tumoriologie	5.11
Exogene chemische Karzinogene	5.5	Nutzen/Risiko-Abwägung im Sinne der Krebsprophylaxe: das Beispiel iatrogenen Karzinogene	5.13
Natürliche Produkte	5.5	Solitärkarzinogene Nebenwirkung	5.13
Solitärkarzinogene	5.5	Kokarzinogene Wirkung	5.14
Kokarzinogene	5.7	Wirkungsmechanismus von chemischen Karzinogenen – biochemische Modelle der Karzinogenese	5.14
Anthropogene Produkte	5.8		
Solitärkarzinogene	5.8		
Kokarzinogene	5.8		
Endogene biologisch-chemische Karzinogene	5.9		
6. Physikalische Karzinogenese	6.1		
H. SACK			
Biologische Grundlagen der Karzinogenese und Risiko	6.1	Schwierigkeiten bei der Erfassung der Strahlenbelastung	6.3
Karzinogenese-Mechanismen	6.1	Leukämie	6.4
Risikofaktoren der Karzinogenese	6.2	Lungentumoren	6.5
Karzinogenese durch UV-Strahlen	6.2	Knochentumoren	6.5
Karzinogenese durch energiereiche ionisierende Strahlen	6.3	Strahlenanwendung bei Kindern	6.6
Historischer Rückblick, Gefahren und		Zusammenfassende Beurteilung der Gefährdung durch ionisierende Strahlen	6.6
7. Tumormunologie	7.1		
R. W. BALDWIN			
Einleitung	7.1	T-Lymphozyten	7.11
Tumorassoziierte Antigene	7.2	Makrophagen	7.13
Tierexperimentelle Tumoren	7.2	Natürliche Killerzellen	7.15
Chemisch induzierte Tumoren	7.2	Immuntherapie	7.17
Viral induzierte Tumoren	7.4	Grundlagen und Überblick über die verschiedenen Methoden	7.17
Spontane Tumoren	7.6	Systemische Immunstimulationen	7.17
Tumorantigene bei menschlichen Tumoren	7.6	Aktive spezifische Immuntherapie	7.18
Nachweisversuche	7.6	Adoptive Immuntherapie	7.20
Antigenarten	7.8	Regionale Immuntherapie	7.21
Immunantworten bei der Tumorerkennung und -abwehr	7.11	Schlußfolgerungen und Zukunftsperspektiven	7.23
Übersicht über die beteiligten Komponenten	7.11		
Immunologische Mechanismen bei der Tumorreaktion	7.11		
8. Zytogenetik maligner Erkrankungen	8.1		
D. K. HOSSFELD			
Einleitung	8.1	Chronische myeloische Leukämie (CML)	8.5
Anmerkungen zur Methodik der Chromosomenanalyse	8.2	Chronische lymphatische Leukämie (CLL)	8.9
Chromosomenbefunde bei Leukämien	8.5	Akute Leukämien	8.10
Chronische Leukämien	8.5	Ausmaß der Chromosomenveränderungen	8.10

Akute myeloische Leukämien (AML; M ₁ -M ₆ der FAB-Klassifikation)	8.11	Monoklonale Gammopathien	8.20
Akute lymphatische Leukämien (ALL; L ₁ -L ₃ der FAB-Klassifikation)	8.12	Plasmozytom	8.20
Andere myeloproliferative Erkrankungen	8.15	Morbus Waldenström	8.20
Polycythaemia vera	8.15	Benigne Gammopathien	8.20
Osteomyelofibrose, -sklerose	8.16	Solide Tumoren	8.20
Thrombozythämie	8.16	Karzinome, Sarkome und ihre Metastasen	8.21
Präleukämien	8.16	Präkancerosen	8.22
Lymphome	8.17	Semimaligne und benigne Tumoren	8.23
Morbus Hodgkin	8.17	Stellenwert der Chromosomenanalyse in der Diagnose und Prognose von Leukämien und Karzinomen	8.23
Nicht-Hodgkin-Lymphome	8.18	Anteil der Chromosomen an der Patho- genese der Neoplasie	8.24
Burkitt-Lymphome	8.18		
9. Proliferationskinetik	9.1		
H. O. KLEIN			
Methoden der Proliferationskinetik	9.1	Non-Hodgkin-Lymphome, Lymphogranulo- matose, chronische lymphatische Leukämie	9.6
Tumolvolumenverdoppelungszeit	9.1	Hals-Nasen-Ohren-Tumoren	9.7
Autoradiographie	9.1	Magenkarzinom	9.7
Einzelzellzytophotometrie	9.3	Kolonkarzinom	9.8
Tumorstammzellassay	9.3	Basalzellkarzinom und malignes Melanom	9.9
Heterotransplantation von Tumoren auf die sog. Nacktmaus	9.3	Bronchialkarzinom	9.10
Akute Leukämie	9.4	Mammakarzinom	9.12
		Ausblick	9.12
10. Kinetik der myeloischen Leukämien	10.1		
H.-J. SEIDEL und T. M. FLIEDNER			
Einführung	10.1	Stammzellanalyse bei AML	10.7
Hämatopoetische Zellerneuerungssysteme	10.1	Koloniebildung durch Leukämiezellen	10.8
Normale Granulozytopoese	10.2	Zellkinetik bei Präleukämie	10.8
Zellkinetik der akuten Leukämien	10.3	Zellkinetik bei CML	10.9
Einführung	10.3	Proliferationskinetik bei CML	10.9
Proliferationskinetik der leukämischen Blasten bei akuter myeloischer Leukämie (AML) und akuter Lymphoblasten- leukämie (ALL)	10.3	Stammzellanalyse bei CML	10.9
Blastenpopulation im peripheren Blut	10.5	Myeloische Leukämien als Stammzell- erkrankungen	10.10
Mathematische Modelle	10.6	Zellkinetik und Chemotherapie	10.10
Zellkinetik bei Diagnose und im Rezidiv	10.6	Vorbemerkungen	10.10
Reifungspotenz der leukämischen Blasten bei AML	10.7	Recruitment von Ruhezellen - partielle Synchronisation	10.11
		Schlußbemerkung	10.12
11. Molekularbiologie des Krebses	11.1		
H. BUSCH und S. SEEGER			
Einführung und historischer Überblick	11.1	Zahl spezifischer Proteine pro Gen	11.7
Fetale Antigene	11.3	Existenz spezifischer nuklearer Proteine in Krebszellen?	11.8
Ursachen der Genkontrolle	11.5	Veränderung der Genkontrolle durch nukleare fetale Proteine?	11.8
Histone	11.5	Nukleare Antigene und onkoembryonale Proteine	11.8
Vielfalt der Nichthistonproteine	11.5	Kontrolle von Krebsgenen durch fetale Produkte?	11.8
Beweis für die genetische Kontrollfunktion der Nichthistonproteine	11.6	Besondere Eigenschaften des Nukleolus in der Krebszelle	11.9
Zytoplasmatisch-nukleare Interaktionen	11.6		
Nukleare Ribonucleoproteinpartikel (RNP)	11.7		
Andere nukleare Ribonucleoproteine	11.7		
Eigenschaften von „Genkontroll“-Proteinen	11.7		

Antigene von Tumornukleolen	11.9	Onkoembryonale Proteine	11.11
Nukleolare Silberfärbung	11.9	Schlußbetrachtung	11.12
12. Allgemeine Morphologie der Tumoren	12.1		
E. GRUNDMANN			
Allgemeines	12.1	Mesenchymale Tumoren	12.9
Kriterien der Malignität	12.1	Semimaligne Tumoren und geschwulstartige	
Zytologische Kriterien	12.3	Neubildungen	12.13
Histologische Kriterien	12.4	Präneoplastische Läsionen	12.13
Epitheliale Tumoren	12.6		
13. Morphologie maligner Systemerkrankungen	13.1		
Chronische myeloproliferative		Lymphoproliferative Erkrankungen	13.20
Erkrankungen	13.1	K. LENNERT	
A. GEORGII		Hodgkin-Lymphome (HL, Lymphogranulo-	
Einleitung	13.1	matose)	13.20
Pathogenese und Klassifikation	13.1	Klassifikation	13.20
Chronische myeloische oder granulozytäre		Histologie der verschiedenen HL-Typen	13.22
Leukämie (CML, CGL)	13.2	Lymphozytenreicher Typ	13.22
Chronische megakaryozytär-granulozytäre		Nodulär-sklerosierender Typ	13.22
Myelose - CMGM	13.3	Mischtyp	13.23
Seltene Formen	13.6	Lymphozytenarme Typen	13.23
Basophilenleukämie	13.6	Hodgkin-Lymphome mit konstant hohem	
Chronische Eosinophilenleukämie	13.8	Epitheloidzellgehalt	13.23
Chronische Neutrophilenleukämie	13.8	Non-Hodgkin-Lymphome einschließlich	
Chronische Monozytenleukämie	13.8	lymphoider Leukämien (NHL)	13.23
Primäre Thrombozythämie	13.9	Klassifikation, Alters- und Geschlechtsver-	
Polycythaemia vera	13.11	teilung sowie Lebenserwartung	13.23
Myelosklerose - Osteosklerose	13.12	Die einzelnen Non-Hodgkin-Lymphome	13.27
Schlußbetrachtung	13.15	Maligne Lymphome von niedrigem	
		Malignitätsgrad	13.27
		Maligne Lymphome von hohem	
		Malignitätsgrad	13.30
		Maligne retikulohistiozytäre Neubildungen	13.31
		Maligne Plasmazellneubildungen	13.32
14. Paraneoplastische Syndrome	14.1		
H. J. TAGNON			
Einleitung	14.1	Wachstumshormon	14.9
Definition der ektopischen Hormon-		Ektopisches plazentares Lactogen	14.9
produktion	14.2	Calcitonin	14.9
Klinische Syndrome und ektopische		Hypoglykämie und Krebs (Somatomedin)	14.10
Hormonproduktion	14.2	Vasoaktive intestinale Peptide	14.10
Übersicht	14.2	Arginvasopressin	14.10
Mechanismen der Produktion ektopischer		Multiple Hormonproduktion durch einen	
Hormone	14.4	einzelnen Tumor	14.10
Häufigkeit der ektopischen Polypeptid-		Andere mit der Anwesenheit von Tumoren	
produktion	14.4	assoziierte Anomalien	14.11
Theorien zur Erklärung der ektopischen		Biochemische „Marker“ zur Diagnose,	
Produktion von Hormonen durch		Lokalisierung und Überwachung von Krebs	14.12
Tumoren	14.5	Schlußbetrachtung	14.13
Biologische Signifikanz	14.5		
Einzelne endokrine Syndrome	14.6	Neurologische Paraneoplasien	14.16
Ektopisches ACTH-Syndrom	14.6	J. HILDEBRAND	
Ektopische ACTH-Sekretion ohne		Einleitung	14.16
klinische Symptomatik	14.8	Produktion von Hormonen, Proteinen oder	
Hyperkalzämie und Parathormon	14.8	anderen Substanzen durch neoplastische	
Choriongonadotropin	14.8	Zellen	14.18

Virusinfektionen	14.19	Ernährungs- und toxische Faktoren	14.19
Immunologische Faktoren	14.19	Schlußbetrachtung	14.20
15. Nomenklatur, Klassifikation und Stadieneinteilung	15.1		
G. WAGNER			
Standardisierung als Voraussetzung für die		Klassifikation	15.2
Dokumentation	15.1	Stadieneinteilung	15.3
Nomenklatur	15.1		
16. Allgemeine Chirurgie	16.1		
G. HEBERER, H. DENECKE und V. ZUMTOBEL			
Grundlagen der Tumorchirurgie	16.1	Spezielle Risikofaktoren	16.4
Zeitpunkt der Diagnosestellung	16.1	Aufklärung des Tumorpatienten	16.4
Histopathologie	16.2	Allgemeine Operationstechnik	16.4
Tumorklassifikation	16.2	Verhinderung der Kontamination im	
Operationstechnische Möglichkeiten	16.2	Operationsfeld	16.4
Ausbreitungstendenz	16.2	Verhinderung der Dissemination in	
Indikation zur Operation	16.2	Gefäßen	16.5
Dringlichkeit und Operationszeitpunkt	16.2	Operationsarten	16.5
Allgemeines und spezielles Operations-		Diagnostische Eingriffe	16.5
risiko	16.2	Präventive Eingriffe	16.5
Indikationen zu kurativen, „kombinierten“		Kurative Eingriffe	16.5
oder palliativen Eingriffen	16.3	Operationen beim inkurablen Patienten	16.7
Operationsvorbereitung	16.4	Tumornachsorge	16.8
Allgemeine Risikofaktoren	16.4		
17. Allgemeine Strahlentherapie	17.1		
E. SCHERER			
Einleitung	17.1	Grundbegriffe der Bestrahlungsplanung	17.3
Strahlenarten und ihre Erzeugung	17.1	Möglichkeiten zur Überwindung der	
Applikationsverfahren zur Herstellung einer		Strahlenresistenz von Zellen und Geweben	17.4
optimalen räumlichen Dosisverteilung in der		Einordnung der Strahlentherapie in die	
perkutanen Strahlentherapie	17.2	Gesamtbehandlung der Tumoren	17.7
18. Allgemeine Chemotherapie	18.1		
R. OSIEKA und C. G. SCHMIDT			
Mit einem Beitrag von R. Gross und H. O. Klein über Antimetaboliten			
Einleitung	18.1	Zum Begriff des Wirkungsmechanismus	18.8
Grundlagen	18.1	Einteilung antineoplastischer	
Tumorheterogenität	18.1	Substanzen	18.9
Selektion neuer Zytostatika (präklinische		Wirkungsweise der Zytostatika	18.9
Zytostatikaentwicklung)	18.2	Toxikologie	18.12
Präklinische Testmethoden	18.2	Einleitung	18.12
Interpretation von Dosis-Wirkungs-		Speziesabhängigkeit der Organtoxizität	18.13
Kurven	18.2	Pharmakokinetische Aspekte	18.13
Untersuchungen an Tumoren in situ	18.4	Organspezifische toxische Nebenwirkungen	18.14
Untersuchungen an zellbiologischen		Die Rolle klinischer Funktionsteste in der	
Systemen	18.4	Prophylaxe toxischer Nebenwirkungen	18.19
Überblick über die verschiedenen		Pharmakokinetik	18.19
Methoden	18.4	Definition	18.19
Der Sonderfall des L1210-Systems der		Nachweismethoden	18.20
Maus	18.5	Wirkungen am Zielorgan bzw. an	
Modifizierende Einflüsse auf die Zell-		„Zielgewebe“	18.20
abtötung	18.6	Pharmakokinetische Parameter	18.21
Tumormasse und Heilungsfrequenz	18.7	Pharmakokinetische Grundlagen der Dosis-	
Molekulare Pharmakologie	18.8	eskalation	18.23

Detoxifikation	18.23	Einzeldarstellungen von Zytostatika	18.39
Regionale Chemotherapie	18.24	Alkylantien	18.39
Zur Einwirkung der antineoplastischen Chemotherapie auf Metastasen	18.25	Derivate des N-Lost	18.39
Einleitung	18.25	Busulfan (Handelsname: Myleran)	18.42
Prädilektion	18.25	Thiohepa (Handelsname: Thiotepa Lederle)	18.42
Zur Rolle der Blutgerinnung beim Metasta- sierungsprozeß	18.26	Antibiotika	18.42
Möglichkeiten einer antiinvasiven oder anti- metastatischen Chemotherapie	18.26	Actinomycin D (Handelsname: Lyovac- Cosmegen)	18.42
Differentieller Effekt der antineoplastischen Chemotherapie auf Primärtumor und Meta- stasen	18.26	Adriamycin (Doxorubicin) (Handelsname: z. B. Adriblastin)	18.43
Adjuvante Chemotherapie	18.27	Daunomycin (Daunorubicin) (Handels- name: Daunoblastin)	18.43
Bisher vorliegende Resultate	18.27	Bleomycin (Handelsname: Bleomycinum Mack)	18.44
Prophylaktische Radiotherapie	18.29	Mithramycin (Handelsname: Mithramycin Pfizer)	18.45
Chirurgische Entfernung von Solitär- metastasen	18.29	Mitomycin C (Handelsname: z. B. Mi- tomycin Medac)	18.45
Grundlagen der antineoplastischen Kombinationschemotherapie	18.30	Alkaloide und andere pflanzliche Extrakte	18.46
Mögliche Interaktionen von Zytostatika	18.30	Vincristin (Handelsname: Vincristin Lilly)	18.46
Methodische Probleme	18.30	Vinblastin (Handelsname: Velbe)	18.46
Grundlagen des therapeutischen		Vindesin (Handelsname: Eldisine)	18.47
Synergismus	18.31	VP 16-213 (Etoposid) (Handelsname: Vepesid)	18.47
Klinische Ergebnisse	18.32	VM 26 (Teniposid) (Handelsname: VM 26-Bristol)	18.47
Integratio n physikalischer und chemischer Therapiemodalitäten (combined modality)	18.32	Diverse Substanzen	18.48
Indikationen der antineoplastischen Chemotherapie	18.33	L-Asparaginase (Handelsname: Crasnitin)	18.48
Prognostische Faktoren	18.33	Orthopara-DDD (Mitotane) (Handels- name: Lysodren)	18.48
Bedeutung prätherapeutischer Testungen für die Chemotherapie	18.33	Hydroxyharnstoff (Handelsname: Litalir)	18.49
Kontraindikationen gegen die antineo- plastische Chemotherapie	18.34	Nitrosoharnstoffe	18.49
Bewertung der Chemotherapieergebnisse	18.34	Hormonantagonisten	18.52
Objektive Kriterien	18.34	Tamoxifen (Handelsname: Nolvadex)	18.52
Subjektive Kriterien	18.35	Aminoglutethimid (Handelsname: Orimeten)	18.53
Klinische Studien	18.35	Antimetaboliten	18.53
Phase-I-Studie	18.35	Methotrexat (Handelsname: z. B. Metho- trexat „Lederle“)	18.54
Phase-II-Studie	18.35	5-Fluorouracil (Handelsname: z. B. Fluor- ouracil „Roche“)	18.57
Phase-III-Studie	18.36	Cytosinarabinosid (Handelsname: z. B. Alexan)	18.58
Gegenwärtiger Stand der durch die antineo- plastische Chemotherapie erzielten Ergeb- nisse	18.36	6-Mercaptopurin und 6-Thioguanin (Han- delsnamen: Puri-Nethol, Thioguanin- Wellcome)	18.61
Die wichtigsten Zytostatika und ihre Anwen- dung bei soliden Tumoren und Hämö- blastosen	18.37		

19. Psychologie des Krebskranken, seine Begleitung und die Behandlung seiner Schmerzen 19.1

R. ADLER, W. HEMMELER und CHR. HÜRNY

Psychologie des Krebskranken	19.1	Die Bedeutung des Wortes „Krebs“	19.4
Allgemeine Überlegungen zur Erforschung psychischer Faktoren	19.1	Schwierigkeiten des Arztes gegenüber Krebspatienten	19.4
Umstände, unter denen die Krankheit auftritt	19.2	Schwierigkeiten des Krebspatienten mit seiner Erkrankung	19.4
Psychoziale Faktoren und Krankheits- verlauf	19.3	Voraussetzungen zum Begleiten des Krebs- kranken: Empathie und Arbeitsbündnis	19.5
Persönlichkeit und Krebs	19.3	Zeit der Diagnosestellung	19.6
Begleitung des Krebskranken	19.4	Besprechen der Prognose	19.7

Verhalten des Patienten während verschiedenen Krankheitsphasen	19.7	Therapie des Karzinomschmerzes mit Betonung der medikamentösen Behandlung . . .	19.10
Begleitung der Angehörigen	19.9	Einleitung	19.10
Zusammenarbeit zwischen Arzt und Pflegeteam	19.9	Diagnostische Erfassung des karzinombedingten Schmerzes	19.11
Selbstmordgefahr	19.10	Psychische Faktoren und Therapie	19.12
Kommunikation zwischen den verschiedenen behandelnden Ärzten	19.10	Medikamentöse Schmerzbehandlung . . .	19.12
20. Unterstützende Maßnahmen (supportive care)	20.1		
Ernährung	20.1	Fluorocytosin	20.12
R. GRUNDMANN		Imidazol-Antimykotika	20.13
Ursachen der Malnutrition des Tumorpatienten	20.1	Virusinfektionen	20.13
Anorexie	20.1	Ätiologie, Klinik und Diagnose	20.13
Stoffwechsel	20.1	Therapie	20.13
Malnutrition infolge von Bestrahlung und Chemotherapie	20.2	Parasitäre Infektionen	20.14
Malnutrition infolge chirurgischer Eingriffe	20.2	Antibiotische Therapie bei Granulozytopenie	20.15
Therapie der Malnutrition	20.2	Therapie mit Immunglobulinen	20.15
Enterale Ernährung	20.2	Infektionsprophylaxe	20.16
Allgemeine Maßnahmen	20.2		
Diät nach Gastrektomie	20.2	Zelluläre Substitution	20.20
Sondennahrung	20.2	H. BORBERG	
Elementardiät	20.3	Einleitung	20.20
Parenterale Ernährung („intravenöse Hyperalimentation“)	20.4	Methodische Grundlagen der Gewinnungsverfahren	20.21
Indikationen	20.4	Problematik der Zellseparation	20.21
Tumorabwehr bzw. Tumorwachstum . .	20.4	Konventionelle Zytapheresen	20.21
Technik	20.5	Intermittierende oder diskontinuierliche Blutzellseparation	20.22
Komplikationen	20.6	Blutzellseparation mit kontinuierlichem Durchlauf	20.22
Supportive care bei ösophagotrachealen Fisteln und Strahlenösophagitis	20.7	Filtrationsleukapherese (reversible Leukozytenadhäsion)	20.22
Darmobstruktion bei Peritonealkarzinose . .	20.7	Erythrozytensubstitution	20.23
Darmbeschädigung nach Bestrahlung	20.7	Thrombozytensubstitution	20.23
		Präparationsmethoden	20.23
Therapie und Prophylaxe von Infektionen	20.9	Indikationen	20.23
U. W. SCHAEFER und M. R. NOWROUSIAN		Leukozytensubstitution	20.24
Bakterielle Infektionen	20.9	Grundlagen und Voraussetzungen	20.24
Pilzinfektionen	20.11	Präparationsverfahren	20.25
Ätiologie, Pathogenese, Klinik und Diagnose	20.11	Indikation	20.25
Polyenantimykotika	20.12	Nebenwirkungen	20.26
		Ausblick	20.27

Spezielle Onkologie

21. Tumoren des Zentralnervensystems	21.1		
H. W. PIA			
Allgemeiner Teil	21.1	Hirntumoren	21.3
Einleitung	21.1	Schädeltumoren	21.4
Häufigkeit, Formen und Verteilung nach Lokalisation	21.1	Rückenmark- und Wirbeltumoren . . .	21.4
Häufigkeit	21.1	Nerventumoren	21.5
Tumorformen	21.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	21.5
Häufigkeit und Formen aus histologisch-anatomischer Sicht	21.3	Dignität – biologische Wertigkeit und Verhalten	21.6
		Klassifizierung und biologische Wertigkeit	21.6

Metastasierung	21.7	Spezieller Teil	21.11
Immunologie	21.7	Hirntumoren	21.11
Pathogenese	21.7	Schädeltumoren	21.33
Experimentelle Tumoren	21.8	Rückenmark- und Wirbeltumoren	21.34
Intrakranielle und intraspinale Druck- steigerung	21.9	Nerventumoren	21.42

22. Malignome im Kiefer- und Gesichtsbereich 22.1

H. PLATZ und R. FRIES

Einleitung	22.1	Anhang: Übersicht über die Rekonstruk- tion von Form und Funktion nach Defek- ten der Gesichtshaut:	22.9
Besonderheiten dieser Tumoren	22.1	Malignome der Nasen- und Nasen- nebenhöhlen	22.11
Therapiemöglichkeiten	22.1	Malignome der großen Speicheldrüsen	22.15
Malignome der Gesichtshaut	22.2	Malignome der Gesichtsschädelknochen	22.17
Basaliome	22.2		
Plattenepithelkarzinome	22.4		
Seltene Malignome der Haut	22.7		
Melanome	22.7		

23. Tumoren der Mundhöhle 23.1

H.-D. PAPE

24. Kehlkopf- und Hypopharynxkarzinom 24.1

K.-H. VOSTEEN

25. Tumoren des Auges 25.1

G. MEYER-SCHWICKERATH, N. BORNFELD und W. HÖPPING

Einleitung	25.1	Epitheliale und mesodermale Tumoren	25.6
Pigmentierte Tumoren	25.1	Tumoren des äußeren Auges	25.6
Maligne Melanome des äußeren Auges	25.1	Tumoren der Bindehaut	25.6
Nävi der Bindehaut	25.1	Tumoren der Lider	25.6
Erworbene Melanose der Bindehaut	25.1	Tumoren der Retina	25.7
Maligne Melanome der Bindehaut	25.1	Retinoblastom	25.7
Pigmentierte Tumoren der Lider	25.2	Andere Tumoren der Retina	25.10
Maligne Melanome der Uvea	25.2	Tumoren der Aderhaut	25.10
Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese	25.2	Hämangiom der Aderhaut	25.10
Pathologische Anatomie	25.2	Osteome der Aderhaut	25.10
Maligne Melanome der Aderhaut	25.2	Phakomatosen: Morbus von Hippel- Lindau	25.11
Maligne Melanome des Ziliarkörpers	25.4	Tumoren der Orbita	25.11
Maligne Melanome der Iris	25.5	Metastasen	25.12

26. Maligne Tumoren des Ösophagus, Magens und Dünndarms 26.1

H. W. SCHREIBER, R. WINKLER und H. FROMMHOLD

Grundzüge	26.1	Vorsorge und Krebsrisiko-Erkrankungen	26.4
Epidemiologie, Pathogenese und Patho- physiologie	26.1	Ösophaguskarzinom	26.5
Allgemeine Diagnose	26.2	Tumoren des Magens	26.17
		Dünndarmtumoren	26.37

27. Tumoren des Dickdarms einschließlich des Rektums und des Anfers 27.1

F. STELZNER

Kolon- und Rektumtumoren	27.1	Analkarzinome	27.16
------------------------------------	------	-------------------------	-------

28.	Tumoren der Leber, der Gallenblase und des Pankreas	28.1
	Leberkrebs 28.1	
	G. A. MARTINI	
	Pankreaskarzinom 28.24	
	G. A. MARTINI	
	Tumoren der Gallenblase und der Gallenwege 28.20	
	G. A. MARTINI	
29.	Endokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes	29.1
	U. JUNGE und W. CREUTZFELDT	
	Definition 29.1	Diarrhöogener Tumor 29.9
	Pathologische Anatomie 29.3	Glukagonom 29.11
	Insulinom 29.3	Somatostatinom 29.12
	Gastrinom 29.7	Karzinoid 29.12
30.	Tumoren des Bronchialsystems und der Lunge	30.1
	H. PICHLMAIER, H. SACK und H. O. KLEIN	
31.	Tumoren der Niere und der ableitenden Harnwege (ohne Prostata und Hoden)	31.1
	Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) 31.1	Harnröhrenkarzinom 31.27
	K.-F. KLIPPEL und R. HOHENFELLNER	K.-F. KLIPPEL und R. HOHENFELLNER
	Nierenbecken- und Harnleitertumoren 31.12	Harnröhrenkarzinom des Mannes 31.27
	K.-F. KLIPPEL und R. HOHENFELLNER	Harnröhrenkarzinom der Frau 31.30
	Bösartige Tumoren der Harnblase 31.16	Peniskarzinom 31.32
	K.-F. KLIPPEL und R. HOHENFELLNER	K.-F. KLIPPEL und R. HOHENFELLNER
32.	Tumoren der Prostata und der Samenblasen	32.1
	H. KLOSTERHALFEN	
	Tumoren der Prostata 32.1	Epidemiologie und pathologische
	Prostatakarzinom 32.1	Anatomie 32.29
	Epidemiologie 32.1	Klinik 32.29
	Pathogenese 32.2	Diagnose 32.29
	Stadieneinteilung 32.2	Therapie und Prognose 32.29
	Klinik 32.2	Tumoren der Samenblasen 32.30
	Diagnose 32.4	Epidemiologie 32.30
	Differentialdiagnose 32.10	Klinik 32.30
	Therapie 32.11	Diagnose 32.30
	Prognose 32.29	Therapie 32.30
	Prostatasarkom 32.29	
33.	Tumoren des Hodens	33.1
	K. BRUNNER und J. P. OBRECHT	
	Allgemeiner Teil 33.1	Markerarten 33.5
	Epidemiologie 33.1	Bedeutung der Tumormarker für das klini-
	Ätiologie 33.2	sche Staging und die Therapie 33.6
	Pathologische Anatomie 33.3	Histologie und Tumormarker 33.7
	Stadieneinteilung („Staging“) 33.4	Perspektiven 33.8
	Biologische Marker 33.5	Spezieller Teil 33.8

34. Tumoren der Brustdrüse	34.1
K. G. OBER und A. H. TULUSAN	
35. Maligne Tumoren im weiblichen Genitalbereich	35.1
J. ZANDER, J. BALTZER und K. J. LOHE	
Vorbemerkung	35.1
Maligne Tumoren der Vulva	35.3
Plattenepithelkarzinom	35.3
Andere Malignome im Bereich der Vulva	35.7
Malignes Melanom	35.7
Adenokarzinom	35.7
Sarkom	35.7
Morbus Paget	35.7
Metastatische Vulvatumoren	35.7
Nachsorge	35.8
Maligne Tumoren der Vagina	35.9
Maligne Tumoren der Cervix uteri	35.10
Plattenepithelkarzinom	35.10
Adenokarzinom	35.19
Nachsorge	35.20
Karzinom des Endometriums	35.21
Sarkome des Uterus	35.31
Leiomyosarkom	35.31
Sarkom des Endometriums	35.32
Therapie der Sarkome des Uterus	35.32
Maligne Tumoren des Ovariums	35.33
Karzinom der Tube	35.45
36. Trophoblasttumoren	36.1
K. HOLZMANN	
Vorbemerkung	36.1
Klassifizierung	36.1
Epidemiologie	36.1
Ätiologie	36.2
Blasenmole	36.2
Destruierende (invasive) Mole und Chorionkarzinom	36.3
Schwangerschaften nach vorausgegangenen Trophoblasttumoren	36.6
37. Epidermale und mesenchymale Tumoren der Haut und malignes Melanom	37.1
R. HAENSCH	
Einleitung	37.1
Epidermale Tumoren	37.1
Basaliom	37.1
Basalzellnävus-Syndrom (Gorlin-Goltz)	37.16
Morbus Bowen	37.17
Aktinische Keratose	37.20
Keratoakanthom	37.21
Spinozelluläres Karzinom	37.22
Sarcoma indio-pathicum multiplex haemorrhagicum (Kaposi)	37.24
Lymphangiosarkom (Stewart-Treves)	37.26
Dermatofibrosarcoma protuberans	37.26
Malignes Melanom	37.28
BK-Mole-Syndrom	37.49
38. Schilddrüsenkrebs	38.1
W. HORST	
39. Tumoren der Hypophyse und der Nebennieren	39.1
O. A. MÜLLER und P. CHR. SCRIBA	
Übersicht	39.1
Hypophysentumoren	39.1
Überblick über Klinik und Diagnose	39.1
Wachstumshormonproduzierende Hypophysentumoren	39.2
Prolactinproduzierende Hypophysentumoren (Prolaktinome)	39.4
ACTH-produzierende Hypophysentumoren	39.6
Seltene hormonaktive Hypophysentumoren	39.10
Hormoninaktive Hypophysentumoren	39.11
Tumoren der Nebennieren	39.12
Einteilung und Diagnose	39.12
Nebennierenrindentumoren mit Cushing-Syndrom	39.12
Primärer Aldosteronismus (Conn-Syndrom)	39.13
Nebennierentumoren mit vermehrter Androgenproduktion	39.15
Nebennierenrindentumoren mit Feminisierung	39.16
Hormoninaktive Nebennierentumoren	39.17
Tumoren des Nebennierenmarks (Phäochromozytom)	39.18
Neuroblastome und Ganglioneurome	39.18
Phäochromozytom	39.19

40. Lymphogranulomatose (Morbus Hodgkin)	40.1
C. G. SCHMIDT	
41. Non-Hodgkin-Lymphome und Plasmozytom	41.1
G. BRITTINGER, P. MEUSERS und K. MUSSHOFF in Zusammenarbeit mit T. GYENES	
Non-Hodgkin-Lymphome	41.1
Einleitung und Probleme der Beurteilung	41.1
Epidemiologie	41.4
Ätiologie und Pathogenese	41.6
Entstehung, Ausbreitung und Befallsmuster („natural history“)	41.8
Stadieneinteilung („Staging“)	41.10
Prognostisch-therapeutische Erfahrungen mit der Rappaport-Klassifikation	41.13
Klinik, Therapie, Verlauf und Prognose der NHL nach der Kiel-Klassifikation	41.29
Allgemeine Gesichtspunkte und Therapie- ergebnisse	41.29
NHL von niedrigem Malignitätsgrad	41.34
Lymphozytische Lymphome	41.34
Lymphoplasmozytisch-zytoides Immu- nozytom (LP-IC)	41.42
Zentroblastisch-zentrozytisches Lymphom	41.44
Zentrozytisches Lymphom	41.47
Non-Hodgkin-Lymphome von hohem Malignitätsgrad	41.47
Zentroblastisches Lymphom	41.47
Immunoblastisches Lymphom	41.49
Lymphoblastische Lymphome	41.50
Anhang	41.54
Epitheloidzellige Lymphogranulo- matose (lymphoepitheloides Lymphom, sog. Lennert-Lymphom)	41.54
Lymphogranulomatosis X (LgrX) (angioimmunoblastische Lymphaden- opathie)	41.55
Plasmozytom (multiples Myelom)	41.71
42. Akute Leukämien	42.1
R. GROSS und W. D. HIRSCHMANN	
43. Chronische Leukämien	43.1
Chronische myeloische Leukämie	43.1
D. K. HOSSFELD	
Chronische lymphatische Leukämie	43.18
R. ZSCHABER und D. K. HOSSFELD	
44. Myeloproliferative Syndrome (ohne chronische Myelose)	44.1
A. STACHER	
Definition und Einteilung	44.1
Polycythaemia rubra vera	44.1
Osteomyelofibrose und Osteomyelosklerose	44.5
Essentielle (primäre) Thrombozythämie	44.7
45. Weichteilsarkome	45.1
P. HERMANEK, H. BECK, R. SAUER und K. KARRER	
46. Knochentumoren	46.1
W. BECKER	
Allgemeine Diagnostik	46.1
Epidemiologie und Lokalisation	46.1
Symptome	46.1
Labor	46.1
Wachstumsverhalten	46.1
Röntgen	46.2
Computertomographie	46.4
Szintigraphie	46.4
Sonstige Untersuchungsmethoden	46.4
Biopsie	46.4
Spezielle Diagnostik	46.6
Osteosarkom	46.7
Chondrosarkom	46.7
Ewing-Sarkom	46.8
Übrige maligne Knochentumoren	46.9
Metastasen	46.9
Therapie	46.10
Systemische Zusatztherapie	46.10
Lokale Zusatztherapie	46.11
Chirurgische Therapie	46.11
Chirurgische Indikation und Definition von Radikalität	46.11

Amputation	46.14	Prothetik	46.20
Resektion	46.16	Nachsorge	46.21
Unradikale Therapie	46.19		
47. Sozialmedizinische Aspekte: Vor- und Nachsorge, Versicherungswesen			47.1
G. NEUMANN			
Einleitung	47.1	Nachsorge	47.10
Früherkennung (Vorsorge)	47.1	Allgemeines	47.10
Allgemeines	47.1	Psychosoziale Aspekte	47.10
Teilnahme	47.3	Nachsorge bei einzelnen Tumorarten	47.11
Krebsfrüherkennung bei einzelnen Lokalisationen	47.4	Allgemeine Rehabilitation	47.11
Kollumkarzinom	47.4	Stationäre Nachsorge (Heilverfahren, Kuren)	47.12
Mammakarzinom	47.7	Soziale Gesichtspunkte und Begutachtung	47.15
Prostatakarzinom	47.9	Soziale Gesichtspunkte	47.15
Kolorektale Tumoren	47.9	Begutachtung	47.15
Lungen- und Bronchialkrebs	47.10		
48. Sachverzeichnis			48.1

39. Tumoren der Hypophyse und der Nebennieren

O. A. MÜLLER und P. C. SCRIBA

Übersicht

Die Tumoren der Hypophyse bzw. der Nebenniere zeichnen sich durch einige **Besonderheiten** aus:

Zum einen ist eine echte *Malignität*, also ein Karzinom mit Metastasierungsmöglichkeit, bei den primären Hypophysenadenomen extrem selten und auch bei den Nebennierentumoren selten, sieht man einmal von den kindlichen Nebennierentumoren ab.

Zum anderen zeichnet sich die Mehrzahl dieser Tumoren durch eine *Hormon-Überproduktion* aus, die durch die damit verbundene klinische Symptomatik meist auch diagnostisch richtungsweisend ist.

Hormoninaktive Tumoren der Hypophyse bzw. der Nebenniere sowie Metastasen anderer Tumoren in diese endokrinen Drüsen machen sich dagegen durch die *lokale Raumforderung* (z. B. Chiasmasyndrom) bzw. durch den Ausfall der physiologischen Hormonfunktion (Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, primäre Nebennierenrindeninsuffizienz) bemerkbar. Bei diesem Metastasierungsort steht aber oft genug das Grundleiden ganz im Vordergrund, so daß z. B. die NNR-Insuffizienz beim Bronchialkarzinom nicht mehr diagnostiziert wird.

Es muß also einerseits bei nachgewiesenem Exzess von Hypophysen- bzw. Nebennierenhormonen (z. B. Hyperprolaktinämie, Hyperkortizismus) nach einem entsprechenden *Tumor* gefahndet werden, während umgekehrt bei Nachweis

eines Tumors im Bereich der Hypophyse oder Nebenniere (z. B. Sellavergrößerung, NNR-Tumor als sonographischer Zufallsbefund) eine *Hormonaktivität* (z. B. Hyperprolaktinämie, Phäochromozytom) doch noch bewiesen bzw. ausgeschlossen werden muß.

Der Nachweis bzw. Ausschluß eines primär malignen Prozesses bei Hypophysen- und Nebennierentumoren gelingt häufig erst durch die **histologische Untersuchung** des Operationsmaterials und nicht durch Funktionsteste. In Einzelfällen kann dieser Nachweis auch histologisch ausgesprochen schwierig sein. Ferner gibt es histologisch völlig unauffällige Hypophysenadenome, die entweder makroskopisch für den operierenden Neurochirurgen oder in ihrem weiteren Verlauf das Kriterium des invasiven Wachstums erfüllen.

In den folgenden Abschnitten wird zunächst auf die Diagnostik bzw. die differentialdiagnostische Abgrenzung der verschiedenen hormonaktiven bzw. hormoninaktiven Tumoren von Hypophyse und Nebenniere eingegangen, da das therapeutische Vorgehen auch weitgehend von der gestellten Diagnose abhängt. Die Betreuung von Patienten mit Tumoren der Hypophyse bzw. Nebenniere ist eine interdisziplinäre Aufgabe für Endokrinologen bzw. endokrinologisch versierte Internisten und Pädiater sowie für endokrinologisch orientierte Chirurgen, Neurochirurgen und Strahlentherapeuten.

Hypophysentumoren

Überblick über Klinik und Diagnose

In Tab. 1 sind die primären, hormonaktiven und hormoninaktiven Hypophysentumoren zusammengestellt und den anderen differentialdiagnostisch in Frage kommenden sellanahen Prozessen sowie sekundären Sellaveränderungen gegen-

übergestellt. Für die *Diagnose* bzw. *Differentialdiagnose* dieser Prozesse sind zum einen die Symptome des Hormonexzesses und zum anderen die Symptome des Ausfalls hypothalamischer bzw. hypophysärer Partialfunktionen richtungsweisend. Zusätzlich kann die Raumforderung im Sellabereich durch eine Schädigung des Optikus mit entsprechendem Gesichtsfeldausfall bzw. durch den Ausfall anderer Hirnnerven (Okulo-

Tabelle 1 Zusammenstellung der Hypophysentumoren und sellanahen Prozesse als Ursache hypophysärer Krankheitsbilder (nach *Orthner* und *Scriba u. von Werder*).

Hormonaktive HVL-Tumoren (Adenome, selten Karzinome)
HGH-produzierende Tumoren, PRL-produzierende Tumoren, ACTH-produzierende Tumoren, seltene hormonaktive Tumoren (TSH, LH, FSH)
Hormoninaktive Hypophysenadenome (Karzinome)
Kraniopharyngiome
Zysten (Rathke-Tasche)
Sellanahe Tumoren
Meningiome, Epidermoid, Teratoid, Chondrom, Chordom, Ependymom, Neurofibromatose, Optikusgliome, Astrozytome, Pinealome, Spongioblastome, Sarkome
Metastasen
Mammakarzinom, Bronchialkarzinom, Magenkarzinom, Hypernephrom, malignes Melanom, Infiltrate hämatologischer Erkrankungen (z. B. Morbus Hodgkin)
Granulome
Morbus Hand-Schüller-Christian, Sarkoidose (Morbus Boeck), Tuberkulom, Gumma
Autoimmunhypophysitis
Sheehan-Syndrom
Aquäduktstenose, basale Meningitis (z. B. Tbc)
Sellanahe Aneurysmen
Syndrom der „leeren Sella“

motorius!) offenkundig werden. So umfaßt die Diagnostik zum einen die Hormonanalytik zur Sicherung eines Hormonexzesses (Tab. 3,9) bzw. eines Hormondefizits (partielle oder vollständige Hypophysenvorderlappeninsuffizienz und/oder Diabetes insipidus, Tab. 4); zum anderen werden neuroradiologische Methoden eingesetzt (Tab. 5), um die Ausdehnung des Tumors im Sellabereich und bisweilen auch die Differentialdiagnose (z. B. Kranio-pharyngiom, Zyste, Aquäduktstenose mit Hydrocephalus internus, Syndrom der „leeren Sella“) zu sichern (49, 68, 84). Häufig bringt bei hormoninaktiven Prozessen im Sellabereich erst die neurochirurgische Intervention mit der Möglichkeit der histologischen Gewebsuntersuchung die endgültige Sicherung der Diagnose. Die Therapie muß sich nach der Art des Grundprozesses richten.

Wachstumshormonproduzierende Hypophysentumoren

Klinik und Diagnose

Die vermehrte Produktion von Wachstumshormon führt bei noch nicht geschlossenen Epiphysenfugen zum klinischen Bild des **Gigantismus**, im Erwachsenenalter zum Krankheitsbild der **Akromegalie** mit u. a. Vergrößerung der Akren,

gesteigerter Schweißneigung, Hypertrichose und eventuell Karpaltunnelsyndrom (Tab. 2). Trotz des eindrucksvollen klinischen Bildes (49, 84, 92) wird die Diagnose in der Regel erst nach Jahren gestellt. Die spezifische Funktionsdiagnostik mit ihren typischen Ergebnissen für dieses Krankheitsbild ist in Tab. 3 zusammengefaßt. Eine ergänzende Funktionsdiagnostik zur Erfassung eventueller Störungen der übrigen hypophysären Partialfunktionen ist grundsätzlich notwendig (68, 84). Die prinzipiellen Möglichkeiten sind in Tab. 4 zusammengestellt. Nach Sicherung der Diagnose ist eine anatomische Diagnostik zur genauen Erfassung der Größe des wachstumshormonproduzierenden Tumors erforderlich (Tab. 5). In Einzelfällen kann eine ektope Produktion des Human pancreatic growth hormone releasing factor in Pankreastumoren (hpGRF) Ursache einer Akromegalie sein (32a, 90b). Aus diesen Pankreastumoren wurde der hpGRF isoliert und charakterisiert (hpGRF¹⁻⁴⁴, 32a; hpGRF¹⁻⁴⁰, 90b). Er steht zu diagnostischen

Tabelle 2 Häufigkeit der Symptome der Akromegalie in Prozent (nach *von Werder*).

Symptom	Prozent
Akrenvergrößerung	100
Sellaveränderung	98
Sehstörungen (Chiasmasyndrom)	25
Mensesanomalien	fast 100
Amenorrhö	43
Störungen von Libido und Potenz (bei Männern)	59
Photophobie	40
Hyperhidrose	49
Hypertrichose (bei Frauen)	27
Gewichtszunahme	70
Galaktorrhö	5
Karpaltunnelsyndrom	31
Gelenkbeschwerden	22
Pathologische Glucosetoleranz	67
Struma	65
Urethraprolaps, Darmprolaps	(vereinzelt)
Hypertonie	51
EKG-Veränderungen	38
Kardiomegalie	40
Psychische Veränderungen	25

Tabelle 3 Spezifische endokrinologische Funktionsdiagnostik bei HGH-produzierenden Tumoren.

1. Orale Glucosebelastung mit 100 g Glucose mit Bestimmung von HGH und Insulin: fehlende Suppression von HGH unter 5 ng/ml sowie erhöhte Insulinspiegel bei pathologischem Blutzuckerkurvenverlauf
2. TRH- bzw. LH-RH-(Luteinizing-hormone-releasing-hormone-)Test mit HGH-Bestimmung: inappropriater Anstieg von HGH

Tabelle 4 Endokrinologische Funktionsdiagnostik zur Erfassung von Ausfällen der einzelnen hypophysären Partialfunktionen (nach Müller u. von Werder).

1. <i>Basale Hormonspiegel</i>						
a) Hypophysenhormone	ACTH	TSH	LH, FSH	HGH	Prolactin	ADH
b) Periphere Hormone (evtl. nach Stimulation)	Cortisol (ACTH-Belastung)	Thyroxin, Trijodthyronin	Testosteron, Östrogene, Progesteron	–	–	(Osmolalität)
2. <i>Simulationsteste</i>						
a) Stimulation über den Hypothalamus	Insulinhypoglykämie (Metopiron-test)	–	Clomifen	Insulinhypoglykämie	(Insulinhypoglykämie)	Durstversuch Carter-Robbins-Test Nicotintest
b) Stimulation durch hypophysetropen Hormone	CRF bzw. Lysin-Vasopressin (als CRF)	TRH	LH-RH	GRF	TRH	–

Tabelle 5 Anatomische bzw. neuroradiologische Diagnostik bei Tumoren im Bereich der Hypophyse.

Seitliche Schädelaufnahme
Sellatomographie
Schädel-Computertomographie (Perimetrie zur Dokumentation von Gesichtsfeldausfällen)
<i>Nur selten indiziert:</i>
Angiographie
Pneumenzephalographie

Zwecken zur Verfügung (53 a, 69 a, 90 c). Die endgültige diagnostische Bedeutung ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abschätzbar.

Therapie

Therapeutisches Ziel ist die Normalisierung der Wachstumshormon-Sekretion sowie die Beseitigung des Hypophysenadenoms. Die Größe dieser Adenome ist außerordentlich unterschiedlich und verläuft nicht parallel mit der Höhe der Wachstumshormon-Sekretion (22). So werden neben Mikroadenomen mit einer Größe unter 10 mm Durchmesser auch größere Adenome beobachtet, die destruierend, z.T. invasiv in die Umgebung (Keilbeinhöhle, Schädelbasis) einwachsen. Echte Karzinome mit Metastasenbildung sind eine Rarität (49).

Als Therapie der ersten Wahl des Wachstumshormon-Exzesses wird mehrheitlich die operative **neurochirurgische Intervention** angesehen (22, 22a, 23, 49). Hierbei kann zur Entfernung von Mikroadenomen bzw. kleineren Adenomen der den Patienten weniger belastende operative Zugang auf transphenoidalem Wege zur Hypophyse gewählt werden (22). Lediglich bei den größeren, z.T. invasiv wachsenden Tumoren muß insbesondere bei parasellärer Ausdehnung auf transkranialen, transfrontalen Wege operiert werden. Die Erfolgsraten (Senkung der erhöhten Wachstumshormon-Spiegel auf den Normalbereich unter 5 ng/ml) liegen bei kleineren Adeno-

men etwa bei 80–90%, bei extrasellär extendierenden Tumoren dagegen etwa nur bei 50% (22, 22a, 23, 92). Ebenfalls sinkt die Erfolgsrate bei Wachstumshormonspiegeln oberhalb von 100 ng/ml. In Einzelfällen wird deshalb eine radikalere Hypophysenoperation, z.B. mit Kryotherapie, eingesetzt (22, 23, 92). *Wichtig ist es, daß die Patienten zur Operation entsprechend vorbereitet sind*, z.B. Einstellung des Diabetes mellitus, medikamentöse Behandlung einer Hypertonie bzw. einer Kardiomyopathie.

Alternativ kann bei nicht operationsfähigen Patienten bzw. bei nicht vollständiger operativer Beseitigung des Wachstumshormon-Exzesses die **Strahlentherapie** eingesetzt werden. Neben der konventionellen Röntgenbestrahlung (80) – vorzugsweise wird eine Hochvolttherapie (Kobalt, Betatron) angewendet – kann eine Therapie mit schweren Partikeln eingesetzt werden, die allerdings nur wenigen Zentren zur Verfügung steht (23, 52, 97). Die bisherigen Erfolge der alleinigen Strahlentherapie erreichen nicht die Erfolgsquote der operativen Therapie (23, 49). In manchen Zentren wird eine *Isotopen-Implantation in die Hypophyse* auf stereotaktischem Wege bevorzugt (23, 49, 52, 97).

Als eine **medikamentöse Alternative** zu den operativen bzw. strahlentherapeutischen Verfahren hat sich mit allerdings inkonstanter Effektivität die Therapie mit dem Dopaminagonisten Bromocriptin (2-Brom- α -Ergocryptin) erwiesen (22, 44, 90). Etwa 50% der Patienten mit mäßig erhöhter Wachstumshormon-Sekretion sprechen auf Bromocriptin mit einer Senkung der Wachstumshormon-Spiegel (23) an. Ein zusätzlicher antiproliferativer Effekt, wie er für die Prolaktinome beschrieben wurde (s. unten), ist für die somatotropen Adenome nicht beschrieben worden. Wir setzen die Bromocriptin-Therapie beim Wachstumshormon-Exzess als ergänzende Therapie nach Operation und/oder Bestrahlungstherapie ein, z.B. bei inoperablen Patienten. Die zur Normalisierung der Wachstumshormon-Spiegel be-

nötigte Dosis liegt höher als bei Patienten mit Hyperprolaktinämie; so mußten wir z.T. bis zu 90 mg täglich geben.
 Eine wichtige Ergänzung der Therapie des Grundleidens stellt die **Hormonsubstitution** dar, die sich in ihrer Höhe nach dem Ausmaß der durch die einzelnen Funktionsteste (Tab.4) erfaßten Ausfälle der einzelnen hypophysären Partialfunktionen richtet (Tab.11).

Prolactinproduzierende Hypophysentumoren (Prolaktinome)

Klinik und Diagnose

Die Diagnostik und Therapie der Hyperprolaktinämie hat in den letzten Jahren eine erhebliche Bedeutung erhalten. So findet sich in etwa 19% sämtlicher primärer und sekundärer **Amenorrhöen** eine Hyperprolaktinämie (78). Unter den Hypophysentumoren stellt das prolactinproduzierende Adenom bzw. Mikroadenom die häufigste Form dar (23, 68, 93). Man muß annehmen, daß es sich bei Mikro- und Makroprolaktinomen um zwei verschiedene Krankheitsbilder handelt. So finden sich bei Männern und Frauen nahezu gleich häufig *Makroprolaktinome*, während *Mi-*

Tabelle 6 Symptome der Hyperprolaktinämie.

Galaktorrhö
Amenorrhö
Anovulatorische Zyklen
Libidoverlust
Potenzverlust

kroprolaktinome und Hyperprolaktinämie ohne Nachweis von Sellaveränderungen praktisch ausschließlich bei der Frau vorkommen (Abb.1). Ganz im Vordergrund der Symptome der Hyperprolaktinämie stehen neben der *Galaktorrhö* die Zeichen des **Hypogonadismus** (Tab.6). Die Galaktorrhö ist aber auch bei der Frau ein fakultatives Zeichen, beim Mann sogar eine Rarität. Der Hypogonadismus beruht nicht nur auf einer Störung der Gonadotropin-Sekretion, sondern auch auf einem spezifischen antagonistischen Effekt des Prolactins (49, 68, 78, 84, 92, 93).

Abzugrenzen von den prolactinproduzierenden Hypophysenadenomen bzw. -Mikroadenomen sind suprasellär wachsende Hypophysentumoren bzw. supraselläre Tumoren, die durch Okklusion der Portalgefäße des Hypophysenstiels (75, 84, 92) zur Hemmung des Transports vom Prolactin inhibiting factor (PIF) zum Hypophysenvorderlappen bzw. durch Störung der PIF-Bildung zur Enthemmung der Prolactinsekretion führen (**Be-gleithyperprolaktinämie**). Bei basalen Prolactin-

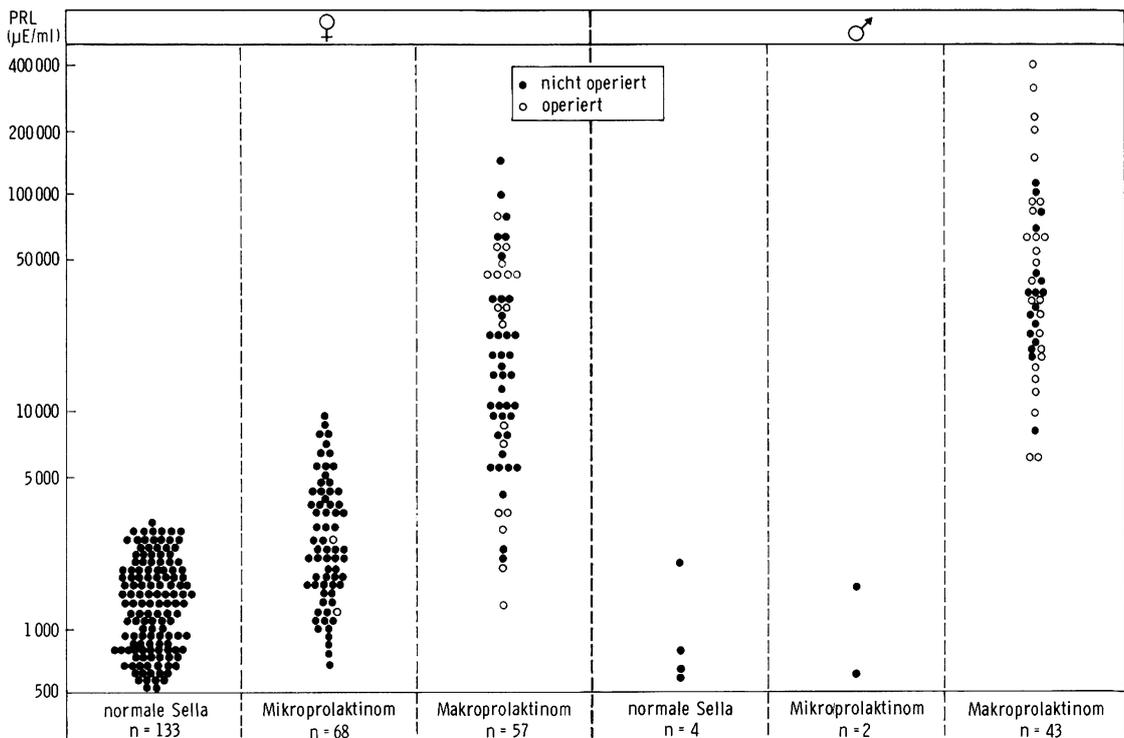


Abb. 1 Prolactinspiegel bei 307 hyperprolaktinämischen Patienten mit Amenorrhö, Galaktorrhö oder Hypogonadismus und mit oder ohne radiologische Zeichen der Sellavergrößerung (aus (93)).

spiegeln oberhalb von 6000 µE/ml bzw. 300 ng/ml liegt auf jeden Fall ein Prolaktinom und keine Begleithyperprolaktinämie vor (92, 93). Funktionsteste zur Manipulation der Prolactinsekretion (Stimulation durch TRH = Thyreotropin releasing hormone, Metoclopramid bzw. Suppression mit dopaminergen Substanzen) sind ohne praktische diagnostische Bedeutung (27, 57). Zur weiteren Differentialdiagnose siehe Abb.2.

Da die klinischen Symptome einer Hyperprolaktinämie relativ gering ausgeprägt sein können bzw. mißachtet werden, führt oft genug erst die Raumforderung bzw. der Gesichtsfeldausfall zur Diagnose (68, 84, 93). Nach endokrinologischer Sicherung der Diagnose muß die anatomische Diagnostik das Ausmaß des Tumors sichern (Tab.5). Die Höhe des Prolactinspiegels korreliert recht gut mit der Größe der Adenome, sieht man einmal von zystischen Tumoren ab (23). Pathologisch-anatomisch werden in einer Reihe der größeren Tumoren verstärkte Wachstumszeichen gefunden (22, 23, 49, 92, 93), in Einzelfällen wurde eine Metastasierung („Abtropfmetastasen“) beobachtet (9 a).

Therapie

Das therapeutische Ziel ist die Beseitigung des Hormonexzesses und des Hypophysentumors, wobei grundsätzlich medikamentöse, neurochirurgische und strahlentherapeutische Maßnahmen eingesetzt werden können (Tab. 7). Im Gegensatz zu anderen hormonaktiven Hypophysenadenomen (Akromegalie, Cushing-Syndrom) gibt es für die Hyperprolaktinämie durch die Einführung der lang wirksamen Dopaminagonisten, insbesondere mit dem *Bromocriptin*, eine echte **medikamentöse Behandlungsalternative** (23, 78, 93, 96). Dabei hemmt Bromocriptin (2-Brom- α -Ergocryptin) als Dopaminagonist nicht nur die Prolactinsekretion (92, 95), sondern kann zusätz-

lich einen antiproliferativen Effekt auf die Prolaktinomgröße haben. So wurden mehrfach Tumorregressionen beschrieben (19, 23, 57, 70a, 93 a). Die Bromocriptintherapie wird mit einer niedrigen Dosis von 1,25 mg eingeleitet und bis zur Normalisierung der Prolactinspiegel gesteigert. Die maximale Dosis liegt bei 60 mg. Für eine gute Verträglichkeit ist die Einnahme zu oder direkt nach der Mahlzeit wichtig. Zwischenzeitlich

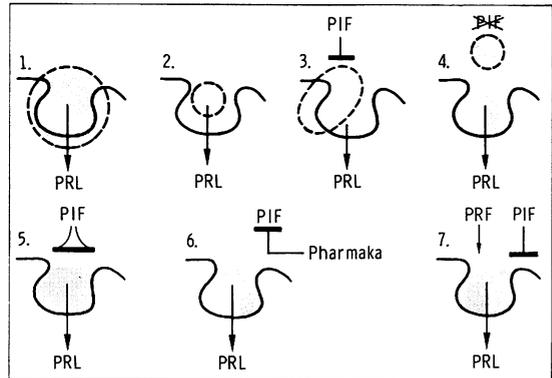


Abb.2 Differentialdiagnose der Hyperprolaktinämie (aus 84):

1. Prolactinproduzierendes Adenom mit Sellavergrößerung
2. Prolactinproduzierendes Mikroadenom ohne Sellavergrößerung
3. Suprasellär wachsender Hypophysentumor, der durch Okklusion des Portalsystems zur Hemmung des Transportes von Prolactin inhibiting factor (PIF) zum Hypophysenvorderlappen führt.
4. Suprasellärer Tumor (z.B. Kraniopharyngiom) mit Störung der PIF-Bildung.
5. Hypophysenstieldurchtrennung (wie 3).
6. Pharmaka (z.B. Phenothiazine) hemmen die PIF-Sekretion.
7. Vermehrte Sekretion hypothalamischer Faktoren mit PRF-Aktivität (z.B. TRH = Thyreotropin releasing hormone bei primärer Hypothyreose).

Tabelle 7 Therapie der Prolaktinome.

	Normale Sella turcica	Radiologisch nachweisbares Mikroadenom	Makroadenome, invasive Adenome
Medikamentöse Therapie	Therapie der Wahl	empfohlene Therapie	sollte in jedem Falle versucht werden, in 50–80% Dauertherapie
Transsphenoidale selektive Adenomektomie	nicht indiziert	bei Dopaminagonisten-unverträglichkeit	vor einer Schwangerschaft, bei Unverträglichkeit der Dopaminagonisten bzw. fehlendem Ansprechen; rasch verfallendes Gesichtsfeld
Radiotherapie	nicht indiziert	nicht indiziert	bei Versagen der medikamentösen und operativen Behandlung
Beobachtung	wenn keine klinischen Beschwerden bestehen	wenn keine klinische Beschwerden bestehen	nicht indiziert

sind eine Reihe von weiteren Dopaminagonisten in die Behandlung der Hyperprolaktinämie eingeführt worden (90d), ohne daß einem einzelnen Dopaminagonisten besondere Vorteile zugeordnet werden können.

In Tab. 7 sind die verschiedenen Therapiemöglichkeiten für die Prolaktinome zusammengestellt. Die definitive Therapie der Makroprolaktinome ist umstritten. Vor einer neurochirurgischen Intervention sollte auf jeden Fall eine medikamentöse Therapie versucht werden. Bei Unverträglichkeit der Dopaminagonisten bzw. fehlendem Ansprechen muß auf jeden Fall operiert werden, ebenfalls bei einem rasch progredienten Gesichtsfeldausfall (22a, 93a). Umstritten ist die Frage, ob Patienten mit radiologischen Hinweisen für ein Mikroprolaktinom einer primären medikamentösen oder chirurgischen Therapie zugeführt werden sollen. So kann bei prolactinproduzierenden Mikroadenomen, insbesondere bei Kinderwunsch, eine alleinige medikamentöse Therapie durchgeführt werden (23, 78, 93, 96). Die Therapie mit Dopaminagonisten wird in der Regel nach Feststellung einer Schwangerschaft unterbrochen, um den weiteren Prolactinanstieg kontrollieren und mit dem physiologischerweise in der Schwangerschaft auftretenden Prolactinanstieg vergleichen zu können. Eine teratogene Wirkung der Dopaminagonisten ist bisher nicht nachgewiesen.

Eine Schwangerschaft wird bei diesen Patientinnen mit Hyperprolaktinämie und nicht vergrößerter Sella turcica zu keinen Komplikationen im Sinne eines Adenomwachstums mit Gesichtsfeldausfällen führen (23, 93). Da es unter dem Einfluß der Östrogene während der Schwangerschaft zu einem Prolaktinomwachstum kommen kann, muß bei Patientinnen mit Makroprolaktinomen und Kinderwunsch auf jeden Fall zunächst durch eine neurochirurgische Intervention eine Reduktion des Adenomgewebes unter Aufrechterhaltung der gonadotropen Hypophysenfunktion erfolgen. Eine Normalisierung der Prolactinspiegel muß mit dieser Maßnahme nicht erreicht werden, da eine ergänzende postoperative Bromocriptintherapie dieses Behandlungsziel in der Regel ermöglicht. Die Gefahr, daß es unter dem Einfluß der Östrogene während der Schwangerschaft zu einem Prolaktinomwachstum kommen kann, was dann zu Sehstörungen und Kopfschmerzen führt, wird durch dieses kombinierte operative und medikamentöse Behandlungsschema bei Patientinnen mit Makroprolaktinomen auf ein Minimum reduziert (23, 93).

Falls eine Operation zur Behandlung eines Prolaktinoms notwendig wird, hängt der Operationsweg (transspheoidal bzw. transkranial) von der Größe und der Lokalisation des Tumors ab, wobei möglichst der transspheoidale Zugang gewählt wird, da dieser Eingriff für den Patienten

sehr viel weniger belastend ist (22, 22a). Eine Normalisierung der Prolactinspiegel durch Operation wird bei etwa 80% der Mikroprolaktinome mit Werten unter 10000 $\mu\text{E}/\text{ml}$ (Abb. 1) erzielt; bei größeren, aber noch intrasellär lokalisierten Prolaktinomen mit einem Prolactinspiegel über 10000 $\mu\text{E}/\text{ml}$ wird in etwa 60% eine Normalisierung der Prolactinsekretion erreicht (22, 23). Die extrasellär wachsenden Prolaktinome können durch eine Operation in ihrer Größe deutlich verringert werden, und damit kann der anatomischen Indikation zur Operation Rechnung getragen werden. Die Prolactinsekretion wird aber in der Regel nicht normalisiert (22, 23, 93). In diesen Fällen müssen ergänzende therapeutische Maßnahmen wie die Strahlentherapie bzw. die medikamentöse Therapie mit Bromocriptin eingesetzt werden.

Die **Strahlentherapie** zeigt nur in einzelnen Fällen und erst nach längerer Zeit Erfolge (27, 57, 96), so daß sie als primäre Therapie lediglich bei inoperablen Patienten in Erwägung gezogen werden sollte. Als ergänzende Therapie bei größeren Tumoren, insbesondere bei invasivem Wachstum, kann die Strahlentherapie (Hochvolttherapie oder Kobalt) eingesetzt werden; die Bestrahlung mit schweren Partikeln ist nur einigen Zentren vorbehalten (49, 52, 57, 96). In jedem Fall ist die Bestrahlungstherapie mit einer Bromocriptintherapie zu kombinieren.

Eine ergänzende **Substitutionstherapie** entsprechend der Dokumentation von Ausfällen einzelner hypophysärer Partialfunktionen (Tab. 4) ist notwendig (Tab. 11).

ACTH-produzierende Hypophysentumoren

Ätiologie, Klinik und Diagnose

ACTH-produzierende Hypophysentumoren imponieren entweder als *Cushing-Syndrom* oder werden erst in der Folgezeit nach bilateraler Adrenalektomie wegen eines hypothalamisch-hypophysären Cushing-Syndroms diagnostiziert (*Nelson-Syndrom*).

Die ursprüngliche Erklärung des **Nelson-Syndroms** (71, 84) als hyperplasiogene Geschwulst, die erst nach beidseitiger Adrenalektomie unter dem Einfluß einer vermehrten hypothalamischen Corticotropin-releasing-factor-(CRF)-Produktion wächst, kann nicht mehr sicher aufrechterhalten werden (67, 85). In der Regel ist ja bei hypothalamisch-hypophysären Cushing-Syndromen bereits zum Zeitpunkt der floriden Erkrankung ein Mikroadenom nachweisbar (67, 82, 91). Es ist also sehr viel wahrscheinlicher, daß es sich beim Nelson-Tumor um einen zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der beidseitigen Adrenalektomie offenkundig werdenden

ACTH-produzierenden Tumor handelt, der vor der beidseitigen Adrenalectomie noch nicht diagnostiziert werden konnte (67, 85).

Die klinische Symptomatik des **Cushing-Syndroms** ist eindrucksvoll und bei Erfassung der Kardinalsymptome (Tab.8) relativ einfach (49, 66). Dennoch wird die Diagnose gar nicht selten jahrelang verkannt, und man behandelt Einzelsymptome, z. B. Hypertonie oder Diabetes mellitus. So fand sich bei den von uns erfaßten Patienten eine Verzögerung vom ersten Symptom der Erkrankung bis zur endgültigen Sicherung der Diagnose von ihm Mittel mehr als 4 Jahren (85). Die hormonanalytische Sicherung der Verdachtsdiagnose umfaßt dagegen eine relativ umfangreiche *Funktionsdiagnostik* (Tab.9). Gesichert wird ein Cushing-Syndrom durch eine aufgehobene

Tagesrhythmik, durch eine fehlende oder zu geringe Hemmung des Serumcortisols durch eine abendliche Dexamethason-Dosis von 2 mg und durch erhöhte Ausscheidungswerte von freiem Cortisol bzw. der Corticosteroidmetaboliten (17-Hydroxycorticosteroide, 17-Ketosteroide) im 24-Stunden-Urin mit unzureichender Hemmung durch eine über zwei Tage laufende verteilte Dexamethasongabe. Zusätzlich findet sich ein fehlender bzw. verminderter Anstieg von Cortisol und Wachstumshormon im sog. Insulin-Hypoglykämietest auch bei ausreichendem Blutzuckerabfall unter 40 mg% (2,2 mmol/l). Die *differentialdiagnostische Abgrenzung der verschiedenen Cushing-Formen* (Abb.3) ist prinzipiell hormonanalytisch möglich (Tab.9 und 10). So gelingt die Abgrenzung eines *hypothalamisch-hypophysären Cushing-Syndroms* mit beidseitiger Nebennierenrinden-Hyperplasie vom *Nebennierenrindentumor* durch die Messung eines einzelnen ACTH-Plasmaspiegels (Abb.4). In Einzelfällen kann eine noduläre Hyperplasie der Nebennierenrinde (87a) differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten (Abb.4). Dagegen grenzt die Messung eines einzelnen ACTH-Spiegels nicht immer eine *paraneoplastische ACTH-Sekretion bei Karzinompatienten* (77) (siehe dazu auch Kapitel Paraneoplastische Syndrome, S.14.1 ff.) von einem hypothalamisch-hypophysären Cushing-Syndrom ab (Abb.4). Hier müssen die übrigen Funktionsteste zur endgültigen Abklärung eingesetzt werden (Tab.10). In Einzelfällen kann die Abgrenzung eines zentralen, hypothalamisch-hypophysären Cushing-Syndroms von einer ektopen ACTH-

Tabelle 8 Die sieben Kardinalsymptome des Cushing-Syndroms (aus Labhart, A.: Klinik der Inneren Sekretion. Springer, Berlin 1978).

- Rotes, gerundetes Gesicht (Vollmond, Plethora)
- Stammbetonte Fettsucht
- Diabetische Stoffwechsellage
- Hypertonie
- Hypogonadismus
- Osteoporose
- Striae rubrae

Tabelle 9 Spezifische endokrinologische Funktionsdiagnostik des Cushing-Syndroms (nach Müller, von Werder u. Müller).

- A. *Ausschluß der Verdachtsdiagnose*
Dexamethasonhemmttest (Kurztest): ausreichende Suppression des Serumcortisol-Spiegels (< 2µg% = 55 nmol/l) nach 2 mg Dexamethason
- B. *Sicherung der Diagnose*
 1. Serumcortisol-Spiegel
 - a) erhöht, aufgehobene Tagesrhythmik
 - b) mangelnde Suppression nach 2 mg Dexamethason
 2. Corticosteroidmetaboliten bzw. freies Cortisol im 24-Stunden-Urin
 - a) erhöhte Ausscheidungswerte
 - b) mangelnde Suppression nach 4mal 0,5 mg Dexamethason über 2 Tage
 3. Unzureichender oder fehlender Anstieg von Cortisol und HGH im Insulin-Hypoglykämietest trotz ausreichender Hypoglykämie (Blutzuckerwerte < 40 mg% = 2,2 mmol/l)
- C. *Differentialdiagnose* (hypothalamisch-hypophysär bzw. adrenal bedingtes Cushing-Syndrom)
 1. ACTH-Plasmaspiegel
 2. Lysin-Vasopressin-Test bzw. CRF-Stimulationstest
 3. Dexamethasonhemmttest mit höheren Dosen, z. B. 4mal 2 mg täglich über 2 Tage bzw. 8 mg in einer einmaligen abendlichen Dosis (2a)
 - (4. Metopirontest)

Tabelle 10 Differenzierung der verschiedenen Cushing-Formen durch die Hormonanalytik.

	Zentrales Cushing-Syndrom	NNR-Adenom bzw. Karzinom	Ektopes ACTH-Syndrom
ACTH-Spiegel	n- ↑	↓	↑↑
Corticosteroidmetaboliten im Liddle-Test (8 mg Dexamethason pro 24 Std.) oder Serumcortisolspiegel nach einer einmaligen abendlichen Dexamethasondosis von 8 mg	↓	-	-
ACTH bzw. Cortisol im Lysin-Vasopressin-Test (CRF-Test)	↑	-	-

- ↑ = erhöht bzw. Anstieg
- ↑↑ = stark erhöht
- ↓ = erniedrigt bzw. Abfall
- = unverändert
- n = normal

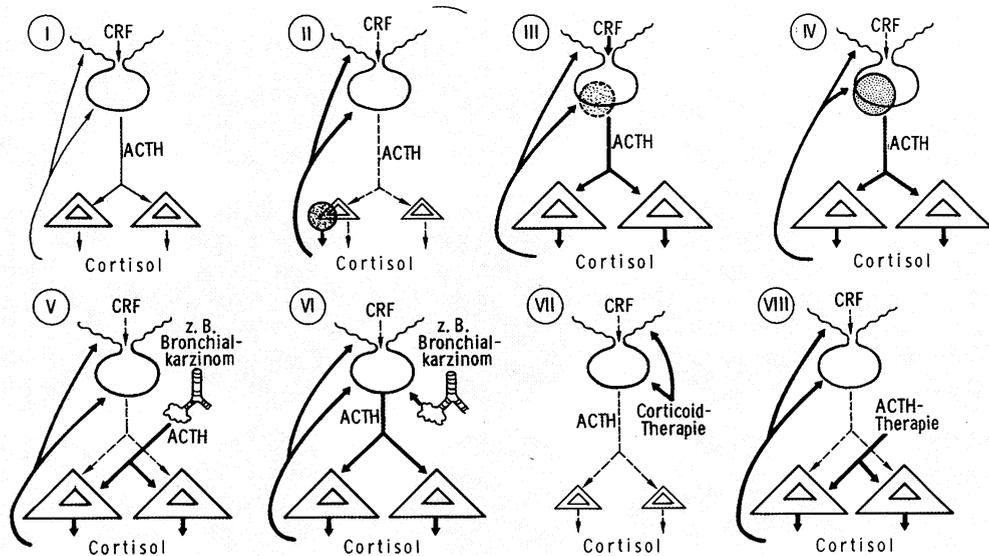


Abb. 3 Schematische Darstellung der verschiedenen Ursachen eines Cushing-Syndroms. In Anlehnung an Labhart (49), ergänzt (67).

- I. Normale Regulation zwischen Hypothalamus (CRF-Sekretion), Hypophyse (ACTH-Sekretion) und Nebennierenrinde (Cortisolsekretion).
- II. Autonomer Nebennierenrindentumor (Adenom oder Karzinom).
- III. Hypothalamisch bedingte (CRF-Mehrsekretion): beidseitige Hyperplasie der Nebennierenrinden mit oder ohne nachweisbares Hypophysenadenom.
- IV. Autonomes ACTH-produzierendes Hypophysenadenom mit beidseitiger Hyperplasie der Nebennierenrinden.
- V. Paraneoplastische ACTH-Sekretion, z. B. durch ein Bronchialkarzinom.
- VI. Paraneoplastische CRF-Produktion, z. B. durch ein Bronchialkarzinom mit Stimulation der hypophysären ACTH-Sekretion und konsekutiver Nebennierenrindenhyperplasie.
- VII. Corticoidtherapie mit konsekutiver Nebennierenrindenatrophie.
- VIII. ACTH-Therapie mit Hemmung der endogenen ACTH-(CRF-)Sekretion.

Produktion schwierig sein (67). In diesen Fällen ist es erforderlich, nach einem Gradienten des ACTH-Plasmaspiegels zu suchen (86), was durch eine venöse Katheterisierung mit Etagenblutentnahme zur ACTH-Messung (13, 42, 67) gefahrlos möglich ist. Hierbei ist im Einzelfall wegen der Lateralisation der venösen Drainage der ACTH-produzierenden Mikroadenome (57a) eine beidseitige venöse Katheterisierung im Bereich des Bulbus jugularis superior mit Blutentnahme erforderlich. Beim zentralen Cushing-Syndrom findet sich ein deutlicher Gradient zwischen dem Bulbus v. jugularis superior und der Peripherie, während er an dieser Stelle beim paraneoplastischen ACTH-Syndrom vermisst wird (Abb. 5). Einen Fortschritt stellt die Einführung des jetzt synthetisierbaren Corticotropin releasing factor (91a) in die endokrine Funktionsdiagnostik (69b) dar. Die Differentialdiagnose der verschiedenen Formen eines Cushing-Syndroms ist durch Einsatz eines CRF-Stimulationstests möglich (68a). Der CRF-Stimulationstest kann den sehr viel nebenwirkungsreicheren Lysin-Vasopressin-Test sicherlich zukünftig ersetzen.

Die *neuroradiologische Diagnostik* wird erst nach Sicherung der Diagnose eines zentralen Cushing-Syndroms zur Erfassung der Größe eines ACTH-produzierenden Adenoms oder Mikroadenoms durchgeführt (Tab. 5). Größere ACTH-produzierende Hypophysentumoren bei zentralem Cushing-Syndrom sind relativ selten, nämlich in etwa 10% der Fälle (49, 67, 81, 83, 97). *Das zentrale Cushing-Syndrom ist unter den endogen bedingten Formen des Hyperkortizismus die häufigste Ursache im Erwachsenenalter mit etwa 60–70% der Fälle (49, 97), während im Kindesalter die Nebennierentumoren im Vordergrund stehen (S. 39.12).*

Eine differentialdiagnostische Unterscheidung zwischen einem primär hypothalamischen und einem primär hypophysären Cushing-Syndrom ist nicht möglich. Die Verläufe nach selektiver Mikroadenomentfernung aus der Hypophyse bei zentralem Cushing-Syndrom mit vollständiger Remission und fehlender Notwendigkeit für eine lebenslange Substitutionstherapie sprechen für eine primär hypophysäre Ursache in der Mehrzahl der Fälle (67, 82, 91). ACTH-produzierende Hypophysenkarzinome sind, wenn auch extrem selten, beschrieben (21, 39a, 49).

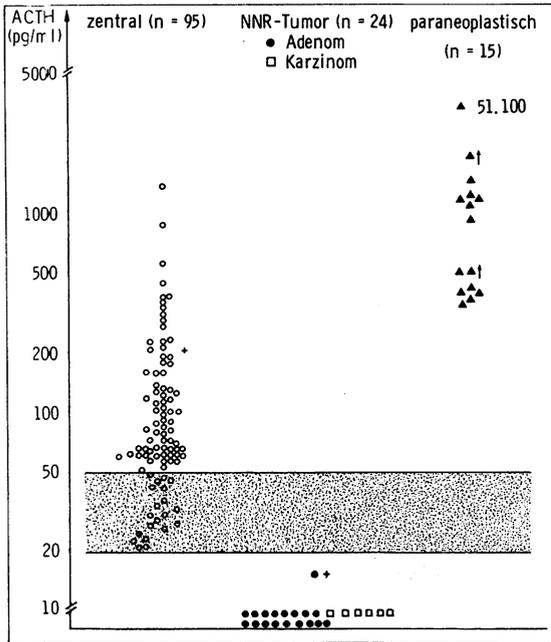


Abb. 4 ACTH-Plasmaspiegel bei 134 Patienten mit gesichertem Cushing-Syndrom.

Ein Pfeil bedeutet, daß der wahre ACTH-Spiegel eher noch höher liegt, da die Werte im untersten Eichkurvenbereich abgelesen wurden. Das Kreuz hinter einem offenen Kreis unter den zentralen Cushing-Syndromen bzw. hinter einem schwarzen Punkt bei NNR-Tumoren kennzeichnet 2 Fälle, bei denen die Interpretation der ACTH-Spiegel einschließlich der übrigen endokrinologischen Funktionsdiagnostik des Cushing-Syndroms (Tab.8) zur Fehlinterpretation geführt hatte. In einem Fall handelte es sich um ein Pankreaskarzinom mit Verdacht auf paraneoplastische Produktion von CRF und dementsprechend erhöhter hypophysärer ACTH-Sekretion, die partiell regulierbar blieb. Im anderen Fall handelte es sich um ein zentrales Cushing-Syndrom, bei dem sich aus der bilateralen Nebennierenrindenhypertrophie ein hyperplasiogenes Adenom entwickelte, das funktionell autonom geworden war und wie die primären Nebennierentumoren die endogene ACTH-Sekretion fast supprimiert hatte (Einzelheiten in 67).

Therapie

Ziel der therapeutischen Bemühungen ist die Beseitigung des Hormonexzesses. Die Größe des ACTH-produzierenden Adenoms zwingt nur in einzelnen Fällen bei zentralem Cushing-Syndrom bzw. häufiger – als einzige Indikation zu einer Therapie – beim Nelson-Syndrom zu einem aktiven Vorgehen. **Chirurgische Therapie:** Als erster Therapieschritt sollte heute beim zentralen Cushing-Syndrom mit normaler oder geringgradig vergrößerter Sella eine *transsphenoidale Exploration* der Hypophyse durchgeführt werden (67, 82, 85, 91). Findet sich bei der Exploration ein Mikroadenom (in 90–95% der Fälle), so wird dieses selektiv entfernt. Mit einer Remission des Krankheitsbildes bei gleichzeitiger Erhaltung sämtlicher Partialfunktionen ist in etwa 75% zu rechnen (67, 67a, 82, 91). Allerdings sind in Ein-

ACTH-Plasmaspiegel in pg/ml, z=zentral, p=peripher

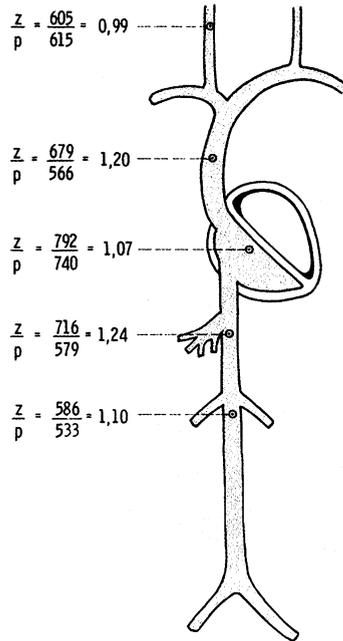


Abb.5 Differentialdiagnose zwischen zentralem Cushing-Syndrom und ektopter ACTH-Produktion bei einem 57jährigen Patienten (aus 67). Venöse Katheterisierung mit Etagen-Blutentnahme.

Die auch in Höhe des Bulbus v. jugularis superior gegenüber der Peripherie etwa gleich hohen zentralen ACTH-Spiegel sprechen für das Vorliegen eines ektopten ACTH-Syndroms (kleinzelligen Bronchialkarzinoms) und gegen ein zentrales Cushing-Syndrom. Das Verhältnis zwischen den zentralen und gleichzeitig in der Peripherie abgenommenen ACTH-Spiegeln liegt für alle zentral entnommenen Proben um 1 (zwischen 0,99 und 1,24), so daß in diesem Fall neben der Sicherung der Diagnose eines ektopten ACTH-Syndroms nicht noch zusätzlich eine Lokalisation des ACTH-produzierenden Karzinoms gelungen ist.

zelfällen nach Remissionen Redzidive beschrieben worden (67a). Nur wenn sich kein Mikroadenom ausmachen läßt oder sich trotz selektiver Mikroadenomentfernung keine Remission einstellt, muß ein anderer therapeutischer Weg eingeschlagen werden. In der Regel wird dann in einer zweiten Operation eine *bilaterale Adrenalektomie* durchgeführt. Eine totale *Hypophysektomie*, eventuell mit ergänzender Kryotherapie (67), ist nur bei älteren Patienten mit einem zentralen Cushing-Syndrom, bei denen kein Mikroadenom gefunden wurde, indiziert, bzw. bei den wenigen Patienten mit größeren ACTH-produzierenden Hypophysenadenomen, so z. B. bei einem Nelson-Syndrom. Die **Bestrahlungstherapie** ist lediglich als ergänzende Maßnahme bei größeren, invasiv wachsenden oder malignen ACTH-produzierenden Tumoren indiziert, da sie als alleinige

Therapie zu wenig erfolgreich ist (49). Lediglich im Kindesalter sind höhere Remissionsraten nach Bestrahlungstherapie eines zentralen Cushing-Syndroms beschrieben worden (38). Auch verändert eine prophylaktische Bestrahlung der Hypophyse nach beidseitiger Adrenaektomie wegen eines zentralen Cushing-Syndroms nicht die Häufigkeit des Auftretens eines Nelson-Tumors (64).

Wichtig ist, daß *vor einem operativen Eingriff* zur Therapie des Cushing-Syndroms eine *entsprechende internistische Therapie*, z. B. der Elektrolytstörungen, des Hypertonus und des Diabetes mellitus, erfolgt, um das Operationsrisiko gering zu halten.

Eine sichere und etablierte **medikamentöse Therapie** – insbesondere Langzeittherapie – des zentralen Cushing-Syndroms gibt es nicht (95). Neben zentral angreifenden Substanzen wie Cyproheptadin (47) und Bromocriptin sind Adrenostatika wie Aminoglutethimid, Metopiron und o,p'-DDD (56) eingesetzt worden (49, 95). Mit letzterer Substanz sind zwar gute Remissionsraten beschrieben worden; diese Therapie bedeutet aber für den Patienten eine ständige Kontrolle sowie Abhängigkeit von einer Substitutionstherapie. Die Therapie mit o,p'-DDD ist vor allen Dingen für cortisolproduzierende Nebennierenkarzinome (34) etabliert.

Gegebenenfalls ist eine ergänzende **Substitutionstherapie** der HVL-Insuffizienz (Tab. 11) bei Patienten mit ACTH-produzierenden Hypophysenadenomen erforderlich.

Seltene hormonaktive Hypophysentumoren

Hormonaktive Hypophysenadenome mit Mehrsekretion der Glykoproteidhormone Thyroid-stimulating hormone (TSH), Luteinizing hormone (LH) bzw. Follicle-stimulating hormone (FSH) stellen eine ausgesprochene Rarität dar (49, 97). So sind einzelne Fälle eines TSH-produzierenden Hypophysenadenoms als Ursache einer Hyperthyreose publiziert worden (2, 61), wobei mehrfach eine gleichzeitige Mehrsekretion von Prolactin erfaßt wurde (5, 35). Auch eine Mehrsekretion von Gonadotropinen durch Hypophysenadenome mit entsprechender Mehrsekretion der Sexualsteroiden wurde beschrieben (17, 28, 88), ebenfalls in Kombination mit einer Prolactinmehrsekretion (16). Auch bei diesen extrem seltenen Tumoren besteht die *Therapie* der Ausschaltung des Hormonexzesses in der Operation und eventuell ergänzender Bestrahlungstherapie mit entsprechender Substitutionstherapie (Tab. 11) der beeinträchtigten übrigen hypophysären Partialfunktionen. Aus der Gruppe der vermeintlich

Tabelle 11 Substitutionstherapie bei Einschränkung bzw. Ausfall hypophysärer Partialfunktionen.

Sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz

- a) Vollständig: 20–30 mg Cortisol (Hydrocortison), über den Tag verteilt (z. B. 10-5-5-5 mg)
 b) Partiiell (z. B. mangelnde Streßfähigkeit): 3mal 5 mg Cortisol (Hydrocortison), über den Tag verteilt

Nur bei nicht ausreichender Mineralocorticoid-Wirkung des Hydrocortisons (Hypotonie) zusätzlich 0,1 mg 9 α -Fluorhydrocortison (1 Tabl. Astonin-H)

Bei Operationen, anderen Erkrankungen, Streß usw.: drastische Erhöhung der Hydrocortisondosis auf ein Mehrfaches der Tagesdosis, z. B. 100–200 mg parenteral über 24 Stunden

Sekundäre Hypothyreose

Substitution mit synthetischen Schilddrüsenhormon-Präparaten, entweder als Monosubstanz (Thyroxin) oder als Kombinationspräparate (Thyroxin/Trijodthyronin-Verhältnis 5:1 bzw. 10:1). Die Dosierung richtet sich nach der Klinik und den gemessenen peripheren Schilddrüsenhormon-Werten (T_4 /TBG [= thyroxinbindendes Globulin]-Quotient)

Hypogonadotroper Hypogonadismus

- a) Weiblich: Substitution mit weiblichen Sexualhormonen, Zweiphasenpräparate bzw. reine Östrogenpräparate.

Bei Kinderwunsch: Freisetzung endogener Gonadotropine durch Clomifen (Dyneric) bzw. Cyclofenil (Fertodur) oder Gonadotropinbehandlung mit Choriongonadotropin (HCG), z. B. Pregnesin, kombiniert mit humanem Menopausengonadotropin (HMG), z. B. Pergonal

- b) Männlich: Substitution mit Androgenen oral, z. B. 2–4mal 40 mg Testosteronundecanoat täglich (2–4 Tabl. Andriol) bzw. i. m. Injektion von Depotpräparaten, z. B. 250 mg Testosteronönanthat alle 2–3 Wochen.

Bei Fertilitätsbehandlung des Mannes: Kombination von HCG und HMG

Die Therapie mit LH-RH ist noch nicht etabliert, aber möglich (51 a)

HGH-Mangel

Dieser ist nur im Kindesalter substituitionsbedürftig, solange noch bei offenen Epiphysenfugen ein Längenwachstum zu erzielen ist. Es werden Wachstumshormon-Extrakte aus humanen Hypophysen eingesetzt. Inwieweit GRF zur Therapie eingesetzt werden kann, bleibt abzuwarten.

Diabetes insipidus

Substitution mit Adiuretinderivaten, z. B. DDAVP = 1-Desamino-8-D-Argininvasopressin (Minirin), 1–2mal täglich eine Dosis zwischen 0,05 und 0,2 ml (entspricht 5–20 μ g) intranasal. Dieses Präparat kann auch parenteral, 2mal 2–4 μ g, verabreicht werden (postoperativ, hypophysäres Koma)

hormoninaktiven Hypophysenadenome (s. unten) läßt sich eine Gruppe von Adenomen abgrenzen, in der eine Mehrsekretion von Untereinheiten der Glykoproteidhormone nachweisbar war (45, 46). Auch wurde ein β -Endorphin produzierendes Hypophysenadenom beschrieben, ohne Mehrsekretion der anderen aus dem Proopiomelanocortin entstehenden Peptide, insbesondere ohne ACTH-Mehrsekretion (90 e). Unter den seltenen Hypophysenadenomen mit

einer gleichzeitigen Mehrsekretion verschiedener Hormone ist die Kombination von HGH- und HPRL-Mehrsekretion am häufigsten anzutreffen (92); hierbei sind verschiedene Typen der Zellverteilung immunhistochemisch beschrieben worden (39b). Auch ist die gleichzeitige Mehrsekretion von 3 Hormonen (ACTH, GH und PRL [Prolactin]) beschrieben worden (69).

Hormoninaktive Hypophysentumoren

Ätiologie, Klinik und Diagnose

Diese Tumoren machen sich entweder durch die *lokale Raumforderung* (Gesichtsfeldausfälle) bzw. durch die *Ausfälle einzelner hypophysärer Partialfunktionen* bemerkbar. Diese Ausführungen gelten aber nur für die größeren hormoninaktiven Hypophysentumoren, während die in über 20% eines Autopsiekrankengutes gefundenen, klinisch nicht in Erscheinung getretenen Mikroadenome (14) ausgeklammert werden.

Die größeren **Adenome** führen meist erst mit ophthalmologischen Zeichen (Gesichtsfeldausfälle, Okulomotoriusparese) zum Arzt. Das klinische Bild der HVL-Insuffizienz, vor allem und zuerst die Zeichen des Hypogonadismus, wird oft jahrelang verkannt bzw. verschwiegen. Hormonausfälle sind in etwa 30–50% klinisch manifest (22, 23, 49, 84). Die genaue endokrinologische Funktionsdiagnostik (Tab.4) erlaubt aber auch, die klinisch nicht manifesten Störungen durch die entsprechenden Stimulationsteste (49, 68, 84) zu erfassen. Am häufigsten sind die Wachstumshormon- und die Gonadotropinsekretion vermindert, seltener sind die ACTH- und die TSH-Sekretion gestört (49, 68, 84).

Die *neuroradiologische Diagnostik* dient wiederum vor allem zur Erfassung der Tumorausdehnung. Ferner müssen differentialdiagnostisch das endokrin inaktive Hypophysenadenom und die übrigen intra-, supra- und parasellären Prozesse ohne Nachweis einer Hormonaktivität abgegrenzt werden (Tab.1). Dies gelingt aber in einer Reihe der Fälle erst durch einen operativen *Eingriff mit histologischer Untersuchung des Operationsmaterials*. **Kraniopharyngiome** können röntgenologisch durch supra- und intraselläre Verkalkungen vermutet werden, auch findet sich typischerweise beim Kraniopharyngiom wegen sei-

ner suprasellären Lokalisation sehr viel häufiger ein Diabetes insipidus, der bei den primären Hypophysenadenomen vor einem operativen Eingriff eine Seltenheit darstellt (49). Andere Ursachen einer sellanahen Raumforderung wie Granulome oder Metastasen sind häufig durch die bereits feststehende Diagnose der Grunderkrankung abzugrenzen. **Primäre hormoninaktive Hypophysenkarzinome** sind ebenso wie die nur in Einzelfällen beschriebenen Karzinome mit Cushing-Syndrom (39a) und Akromegalie eine Rarität (49, 97). Differentialdiagnostisch muß bei einer Sellavergrößerung auch an das *Syndrom der „leeren Sella“* gedacht werden, insbesondere wenn relativ geringgradige endokrine Ausfälle (70a, 91b) einer erheblichen Sellavergrößerung gegenüberstehen. Die Sicherung der Diagnose gelingt durch Computertomographie bzw. durch Pneumenzephalographie (49, 68). Auch Aquäduktstenosen und sellanahe Aneurysmen können zur Sellaerweiterung mit endokrinen Ausfällen führen (24).

Therapie

Ziel der Therapie ist die Entfernung bzw. Verkleinerung des Tumors und die medikamentöse Substitution von Ausfällen der hypophysären Partialfunktionen. Zur Tumorentfernung wird in der Regel **neurochirurgisch** interveniert (22, 22a, 23, 49, 97), wobei Ausdehnung und Lokalisation über den operativen Zugangsweg (transkranial oder transsphenoidal) entscheiden. Kraniopharyngiome werden in der Regel transkranial operiert (22, 22a, 49). Eine ergänzende **Strahlentherapie** bei nicht vollständiger Entfernung des Tumors bzw. eine alleinige Strahlentherapie bei Inoperabilität (Hochvolttherapie) ist möglich. Die hormoninaktiven Hypophysenadenome sind aber nur relativ wenig strahlenempfindlich (49), so daß der operativen Therapie prinzipiell der Vorzug zu geben ist. Vereinzelt sind Tumorverkleinerungen durch eine Therapie mit **Dopaminagonisten** auch bei hormoninaktiven Hypophysenadenomen beschrieben worden (38a). Dieser therapeutische Effekt von Dopaminagonisten ist aber offensichtlich selten und kann nicht als Standardtherapie gelten. – Das Ausmaß und die Dosierung der jeweiligen hormonellen **Substitutionstherapie** richtet sich nach dem Ausfall der endokrinen Funktionsdiagnostik (Tab.4) und muß individuell gesteuert werden. In Tab.11 ist die Substitutionstherapie der einzelnen hypophysären Partialfunktionen zusammengestellt.

Tumoren der Nebennieren

Einteilung und Diagnose

Einteilung: Bei den Tumoren der Nebenniere muß entsprechend der unterschiedlichen entwicklungsge-
schichtlichen Herkunft der beiden Anteile der Nebenniere zwischen Tumoren der Rinde und des Marks unterschieden werden, und zwar pathologisch-anatomisch und auch funktionell. So produzieren die hormonaktiven *Tumoren der Rinde* die verschiedenen Steroidhormone mit Glucocorticoid-, Mineralocorticoid- und/oder Androgenwirkung, während die hormonaktiven *Marktumoren* Catecholamine bzw. deren Vorstufen und/oder Metaboliten sezernieren. In Tab. 12 sind die primären, hormonaktiven und hormoninaktiven Nebennierentumoren zusammengestellt und anderen differentialdiagnostisch in Frage kommenden Nebennierenprozessen gegenübergestellt. Für die **Differentialdiagnose** dieser Prozesse sind bei den hormonaktiven Tumoren die Symptome des jeweiligen Hormonexzesses richtungsweisend (55b), während bei den hormoninaktiven Tumoren bzw. bei Metastasen die Raumforderung und eventuell die Symptome des Ausfalls der Nebennierenrindenfunktion (Morbus Addison) im Vordergrund stehen. So umfaßt die Diagnostik zum einen die Hormonanalytik zur Sicherung eines Hormonexzesses bzw. eines Hormondefizits. Zum anderen müssen röntgenologische Verfahren zur Lokalisation und Erfassung der Ausdehnung des Nebennierentumors eingesetzt werden. Bei hormonaktiven Nebennierentumoren muß immer die Sicherung des Hormonexzesses der Lokalisationsdiagnostik vorausgehen. Ein Nebennierentumor muß immer bezüglich seiner Funktion abgeklärt werden, bevor eine operative Entfernung vorgenommen wird. Je nach Art der zugrundeliegenden Erkrankung ist nämlich die operative Entfernung eines Nebennierentumors mit einer speziellen Vorbehandlung bzw. Substitutionstherapie nach Entfernung des Tumors verbunden.

Nebennierenrindentumoren mit Cushing-Syndrom

Epidemiologie und Diagnose

Epidemiologie: Diese Ursache eines Cushing-Syndroms ist im *Erwachsenenalter* selten und liegt nur in etwa einem Fünftel bis einem Viertel der Fälle (37, 49) vor, sieht man von den medikamentösen Formen und dem ektopen ACTH-Syndrom ab (s. auch Abb.3). Im *Kindesalter* finden sich gegenüber der selteneren bilateralen Hyperplasie (ca. 30%) häufiger Nebennierentumoren (60–70%), wobei in der Mehrzahl der Fälle – ebenfalls im Gegensatz zum Erwachsenenalter – ein Karzinom vorliegt (37, 49).

Die klinische Symptomatik des Cushing-Syndroms und die hormonanalytische Sicherung der

Verdachtsdiagnose wurden bereits abgehandelt, ebenso die differentialdiagnostische Abgrenzung des Nebennierentumors mit Cushing-Syndrom (Abb.3 und 4) von den anderen Cushing-Formen (Tab.9 und 10). *Erst nach hormonanalytischer Sicherung der Diagnose „Cushing-Syndrom bei Nebennierentumor“ erfolgt die Seitenlokalisation mit Hilfe der Lokalisationsdiagnostik* (Tab.13). Hierbei haben die nichtinvasiven Verfahren, *Sonographie* und *Computertomographie*, die größte Bedeutung (36, 53, 63). Stimmen beim Nebennierentumor mit Cushing-Syndrom diese beiden Verfahren in der Lokalisation überein, kann auf eine weitere Lokalisationsdiagnostik verzichtet werden. Die Größe der Nebennierentumoren mit Cushing-Syndrom reicht in der Regel aus, um mit diesen Methoden erfaßt zu werden. Auch erlaubt zumindest die Computertomographie die Diagnose eines invasiven Wachstums und damit die Verdachtsdiagnose eines Karzinoms. In Zweifelsfällen muß eine ergänzende *Arteriographie* zugezogen werden. Eine venöse Katheterisierung mit selektiver Blutentnahme aus den Nebennierenvenen oder eine Nebennieren-Szintigraphie mit ^{131}J -Cholesterin (6, 37) ist bei Nebennierentumoren mit Cushing-Syndrom nur indiziert, wenn die anderen Metho-

Tabelle 12 Zusammenstellung der primären Nebennierentumoren und anderer differentialdiagnostisch abzugrenzender Nebennierenprozesse.

Tumoren mit Hyperkortisolismus (Cushing-Syndrom)
 Tumoren mit Aldosteronismus (Conn-Syndrom)
 Tumoren mit vermehrter Androgenproduktion (erworbenes adrenogenitales Syndrom)
 Tumoren mit Feminisierung
 Phäochromozytome
 Hormoninaktive Nebennierentumoren
 Kongenitales adrenogenitales Syndrom
 Metastasen
 Tuberkulome der Nebenniere

Tabelle 13 Lokalisationsdiagnostik bei Nebennierentumoren.

Obligatorisch: Sonographie, Computertomographie
Ergänzend: venöse Katheterisierung mit selektiver Blutentnahme aus den Nebennierenvenen bzw. mit Etagenblutentnahme
Selten: Arteriographie, Venographie
Extrem selten: Nebennierenszintigraphie mit ^{131}J -Cholesterin, beim Phäochromozytom, ^{131}J -m-Jodbenzylguanidin
Überflüssig: Retropneumoperitoneum mit Infusionspyelographie

den bei hormonanalytisch gesicherter Diagnose versagt haben.

Eine Lokalisation des Nebennierentumors durch ein Retropneumoperitoneum mit Infusionspyelographie sollte wegen der großen Belastung der Patienten durch diese Untersuchung und der keinesfalls besseren Aussagefähigkeit nicht mehr durchgeführt werden.

Therapie

Bei nachgewiesenem Nebennierentumor mit Cushing-Syndrom ist die **operative Entfernung** des Nebennierentumors die Therapie der Wahl (37, 48, 49, 97). Auch bei Karzinomen sollte bei nicht allzu weit fortgeschrittenem, lokal invasivem Wachstum eine Operation zur Reduktion der hormonproduzierenden Tumormasse durchgeführt werden. Bei nachgewiesener Fernmetastasierung mit z. B. Lymphangiosis carcinomatosa ist allerdings vom operativen Eingriff keine Linderung mehr zu erwarten, sondern sollte die medikamentöse Therapie (s. unten) sofort eingesetzt werden. Als operativer Zugangsweg zu den Nebennieren kann sowohl der Weg vom Rücken aus als auch der Zugang über eine Oberbauchlaparotomie gewählt werden. Der zweite Weg ist auf jeden Fall einzuschlagen, wenn präoperativ eine nicht völlig eindeutige Seitenlokalisierung des hormonanalytisch nachgewiesenen Nebennierentumors gelungen sein sollte, da über diesen Zugang beide Nebennieren einwandfrei beurteilt werden können. Eine *spezifische Vorbereitung* für die Operation ist nicht erforderlich, sieht man einmal von einer möglichst günstigen Vorbehandlung der Einzelsymptome des Cushing-Syndroms ab, wie Hypertonus, Diabetes mellitus und Hypokaliämie. Zwingend erforderlich ist eine *Cortisolsubstitution, die bereits intraoperativ zum Zeitpunkt der Tumorpräparation eingeleitet werden muß*. Die Höhe der Dosierung richtet sich nach dem postoperativen Verlauf; man beginnt mit einem Mehrfachen der üblichen Tagesdosis parenteral (Tab. 11). Die Reduktion der Cortisoldosis bis zur Erhaltungsdosis erfolgt auch bei unkompliziertem Verlauf über mehrere Tage. Die kontralaterale Nebenniere ist aufgrund der Cortisolmehrproduktion des Tumors mit konsekutiver Suppression der endogenen ACTH-Sekretion (Abb. 3) atrophisch. Die endogene ACTH-Sekretion und damit die Funktion der verbliebenen kontralateralen Nebenniere kommt frühestens nach Wochen, meist erst nach Monaten, in einigen Fällen – wie auch von uns selbst beobachtet – erst nach Jahren in Gang.

Handelt es sich bei dem Nebennierentumor mit Cushing-Syndrom um ein Karzinom, so sollte bei unvollständiger operativer Entfernung bzw. bei nicht durchführbarer Operation eine ergänzende **Chemotherapie** bzw. **Bestrahlungstherapie** durchgeführt werden. Hier sind vor allen Dingen mit dem *Adrenostatikum o.p'-DDD* Erfolge beschrieben worden (4, 37, 54, 55 a), das jetzt in einer gün-

stigen, erst im Dünndarm löslichen galenischen Zubereitung vorliegt (Lysodren), was die toxischen Nebenwirkungen dieses Präparats mit Übelkeit, Erbrechen und Durchfällen mildert. Die hierbei notwendige Dosis schwankt stark (zwischen 1 und 10 g/Tag), wobei in einer neuen Publikation auf die sehr lange Verweildauer des Medikamentes im Serum auch nach Absetzen hingewiesen wird, was zu einer Verringerung der Dosierung dieses Medikaments bei Patienten mit Nebennierenkarzinom geführt hat (34). Neben positiven Berichten gibt es aber auch zahlreiche Therapieversager (40).

Die Therapie mit o,p'-DDD muß in der Regel mit einer Cortisol-Substitutionstherapie kombiniert werden. Andere Adrenostatika sind eingesetzt worden, eignen sich aber nicht zur Dauertherapie (40, 49).

Die Bestrahlungstherapie hat bisher keine sichere Verbesserung der Prognose gebracht, scheint aber eventuell ihre Bedeutung bei der Verhinderung eines lokalen Rezidivs nach vollständiger Entfernung des Karzinoms zu haben (40, 49).

Primärer Aldosteronismus (Conn-Syndrom)

Klinik und Diagnose

Leitsymptome für das Conn-Syndrom sind die **Hypertonie** und die **Hypokaliämie**, die beide nur mäßig ausgeprägt sein können. Die übrigen Symptome (Tab. 14) sind eher unspezifisch. Die Hypokaliämie ist mit einer im Verhältnis zur Höhe des Kaliumspiegels deutlichen Hyperkaliurie verbunden. Auch ist in der Regel eine metabolische Alkalose nachweisbar. Die Sicherung der Verdachtsdiagnose gelingt durch den Nachweis einer erhöhten Aldosteronsekretion bei supprimierter bzw. erniedrigter Plasmarenin-Aktivität (Tab. 15). Dieses Krankheitsbild ist eine der seltenen Ursachen eines Hypertonus, wenn auch von der wirklichen Häufigkeit dieses Krankheitsbildes unterschiedliche Vorstellungen bestehen (37, 49). Insgesamt sind aber erst einige hundert Fälle seit der Erstveröffentlichung durch *Conn* (10) publiziert worden. Die *Abgrenzung dieses Krankheitsbildes von den sehr viel häufigeren unterschiedlichen Ursachen eines sekundären Hyperaldosteronismus* ist durch die **Hormonanalytik** möglich, weil bei allen Formen des sekundären Aldosteronismus die vermehrte Aldosteronsekretion auf einer erhöhten Plasmarenin-Aktivität beruht.

Extrem selten kann ein *corticosteronproduzierender Tumor* Ursache eines vom Conn-Syndrom klinisch nicht zu unterscheidenden Krankheitsbildes sein (62). An

Tabelle 14 Klinische Symptome des primären Hyperaldosteronismus (aus Conn, J.W., R.F.Knopf, R.M.Nesbit: Amer. J. Surg. 107 [1964] 159).

Klinisches Symptom	Häufigkeit in Prozent
Hypertonie	100
Hypokaliämie	100
Proteinurie	85
Hyposthenurie	80
EKG-Veränderungen	80
Muskelschwäche	73
Polyurie	72
Hypernatriämie	65
Kopfschmerzen	51
Retinopathie	50
Polydipsie	46
Kardiomegalie	41
Parästhesien	24
Sehstörungen	21
Intermittierende Paralyse	21
Intermittierende Tetanie	21
Müdigkeit	19
Muskelschmerzen	16
Symptomlosigkeit	6
Paralysen	4
Signifikante Ödeme	3

Tabelle 15 Diagnostik des Conn-Syndroms.

1. Erniedrigte bzw. supprimierte Plasmanrenin-Aktivität auch nach Stimulation (Orthostase, Saluretika)
2. Erhöhte Aldosteron-Exkretion im 24-Stunden-Urin bzw. Aldosteron-Plasmaspiegel

diese Rarität muß gedacht werden, wenn trotz eindeutiger klinischer Symptomatik mit Hypertonie und Hypokaliämie kein Hyperaldosteronismus gefunden wird.

Erst nach hormonanalytischer Sicherung der Diagnose eines Conn-Syndroms erfolgt die **Lokalisationsdiagnostik**. Hierbei ist zu beachten, daß die Mehrzahl der aldosteronproduzierenden Nebennierenadenome klein ist (37, 49) und deshalb die Lokalisation mit den nichtinvasiven Verfahren (Computertomographie, Ultraschall [36, 53, 63], Tab. 13) in einer Reihe der Fälle nicht gelingen kann. Eine Operation sollte nur durchgeführt werden, wenn ein Tumornachweis gelungen ist, da als Ursache des primären Aldosteronismus in etwa einem Drittel der Fälle eine beidseitige Hyperplasie der Nebennieren mit Aldosteron-Mehrsekretion vorliegt (37, 49), die konservativ behandelt werden sollte (s. unten). Es sind hormonanalytische Differenzierungsmöglichkeiten zwischen Adenom und Hyperplasie beschrieben worden (26, 31, 37, 97a), die aber im Einzelfall nicht sicher genug sind, so daß weitere Verfahren zur Sicherung der Adenomdiagnose und zur Seitenlokalisierung eingesetzt werden müssen. Hier hat die *selektive venöse Katheterisierung der*

Nebennieren- bzw. Nierenvenen (Tab. 13) ihre besondere diagnostische Bedeutung (37, 49, 55, 97a). Ein Beispiel gibt Abb.6. Die übrigen Lokalisationsverfahren (Tab. 13) haben sich wegen der schwierigen Erfäßbarkeit von kleineren Tumoren (Arteriographie, Szintigraphie) bzw. wegen Nebenwirkungen (Venographie mit der Gefahr des Extravasates oder des Nebennierenapoplexes) nicht so bewährt (37) und sollten erst in zweiter Linie bei Versagen der übrigen Methoden eingesetzt werden.

Therapie

Erst nach radiologischer und/oder hormonanalytischer Sicherung des Adenoms und der Seitenlokalisierung erfolgt die *Operation* mit dem Ziel der Entfernung des Tumors, wobei die betroffene Nebenniere in der Regel vollständig mitentfernt werden muß. Ein Karzinom mit Hyperaldosteronismus stellt eine Rarität dar (26, 37). Es ist eine *spezifische Vorbehandlung*, abhängig von der Ausprägung der klinischen Leitsymptome Hypertonie und Hypokaliämie, mit einem Aldoste-

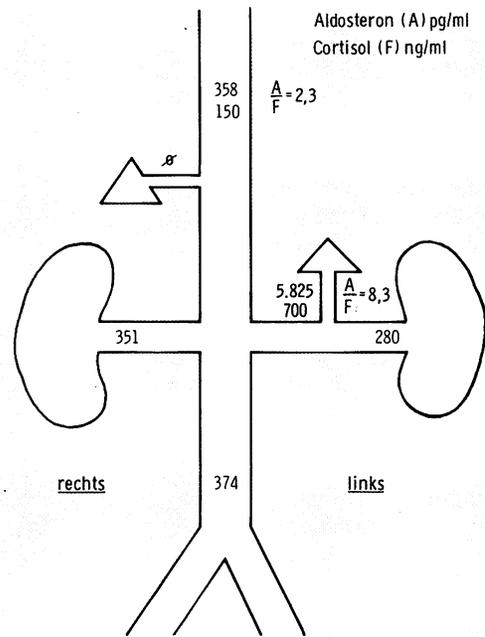


Abb.6 Lokalisation eines Mikroadenoms der linken Nebennierenrinde bei einem 44jährigen Patienten bei humoral, gesichertem Conn-Syndrom durch Etagenblutentnahme.

Der Aldosteron-Cortisol-Quotient liegt in der linken Nebennierenvene um ca. 3–4fach höher als systemisch. Auch in der Region der rechten Nebennierenvene, die in diesem Fall nicht selektiv katheterisiert werden konnte, lag der Quotient nicht höher als systemisch. Die Lokalisationsdiagnose wurde operativ und histologisch gesichert. Es fand sich ein Mikroadenom mit einem Durchmesser von ca. 1,5 mm. Der Patient ist seither gesund (gemeinsame Beobachtung mit H. Witzgall).

ronantagonisten (Spironolacton) notwendig. Eine *postoperative Substitutionstherapie* mit Cortisol muß in der Regel nicht durchgeführt werden, kann aber in Einzelfällen, in denen Corticosteron vom Adenom ebenfalls sezerniert wird und zu einer ACTH-Suppression mit Atrophie der kontralateralen Nebenniere geführt hat, notwendig werden (49, 62). Die beidseitige Nebennierenhypertrophie mit vermehrter Aldosteronsekretion als Ursache des Conn-Syndroms sollte konservativ mit *Aldosteronantagonisten* behandelt werden, da selbst eine bilaterale Adrenalectomie mit der Notwendigkeit der lebenslangen Cortisolsubstitution in einer Reihe von Fällen nicht den erwarteten Behandlungserfolg gebracht hat (37, 49).

Nebennierentumoren mit vermehrter Androgenproduktion

Klinik und Diagnose

Die *klinischen Symptome eines virilisierenden Tumors* der Nebenniere (Tab. 16) sind bei Frauen und Kindern vor der Pubertät sehr viel leichter zu erfassen als bei Männern (37, 49). *Die androgenproduzierenden Nebennierentumoren müssen von den anderen Ursachen eines Hirsutismus bzw. Virilismus* (Tab. 17) abgegrenzt werden (37, 49, 60, 94, 97). Bei einer Hypertrichose ohne Zunahme der Symptome und ohne wesentliche Periodenstörungen kann diagnostische Zurückhaltung geübt werden. Dagegen bedarf jeder **Hirsutismus mit zunehmenden Symptomen**, Periodenstörungen (Amenorrhö) oder gar Virilisierungszeichen (Tab. 16) einer genauen hormonanalytischen Abklärung zur Erfassung einer der möglichen Ursachen (Tab. 17), bevor die Diagnose eines „idiopathischen“ Hirsutismus gestellt wird. In Tab. 18 sind die **Hormonbefunde** bei den verschiedenen Formen des Hirsutismus bzw. Virilismus zusammengestellt. Die relativ unspezifische Bestimmung der Ausscheidung der 17-Ketosteroide im 24-Stunden-Urin scheint durch die jetzt mögliche Bestimmung von *Dehydroepiandrosteron* bzw.

Tabelle 17 Differentialdiagnose des Hirsutismus bzw. Virilismus (nach von Werder u. Mitarb.).

Adrenale Ursachen

Adenome
Karzinome
beidseitige Nebennierenrinden-Hyperplasie (Cushing-Syndrom bei ACTH-Exzess)
kongenitales adrenogenitales Syndrom

Ovarielle Ursachen

Tumoren (z. B. Arrhenoblastome, NNR-Resttumoren)
polyzystische Ovarien (Stein-Leventhal-Syndrom)
vermehrte Stimulation durch HCG (ektop bzw. Schwangerschaft)

Medikamentöse Ursachen

Androgene
Progesteronderivate (19-Nortestosteronderivate und Danazol)
Glucocorticoide und ACTH
nichtsteroidale Medikamente (Diphenylhydantoin, Diazoxid, Hexachlorobenzol, Penicillamin, Minoxidil)

Idiopathischer Hirsutismus

von Dehydroepiandrosteronsulfat, das praktisch keine Tagesrhythmik aufweist, in den Hintergrund gedrängt zu werden (1, 37). Eine deutliche Vermehrung von Dehydroepiandrosteron bzw. Dehydroepiandrosteronsulfat spricht für einen Nebennierentumor und gegen einen Tumor des Ovars, wobei das kongenitale adrenogenitale Syndrom ausgeschlossen werden muß. Letzteres Krankheitsbild wird bei den homozygoten Formen bereits im frühen Kindesalter diagnostiziert, und zwar durch die Messung der massiv erhöhten spezifischen Steroide vor dem jeweiligen Enzymblock, z. B. *17 α -Hydroxyprogesteron* beim 21-Hydroxylase-Mangel. Die heterozygote Form des 21-Hydroxylase-Mangels, die in der Regel erst nach der Pubertät manifest wird und zum Hirsutismus ohne wesentliche Virilisierung führt, kann in einer Reihe von Fällen durch einen ACTH-Stimulationstest mit Erfassung eines überhöhten Anstiegs von *17 α -Hydroxyprogesteron* erfaßt (43) und somit von den anderen Ursachen des Hirsutismus bzw. Virilismus abgegrenzt werden. Die *Differenzierung zwischen Tumor der Nebenniere bzw. Tumor des Ovars* ist oft genug schwierig und auch durch den Einsatz von Stimulationstesten mit ACTH bzw. HCG und des Dexamethason-Suppressionstestes (Tab. 18) nicht immer eindeutig zu treffen (37, 49). In dieser Situation sollte bei dringendem Tumorverdacht (deutlich erhöhte basale Androgenspiegel) eine Katheterisierung der Nebennierenvenen bzw. der Venen des Ovars (Beispiel in Abb. 7) durchgeführt werden (41, 73, 89). Mit dieser Maßnahme kann gleichzeitig eine Seitenlokalisation des erfaßten Nebennierentumors erfolgen, falls nicht schon der biochemisch gesicherte androgenproduzierende Nebennierentumor durch nichtinva-

Tabelle 16 Symptome der Virilisierung.

Mädchen bzw. Frauen:

Kliorishypertrophie
Hirsutismus
Stirnglatze
tiefere Stimme
Amenorrhö

Jungen:

Pseudopubertas praecox mit kleinen Hoden

Männer:

Abnahme des Hodenvolumens

Tabelle 18 Hormonbefunde bei den verschiedenen Formen des Hirsutismus bzw. Virilismus (nach von Werder u. Mitarb.).

Ursachen	17-Ketosteroide (17-KS) 24-h-Urin	Dehydro-epiandrosteron (Sulfat) (DHEA [S])	Testosteron (T)	Cortisol (C)	Spezielle Hormone	Dexamethason-Suppression	ACTH-Stimulation	HCG-Stimulation
<i>Adrenale Ursachen</i>								
1. Androgenproduzierende Adenome	↑↑	↑↑	↑	n	ACTH n	-	-/+	-
2. Karzinome	↑↑	↑↑	↑	↑/n	ACTH ↓/n	-	-/+	-
3. Beidseitige NNR-Hyperplasie (Cushing-Syndrom)	↑	↑	↑	↑/↑↑	ACTH ↑	+	+	-
4. 21-Hydroxylase-Mangel	↑/↑↑	↑/↑↑	↑	n/↓	17α-Hydroxyprogesteron ↑/↑↑	+	+	-
5. 11-Hydroxylase-Mangel	↑/↑↑	↑/↑↑	↑	n/↓	11-Desoxycortisol ↑	+	+	-
<i>Ovarielle Ursachen</i>								
1. Arrhenoblastom	n/↑	n	↑/↑↑	n		T-C+ 17-KS- (+) DHEA (S)+	T-C+ 17-KS+ DHEA (S)+	T+
2. NNR-Resttumoren	↑	n/↑	n/↑/↑↑	n/↑			T-/+; C+	T+
3. übrige androgenproduzierende Tumoren	n/↑	n	↑/↑↑	n		T-	T-; C+	T+
4. Polyzystische Ovarien	n/↑	n	n/↑	n	Gonadotropine (↑)	T+	T-/+; C+	T+
<i>Idiopathische Entstehung</i>	n/(↑)	n/(↑)	n/(↑)	n		+	T-/+ C+	T+

n = normal, (↑) = grenzwertig erhöht, ↑ = erhöht, ↑↑ = exzessiv erhöht, ↓ = erniedrigt, + = vorhanden, - = fehlt

sive Verfahren (Sonographie, Computertomographie, Tab. 13) nachgewiesen werden kann (36, 53, 63).

Therapie

Die Therapie der Wahl bei gesichertem androgenproduzierenden Nebennierentumor ist die operative Entfernung des Tumors, wobei oft genug erst die Operation mit der damit möglichen histologischen Untersuchung ein Karzinom aufdeckt. Auch bei androgenproduzierenden Nebennierentumoren kann es in einem gewissen Prozentsatz der Fälle zu einer Atrophie der kontralateralen Nebennierenrinde aufgrund einer ACTH-Suppression kommen (49). Die Operation muß also zur Sicherheit unter einer parenteralen Cortisol-Substitution erfolgen. Wie rasch die Cortisol-Substitutionstherapie beendet werden kann,

hängt von dem Nachweis der intakten Cortisolsekretion der kontralateralen Nebenniere ab. Das Ausmaß des operativen Eingriffs wird abhängig vom Alter der Patienten und vom Malignitätsgrad zu variieren sein. Bereits metastasierende Nebennierenrindenzarzinome mit vermehrter Androgenproduktion können ebenfalls auf eine o,p'-DDD-Behandlung ansprechen (4, 37, 40, 49, 54, 55 a).

Nebennierenrindentumoren mit Feminisierung

Epidemiologie, Klinik und Diagnose

Ein Nebennierentumor mit Feminisierung stellt eine Rarität dar (3, 37, 49, 76, 79). Bisher sind we-

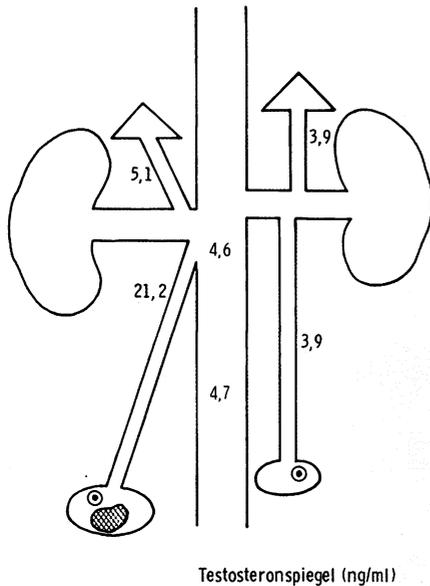


Abb.7 Lokalisationsdiagnostik bei einer 57jährigen Patientin mit einem kleinen androgenproduzierenden Ovarialtumor. Im Bereich des venösen Abflußgebietes des rechten Ovars findet sich ein deutlich höherer Testosteronspiegel als in den übrigen ovariellen und adrenalen Abflußgebieten. Der somit im rechten Ovar vermutete androgenproduzierende Tumor wurde operativ und histologisch gesichert (gemeinsame Beobachtung mit I.Marschner und H.Mickan).

niger als 100 Fälle bekanntgeworden, wobei in einer älteren Zusammenstellung 52 Fälle zusammengetragen wurden (30). Oft handelt es sich bei diesen Tumoren um Karzinome (30, 37, 49). Die Östrogenüberproduktion macht sich bei Männern insbesondere durch eine Gynäkomastie und eine Hodenatrophie bemerkbar. Es sind also *differentialdiagnostisch die übrigen Gynäkomastie-Ursachen abzugrenzen* (Tab. 19). Zu sichern ist die Diagnose durch den Nachweis einer deutlich vermehrten Östrogenausscheidung (30, 37, 49) und die Lokalisation des Nebennierentumors (Tab. 13). Ein Wiederauftreten von Östrogenaktivität bei Frauen in der Postmenopause muß an die seltene Möglichkeit eines östrogenproduzierenden Nebennierentumors denken lassen (76).

Therapie

Die Therapie besteht in der operativen Entfernung des Tumors. Bei Nebennierenrindenzinon mit Feminisierung kann bei nicht möglicher vollständiger operativer Entfernung eine Therapie mit o,p'-DDD versucht werden (40).

Tabelle 19 Gynäkomastie-Ursachen.

<ul style="list-style-type: none"> Hypogonadismus <ul style="list-style-type: none"> Klinefelter-Syndrom und andere Intersexformen Kastration Pubertätsgynäkomastie Testestumoren <ul style="list-style-type: none"> Teratome, Seminome, Androblastome u. a. Feminisierende Nebennierenadenome bzw. -karzinome Prolaktinome Hyperthyreose Lebererkrankungen Medikamente <ul style="list-style-type: none"> Östrogene Gonadotropine Spironolacton Cimetidin
--

Hormoninaktive Nebennierentumoren

Pathologische Anatomie und Diagnose

Auch diese Tumoren sind selten (37, 51). Die Diagnose wird in der Regel erst dann gestellt, wenn die Tumoren durch ihre Größe zur Raumforderung führen. Häufig handelt es sich um Karzinome. Sehr viel häufiger als diese großen Nebennierentumoren sind kleine Adenome der Nebennieren, die intra vitam nicht diagnostiziert werden, sondern nur zufällig bei Sektionen entdeckt werden (18, 37, 72). In letzter Zeit werden durch die immer häufiger eingesetzte abdominelle Computertomographie kleinere hormoninaktive Nebennierenadenome öfters als zufälliger Nebenbefund diagnostiziert.

Obwohl die hormoninaktiven Nebennierentumoren keinerlei Steroide mit biologischer Hormonaktivität und einem entsprechend klinisch definierbaren Krankheitsbild produzieren, gibt es eine Reihe von Hinweisen, daß auch von diesen Tumoren Steroidhormone produziert werden, und zwar Vorstufen der Steroidogenese ohne eigene biologische Aktivität (25, 29, 37).

Die zur Lokalisationsdiagnostik bei Nebennierentumoren eingesetzten Verfahren (Tab. 13) dienen zur Erfassung der Größe eines hormoninaktiven Nebennierentumors, wobei hierzu die nichtinvasiven Verfahren in der Regel ausreichen. Die Frage einer Malignität bzw. des Einbruchs in andere Organe ist aber bisweilen nur durch angiographische Verfahren zu klären. *Differentialdiagnostisch müssen Metastasen anderer Karzinome* in die Nebennieren abgegrenzt werden, was meist durch den bekannten bösartigen Grundprozeß möglich ist. Auch muß als Differentialdiagnose ein *tuberkulöser Befall der Nebennieren* ausgeschlossen werden, nachdem es hierdurch bisweilen zu großen „Nebennierentumoren“ kommen kann. Hier stehen dann die Zeichen der Nebennierenrindeninsuffizienz im Vor-

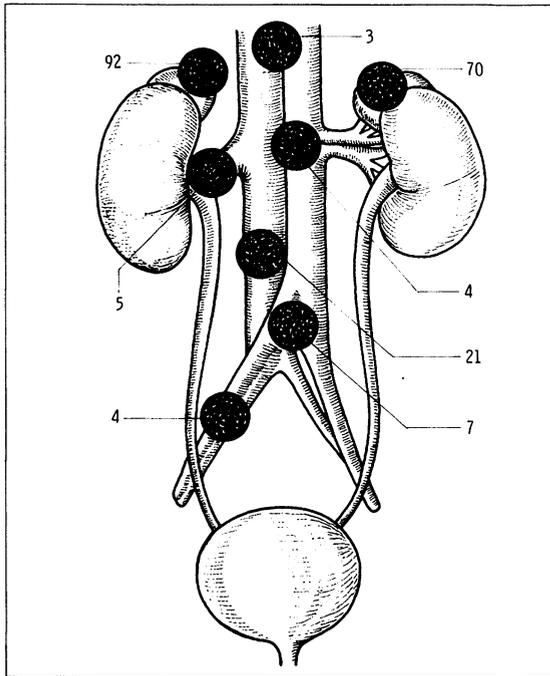


Abb.8 Schematische Darstellung der Lokalisation von insgesamt 206 Phäochromozytomen (nach 32); 44 Phäochromozytome (= 21,4%) liegen extraadrenal.

dergrund (49). Eine seltene Ursache für eine Raumforderung im Bereich der Nebennieren stellen *Nebennierenzysten* dar (36a), die ebenfalls häufig als Zufallsbefunde durch die jetzt häufiger eingesetzten nichtinvasiven bildgebenden Verfahren (Sonographie, Computertomographie) entdeckt werden.

Therapie

Die Therapie der Wahl stellt eine Operation der hormoninaktiven Nebennierentumoren dar. Sie dient der Beseitigung der Raumforderung und kann aber manchmal nur noch palliativen Charakter haben, ohne die Möglichkeit, das Nebennierenkarzinom vollständig zu entfernen. Eine zusätzliche Therapie mit α , β -DDD sollte versucht werden (4, 34, 40, 54), wenn auch ein echter Therapieerfolg selten ist (40). Inwieweit die zufällig diagnostizierten kleineren hormoninaktiven Nebennierentumoren ebenfalls immer einer operativen Therapie zugeführt werden müssen, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abschätzbar.

Tumoren des Nebennierenmarks (Phäochromozytom)

Die verschiedenen Tumoren des Nebennierenmarks sind in Tab.20 zusammengefasst. Je nach dem histologischen Entwicklungsgrad unter-

Tabelle 20 Tumoren des Nebennierenmarks.

Neuroblastome (Sympathogoniome, Sympathoblastome)
Ganglioneurome, z. T. maligne
Phäochromozytome, z. T. maligne
Extraadrenale Phäochromozytome (Paragangliom bzw. Chemodektom)

scheidet man *Neuroblastome*, *Ganglioneurome* und *Phäochromozytome*. Letztere können auch extraadrenal liegen (Abb.8) und werden dann als *Paragangliome* oder *Chemodektome* bezeichnet.

Neuroblastome und Ganglioneurome

Epidemiologie und Diagnose

Die Neuroblastome und die Ganglioneurome sind nicht mit endokrinen Symptomen verbunden; insbesondere fehlt die für das Phäochromozytom charakteristische Hypertonie. Es werden aber auch von diesen Tumoren Vorstufen bzw. Metaboliten der Catecholamine ausgeschieden (Dopamin, Homovanillinsäure). Die *Neuroblastome* treten vorwiegend im Kindesalter in den ersten Lebensjahren auf (37, 49); sie gehören zu den häufigsten malignen Tumoren im Kindesal-

Tabelle 21 Häufigkeit der Phäochromozytomsymptome (nach Graham aus Labhart, A.: Klinik der Inneren Sekretion. Springer, Berlin 1978).

Symptome	Paroxysmale Form %	Dauerform %
Kopfschmerzen	92	72
Übermäßiges Schwitzen	65	70
Herzklopfen mit oder ohne Tachykardie	73	51
Blässe, vorwiegend im Gesicht	60	28
Nervosität oder Angstgefühl	60	28
Tremor	51	26
Nausea mit oder ohne Erbrechen	43	26
Schwäche, Erschöpfung oder Müdigkeit	38	15
Thoraxschmerz	32	13
Abdominalschmerz	16	15
Sehstörungen	3	21
Gewichtsverlust über 10%	14	15
Raynaud-Krankheit	8	3
Dyspnoe	11	18
Verstopfung	0	13
Grand mal	5	3
Hitzegefühl oder Wallungen oder beides	11	8
Bradykardie, vom Patienten wahrgenommen	8	3
Hitzeunverträglichkeit	3	8
Schwindel oder Benommenheit	11	3
Parästhesien oder Schmerzen in den Armen	11	0

ter. Knochensystem, Leber und Lymphknoten werden am häufigsten von Neuroblastometastasen befallen (7, 37, 49). Abgesehen von vereinzelt beobachteten spontanen Regressionen (7), ist die Prognose im allgemeinen schlecht.

Therapie

Eine *Operation* soll in der Regel immer versucht werden. Zusätzlich sind eine *Bestrahlungstherapie* sowie eine *Zytostatikatherapie* mit Cyclophosphamid, DTIC, Adriamycin und Vincristin eingesetzt worden (7, 9, 50, 58). Durch den Einsatz dieser Maßnahmen konnte die Überlebenszeit verlängert werden, ohne aber die Heilungsrate zu erhöhen.

Phäochromozytom

Epidemiologie, Klinik und Diagnose

Das Phäochromozytom ist das typische Krankheitsbild des Nebennierenmarktumors im Erwachsenenalter mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr. Die Häufigkeit der Symptome bei Phäochromozytopatienten ist in Tab.21 zusammengestellt. Diese *Symptome können im Einzelfall sehr uncharakteristisch und von geringem Ausmaß sein*, insbesondere wenn eine milde Dauerform einer Hypertonie vorliegt, so daß man vor allem bei jüngeren Hypertonikern ein Phäochromozytom ausschließen sollte. Ein Phäochromozytom wird durch eine – möglichst wiederholt – nachgewiesene **erhöhte Ausscheidung der Catecholamine** und ihrer Metaboliten im 24-Stunden-Urin bewiesen (37, 49). Die sehr aufwendige und bisher deshalb wenig verbreitete Bestimmung der Plasmacatecholamine scheint eine gute Abtrennung von Patienten mit einem Phäochromozytom von anderen Hypertoniepatienten zu gewährleisten (8). Im Zweifelsfall müssen Provokations- bzw. Lysisteste (Tab.22) eingesetzt werden. Beim Stimulationstest mit Glucagon wird die Diagnose durch Erfassung der Catecholamine im Serum bzw. Urin sicherer (8, 37, 65). Die Gefahr der akuten Blutdruckkrise nach Glucagonstimulation, die sowieso geringer als bei anderen Stimulationstesten (Histamin, Tyramin) ist (49), ist durch eine Vorbehandlung mit Alpharezeptorenblockern (Phenoxybenzamin = Dibenzyran) in der Regel zu verhindern (65). Die-

se Vorbehandlung sollte deshalb zumindest bei älteren und anderen Problempatienten eingesetzt werden, obwohl damit der Blutdruckanstieg als Kriterium des Testausfalls wegfällt. Im übrigen sollte auch die Lokalisationsdiagnostik nach biochemischer Sicherung der Diagnose Phäochromozytom (s. unten) erst nach medikamentöser Vorbehandlung erfolgen, um durch diese Diagnostik keine Krisen zu provozieren.

Nach biochemischer Sicherung der Diagnose Phäochromozytom muß die **Lokalisation** erfolgen. In Abb.8 sind die verschiedenen Lokalisationsorte anhand einer großen Serie von über 200 Patienten schematisch dargestellt. Mehr als 20% der Fälle lagen extraadrenal (32). Es ist bereits aus der Höhe der Catecholaminspiegel und ihrer Metaboliten ein gewisser Rückschluß auf die Lokalisation und die Größe des Phäochromozytoms zu ziehen. So konnte gezeigt werden, daß gerade die nicht selten vorkommenden kleineren Tumoren einen geringeren Turnover der Catecholamine zu ihren Metaboliten aufweisen, so daß die Catecholamine selbst erhöht gefunden werden, die Metaboliten aber noch im Normbereich liegen (15, 33). Beim malignen Phäochromozytom wird insbesondere zusätzlich eine erhöhte Dopamin- und Homovanillinsäure-Ausscheidung gefunden (37, 49). Eine überwiegende

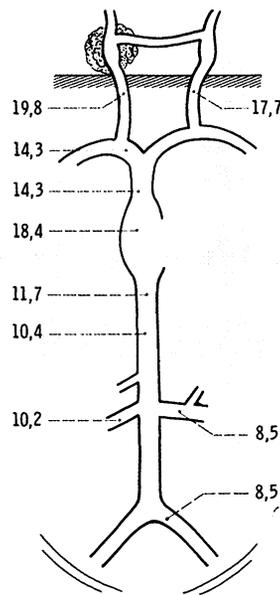


Abb.9 Bei diesem 52jährigen Patienten mit exzessiver Noradrenalin-Ausscheidung mit Werten bis zu 6000 µg im 24-Stunden-Urin findet sich ein eindeutiger Gradient, im Bereich beider Vv. jugularis zur Peripherie hin abnehmend (Serumspiegel ng/ml). Dieser Befund bestätigte sich auch bei Wiederholung der venösen Katheterisierung mit Etagenblutentnahme. In der Tomographie der Schädelbasis fand sich eine pathologische Erweiterung des rechten Bulbus v.jugularis (catecholaminproduzierendes Paragangliom oder Chemodektom).

Tabelle 22 Diagnostik des Phäochromozytoms.

- a) 24-Stunden-Urin-Ausscheidung der Catecholamine (Adrenalin, Noradrenalin) und ihrer Metaboliten (Vanillinmandelsäure, Metanephrine)
Bei Verdacht auf Malignom: zusätzlich Dopamin und Homovanillinsäure
- b) Plasmacatecholamin-Spiegel
- c) Provokationstest mit Glucagon (evtl. unter α-Blockade)
- d) Lysistest mit Regitin

Adrenalinausscheidung weist auf einen Tumor im Nebennierenmark bzw. im Zuckerkanal-Organ hin, da nur hier die N-Methyltransferase nachweisbar ist (49).

Sollte mit den nichtinvasiven Verfahren (*Sonographie, Computertomographie*, Tab. 13) eine eindeutige Sicherung eines Nebennierentumors möglich sein, so reicht dies zur präoperativen Lokalisation aus (36, 53, 63). Die in den letzten Jahren eingeführte *szintigraphische Darstellung* des Nebennierenmarkes (26 a, 96 a) scheint einen echten Fortschritt in der nichtinvasiven Lokalisationsdiagnostik des Phäochromozytoms darzustellen. Bei nicht eindeutig gesicherter Lokalisation ist als nächste Untersuchung die *venöse Katheterisierung mit Etagenblutentnahme* einzusetzen (12, 39). Hierbei ist darauf zu achten, daß die venöse Katheterisierung mit Etagenblutentnahme von der V. cava inferior distal und den Nierenvenen bis zu V. jugularis durchgeführt wird, um auch Tumoren oberhalb des Zwerchfells zu erfassen. Ein Beispiel gibt Abb. 9 mit einem Paragangliom (Chemodektom) im Bereich des rechten Bulbus v. jugularis (70). Aber auch die Lokalisationsdiagnostik mittels Etagenblutentnahme und Catecholaminbestimmung bietet Fehlinter-

pretationsmöglichkeiten, wie aus dem Beispiel in Abb. 10 zu ersehen ist.

Das Phäochromozytom kann in bis zu 10% der Fälle familiär auftreten (37, 49) und ist dann häufig mit einem **medullären Schilddrüsenkarzinom** (multiple endokrine Adenomatose vom Typ II, Sipple-Syndrom) gekoppelt (37, 49, 87). In der Mehrzahl dieser Fälle ist dann das Phäochromozytom bilateral. Bei gesicherter Diagnose eines Phäochromozytoms sollte deshalb die Calcitoninbestimmung zur Erfassung eines medullären Schilddrüsenkarzinoms eingesetzt werden (98). Auch sollten, insbesondere zur Sicherung einer multiplen endokrinen Adenomatose vom Typ II, Familienuntersuchungen durchgeführt werden (Blutdruckmessung, Calcitoninbestimmung). Selten sind *Kombinationen von Cushing-Syndrom und Phäochromozytom* beschrieben worden, entweder als Misch tumor von Nebennierenmark und Nebennierenrinde (59) oder als paraneoplastische ACTH-Sekretion des Phäochromozytoms bzw. eines gleichzeitig nachgewiesenen medullären Schilddrüsenkarzinoms (77).

Therapie

Vor einer Operation muß neben der biochemischen Sicherung der Diagnose eines Phäochromozytoms auch die Lokalisation gesichert sein. Eine Probelaparotomie führt in der Regel nicht zum Erfolg (37, 49). In diesen Fällen ist eine **konservative Dauertherapie** mit Alpharezeptorenblockern (Phenoxybenzamin = Dibenzyran) notwendig, die auch schon präoperativ zur Vorbehandlung eingesetzt werden muß. Die benötigte Dosis ist sehr unterschiedlich. Man beginnt einschleichend mit 1–5 mg; es werden aber zum Teil Dosen von mehr als 100 mg pro Tag benötigt.

Die *Vorbehandlung* senkt die Komplikationsrate bei der **Operation** erheblich; insbesondere wird durch eine genügend hoch dosierte Vorbehandlung ein kritischer Blutdruckabfall durch einen akut auftretenden Volumenmangel im Rahmen der nach Tumorentfernung ohne Vorbehandlung sicher auftretenden akuten Gefäßerweiterung verhindert. Trotzdem kann die Vorbehandlung nicht so exakt gesteuert werden, daß nicht doch intraoperative Puls- und Blutdruckanstiege (Regitin i.v.!) und ein gewisser Blutdruckabfall mit Volumenmangel nach Tumorentfernung (Volumenabgabe, hochdosierte Noradrenalinzufuhr, eventuell Glucocorticoide) auftreten, was durch die genannten Maßnahmen beherrscht werden muß.

Falls ein bilaterales Phäochromozytom operativ entfernt wird, ist intraoperativ bereits eine hochdosierte Cortisol-(Hydrocortison-)Gabe einzuleiten, entsprechend dem Vorgehen beim Cushing-Syndrom mit Nebennierenadenom (S. 39.12).

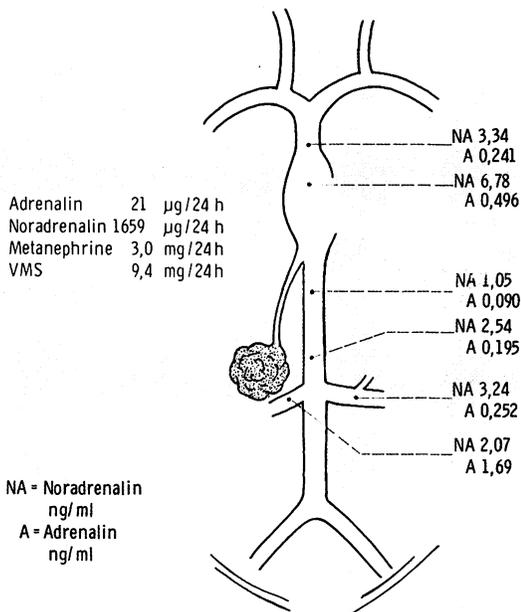


Abb. 10 Venöse Katheterisierung mit Etagenblutentnahme bei einer Patientin mit orthotop in der rechten Nebenniere gelegenen Phäochromozytom, das schließlich durch Sonographie, Angiographie und Computertomographie eindeutig gesichert wurde. Der hier dargestellte Konzentrationsprung der Katecholamine im Bereich des rechten Vorhofes ist dagegen eher irreführend. Retrospektiv wurde dieser Befund durch die operativ bestätigte venöse Drainage des Phäochromozytoms in den obersten Anteil der V. cava inferior erklärt.

Literatur

- 1 Abraham, G. E., G. B. Maroulis, J. E. Buster, R. S. Chang, J. R. Marshall: Effect of dexamethasone on serum cortisol and androgen levels in hirsute patients. *Obstet. and Gynec.* 47 (1976) 395
- 2 Afrasiabi, A., L. Valenta, G. Gwinup: A TSH secreting pituitary tumour causing hyperthyroidism: Presentation of a case and review of the literature. *Acta endocr. (Kbh.)* 92 (1979) 448
- 2a Aron, D. C., J. W. Findling, J. B. Tyrrell, J. B. Fitzgerald, P. M. Forsham: Overnight high dose dexamethasone suppression test: a rapid method of differential diagnosis in Cushing's syndrome. *Horm. Res.* 13 (1980) 334
- 3 Axelrod, L. R., J. W. Goldzieher, D. M. Woodhead: Steroid biosynthesis in a feminizing adrenal carcinoma. *J. clin. Endocr.* 29 (1969) 1481
- 4 Becker, D., O. P. Schumacher: o,p'-DDD therapy in invasive adrenocortical carcinoma. *Ann. intern. Med.* 82 (1975) 677
- 5 Benoit, R., B. E. Pearson-Murphy, F. Robert, S. Marcovitz, J. Hardy, G. Tsoukas, R. J. Gardiner: Hyperthyroidism due to a pituitary TSH secreting tumour with amenorrhoea-galactorrhoea. *Clin. Endocr.* 12 (1980) 11
- 6 Beyer, J., U. Cordes, K. Hahn, D. Eissner, R. Wolf, M. Neubauer, K. Demisch: Die Nebennierenzintigraphie mit ¹³¹J-Cholesterin. *Dtsch. med. Wschr.* 99 (1974) 2269
- 7 Böhm, N., J. Varela-Duran, F. Schindera, W. Sandritter: Diffus metastasierendes Neuroblastom mit vollständiger Regression des adrenalen Primärtumors. *Med. Welt* 31 (1980) 753
- 8 Bravo, E. L., R. C. Tarazi, R. W. Gifford, B. H. Stewart: Circulating and urinary catecholamines in pheochromocytoma. Diagnostic and pathophysiologic implications. *New Engl. J. Med.* 301 (1979) 682
- 9 Brunner, K. W., G. A. Nagel: *Internistische Krebstherapie*, 2. Aufl. Springer, Berlin 1979 (S. 451)
- 9a Cohen, D. L., J. V. Diengdoh, D. G. T. Thomas, R. L. Hinsworth: An intracranial metastasis from a PRL secreting pituitary tumour. *Clin. Endocr.* 18 (1983) 259
- 10 Conn, J. W.: Primary aldosteronism. A new clinical syndrome. *J. Lab. clin. Med.* 45 (1955) 3
- 11 Conn, J. W., R. F. Knopf, R. M. Nesbit: Clinical characteristics of primary aldosteronism. *Amer. J. Surg.* 107 (1964) 159
- 12 Cordes, U., B. Braun, M. Georgi, F. Kümmerle, V. Leuner, E. Magin, T. Philipp, J. Beyer: Wertigkeit moderner Verfahren zur Lokalisation von Phäochromozytomen. *Klin. Wschr.* 57 (1979) 1209
- 13 Corrigan, D. F., M. Schaaf, R. A. Whaley, C. L. Czerwinski, J. M. Earll: Selective venous sampling to differentiate ectopic ACTH-secretion from pituitary Cushing's syndrome. *New Engl. J. Med.* 296 (1977) 861
- 14 Costello, R. T.: Subclinical adenoma of the pituitary gland. *Amer. J. Path.* 12 (1936) 205
- 15 Crout, J. R., A. Sjerdsma: Turnover and metabolism of catecholamines in patients with pheochromocytoma. *J. clin. Invest.* 43 (1964) 94
- 16 Cunningham, G. R., C. Huckins: An FSH and prolactin-secreting pituitary tumor: Pituitary dynamics and testicular histology. *J. clin. Endocr.* 44 (1977) 248
- 17 Demura, R., O. Kubo, H. Demura, K. Shizume: FSH and LH secreting pituitary adenoma. *J. clin. Endocr.* 45 (1977) 653
- 18 Dobbie, J. W.: Adrenocortical nodular hyperplasia: The ageing adrenal. *J. Path.* 99 (1969) 1
- 19 Eversmann, T., R. Fahlbusch, H. K. Rjosk, K. von Werder: Persisting suppression of prolactin secretion after long-term treatment with bromocriptine in patients with prolactinomas. *Acta endocr. (Kbh.)* 92 (1979) 413
- 20 Eversmann, T., A. Dietz, J. Schopohl, M. Gottsmann, K. von Werder: Medikamentöse Therapie der Akromegalie mit Bromocriptin: Immuno- und Rezeptor-Aktivität des humanen Wachstumshormons. *Akt. Endocr. Stoffw.* 1 (1980) 63
- 21 Fachnie, J. D., M. S. Zafar, R. C. Mellinger, J. L. Chason, D. M. Kahkonen: Pituitary carcinoma mimics the ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J. clin. Endocr.* 50 (1980) 1062
- 22 Fahlbusch, R.: *Endokrine Funktionsstörungen bei cerebralen Prozessen*. Thieme, Stuttgart 1978
- 22a Fahlbusch, R., F. Marguth: *Tumoren der Hypophyse*. In Dietz, H., W. Umbach, R. Wüllenweber: *Klinische Neurochirurgie*, Bd. II. Thieme, Stuttgart 1984 (S. 86)
- 23 Fahlbusch, R., K. von Werder: *Treatment of Pituitary Adenomas*. Thieme, Stuttgart 1978
- 24 Fahlbusch, R., O. A. Müller, K. von Werder: Functional endocrinological disturbances in parasellar processes. *Acta neurochir., Suppl.* 28 (1979) 456
- 25 Fantl, V., M. Booth, C. H. Gray: Urinary pregn-5-ene-3 α ,16 α ,20 α -triol in adrenal dysfunction. *J. Endocr.* 57 (1973) 135
- 26 Ferriss, J. B., D. G. Beevers, J. J. Brown, R. Fraser, A. F. Lever, P. L. Padfield, J. I. S. Robertson: Low renin (primary) hyperaldosteronism: Differential diagnosis and distinction of sub-groups within the syndrome. *Amer. Heart J.* 95 (1978) 641
- 26a Fischer, M., W. Vetter, B. Winterberg, J. Hengstmann, W. Zidek, J. Friemann, H. Vetter: Scintigraphic localization of pheochromocytomas. *Clin. Endocr.* 20 (1984) 1
- 27 Flückiger, E. W., E. Del Pozo, K. von Werder: *Prolactin and its control*. Monographs on Endocrinology. Springer, Berlin 1981
- 28 Friend, J. N., D. M. Judge, B. M. Sherman, R. J. Santen: FSH-secreting pituitary adenomas: Stimulation and suppression studies in two patients. *J. clin. Endocr.* 43 (1976) 650
- 29 Fukushima, D. K., T. F. Gallagher: Steroid production in „non-functioning“ adrenal cortical tumor. *J. clin. Endocr.* 23 (1963) 923
- 30 Gabrilove, J. L., D. C. Sharma, H. H. Wotiz, R. I. Dorfman: Feminizing adrenocortical tumors in the male: A review of 52 cases including a case report. *Medicine (Baltimore)* 44 (1965) 37
- 31 Ganguly, A., G. A. Melada, J. A. Luetscher, A. J. Dowdy: Control of plasma aldosterone in primary aldosteronism: Distinction between adenoma and hyperplasia. *J. clin. Endocr.* 37 (1973) 765
- 32 Graham, J. B.: Pheochromocytoma and hypertension, an analysis of 207 cases. *Int. Abstr. Surg.* 92 (1951) 105
- 32a Guillemin, R., P. Brazeau, P. Böhlen, F. Esch, N. Ling, W. B. Wehrenberg: Growth hormone releasing factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly. *Science* 218 (1982) 585
- 33 Hamilton, B. P., L. Landsberg, R. J. Levine: Measurement of urinary epinephrine in screening for pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type II. *Amer. J. Med.* 65 (1978) 1027
- 34 Hogan, T. F., D. L. Citrin, B. M. Johnson, S. Nakamura, T. E. Davis, E. C. Bordeu: o,p'-DDD (mitotane) therapy of adrenal cortical carcinoma. *Cancer* 42 (1978) 2177
- 35 Horn, K., F. Erhardt, R. Fahlbusch, C. R. Pickardt, K. von Werder, P. C. Scriba: Recurrent goiter, hyperthyroidism, galactorrhea and amenorrhea due to a thyrotropin and prolactin-producing pituitary tumor. *J. clin. Endocr.* 43 (1976) 137
- 36 Hübener, K.-H., St. Grehn, K. Schulze: Indikationen zur computertomographischen Nebennierenuntersuchung: Leistungsfähigkeit, Stellenwert und Differentialdiagnostik. *Fortschr. Röntgenstr.* 132 (1980) 37
- 36a Ince, J. S., P. S. Lui, C. Merriam, G. Austen, W. C. Widrich, S. G. Gerzof: Morphology and pathogenesis of adrenal cysts. *Amer. J. Path.* 95 (1979) 423
- 37 James, V. H. T.: *The Adrenal Gland*. Raven, New York 1979
- 38 Jennings, A. S., G. W. Liddle, D. N. Orth: Results of treating childhood Cushing's disease with pituitary irradiation. *New Engl. J. Med.* 297 (1977) 957

- 38a Johnsten, D. G., K. Hall, A. McGregor, W. M. Ross, P. Kendall-Taylor, R. Hall: Bromocriptine therapy for "nonfunctioning" pituitary tumors. *Amer. J. Med.* 71 (1981) 1059
- 39 Jones, D. H., D. J. Allison, C. A. Hamilton, J. L. Reid: Selective venous sampling in the diagnosis and localization of pheochromocytoma. *Clin. Endocr.* 10 (1979) 179
- 39a Kaiser, F. E., D. N. Orth, K. Mukai, J. H. Oppenheimer: A pituitary parasellar tumor with extracranial metastases and high, partially suppressible levels of adrenocorticotropin and related peptides. *J. clin. Endocr.* 57 (1983) 649
- 39b Karié, N., N. Kageyama, A. Kuwayama, T. Nukane, M. Watanabe, A. Kawaoi: Pituitary adenomas in acromegalic patients: an immunohistochemical and endocrinological study with special reference to prolactin-secreting adenoma. *J. clin. Endocr.* 57 (1983) 1093
- 40 King, D. R., E. E. Lack: Adrenal cortical carcinoma. A clinical and pathological study of 49 cases. *Cancer* 44 (1979) 239
- 41 Kirschner, M. A., S. B. Jacobs: Combined ovarian and adrenal vein catheterisation to determine the sites of androgen overproduction in hirsute women. *J. clin. Endocr.* 33 (1971) 199
- 42 Kley, H. K., R. Betzholz, Th. Stolze, R. Körfer, H. L. Krüskemper: Differentialdiagnose zwischen dem hypothalamisch-hypophysären Cushing-Syndrom und dem ektopischen ACTH-Syndrom. *Dtsch. med. Wschr.* 103 (1978) 783
- 43 Knorr, D., F. Bidlingmaier, O. Butenandt, K. von Schnakenburg, W. Wagner: Test for heterozygosity of congenital adrenal hyperplasia. In Lee, P. A., L. P. Plotnick, A. A. Kowarski, C. J. Migeon: *Congenital Adrenal Hyperplasia*. University Park Press, Baltimore 1977 (p. 495)
- 44 Köbberling, J., G. Schwinn, H. Dirks: Die Behandlung der Akromegalie mit Bromocriptin. *Dtsch. med. Wschr.* 100 (1975) 1540
- 45 Kourides, I. A., M. B. Landon, B. J. Hoffman, B. D. Weintraub: Excess free alpha relative to beta subunits of the glycoprotein hormones in normal and abnormal human pituitary glands. *Clin. Endocr.* 12 (1980) 407
- 46 Kourides, I. A., B. D. Weintraub, S. W. Rosen, E. C. Ridgway, B. Kliman, F. Maloof: Secretion of alpha subunit of glycoprotein hormones by pituitary adenomas. *J. clin. Endocr.* 43 (1976) 97
- 47 Krieger, D. T., L. Amorosa, F. Linick: Cyproheptadine induced remission of Cushing's disease. *New Engl. J. Med.* 293 (1975) 893
- 48 Kümmerle, F., V. Lenner, U. Cordes, R. Günther: Nebennierenchirurgie. Bericht über 154 operative Eingriffe. *Dtsch. med. Wschr.* 105 (1980) 679
- 49 Labhart, A.: *Klinik der Inneren Sekretion*, 3. Aufl. Springer, Berlin 1978
- 50 Lampert, F.: *Krebs im Kindesalter*. Urban & Schwarzenberg, München 1974
- 51 Lewinsky, B. S., K. M. Grigor, T. Symington, A. M. Neville: The clinical and pathologic features of „non-hormonal“ adrenocortical tumors: Report of twenty new cases and review of the literature. *Cancer* 33 (1974) 778
- 51 a Leyendecker, G., L. Wildt, M. Hansmann: Pregnancies following intermittent (pulsatile) administration of Gn-RH by means of a portable pump („Zyklomat“) – a new approach to the treatment of infertility in hypothalamic amenorrhea. *J. clin. Endocr.* 51 (1980) 1214
- 52 Linfoot, J. A.: *Recent advances in the Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenoma*. Raven, New York 1979
- 53 Löhr, E.: *Renal and Adrenal Tumors. Pathology, Radiology, Ultrasonography, Therapy, Immunology*. Springer, Berlin 1979
- 53a Losa, M., G. K. Stalla, O. A. Müller, K. von Werder: Human pancreatic growth hormone releasing factor (hpGRF): dose-response of GRF- and GH-levels. *Klin. Wschr.* 61 (1983) 1249
- 54 Lubitz, J. A., L. Freeman, R. Okun: Mitotane use in inoperable adrenal cortical carcinoma. *J. Amer. med. Ass.* 223 (1973) 1109
- 55 Lund, J. O., M. Damkjaer Nielsen, J. Giese, P. A. Gammelgaard, E. Hasner, B. Hesse, K. H. Tonnesen: Localization of aldosterone-producing tumors in primary aldosteronism by adrenal and renal vein catheterization. *Acta med. scand.* 207 (1980) 345
- 55a Lüscher, T., H. Vetter, D. Hauri, R. A. Streuli, W. Siegenthaler, W. Vetter: Therapie des endokrin aktiven Nebennierenrindenzarzinoms. *Dtsch. med. Wschr.* 109 (1984) 347
- 55b Lüscher, T., H. Vetter, W. Siegenthaler, W. Vetter: Endokrin aktive Nebennierenrindenzarzinome: Klinische Formen und Differentialdiagnose. *Dtsch. med. Wschr.* 109 (1984) 345
- 56 Luton, J. P., J. A. Mahondeau, Ph. Bouchard, Ph. Thieblot, M. Hautecouverture, D. Simon, M. H. Laudat, Y. Tonitou, H. Bricaire: Treatment of Cushing's disease by o,p'-DDD. Survey of 62 cases. *New Engl. J. Med.* 300 (1979) 459
- 57 MacLeod, R. M., U. Scapagnini: *Central and Peripheral Regulation of Prolactin Function*. Raven, New York 1980
- 57a Manni, A., R. F. Latshaw, R. Page, R. J. Santen: Simultaneous bilateral venous sampling for adrenocorticotropin in pituitary-dependent Cushing's disease: Evidence for lateralization of pituitary venous drainage. *J. clin. Endocr.* 57 (1983) 1070
- 58 Marsden, H. B., J. K. Steward: Tumors of the sympathetic system. In: *Tumors in children. Recent Results Cancer Res.* 13 (1976) 131
- 59 Mathison, D. A., C. A. Waterhouse: Cushing's syndrome with hypertensive crisis and mixed adrenocortical adenoma-pheochromocytoma (corticomedullary adenoma). *Amer. J. Med.* 47 (1969) 635
- 60 Migeon, C. J.: Adrenal androgens in man. *Amer. J. Med.* 53 (1972) 606
- 61 Mihailovic, V., M. S. Feller, I. A. Kourides, R. D. Utiger: Hyperthyroidism due to excess thyrotropin secretion: Follow-up studies. *J. clin. Endocr.* 50 (1980) 1135
- 62 Mills, I. H., R. F. Cook, J. M. Galley, D. M. Edwards, A. D. Tait: Corticosterone-secreting tumors: with and without renal artery stenosis. *Clin. Endocr.* 13 (1980) 355
- 63 Mödder, U., R. Lang, J. Rosenberger, G. Friedmann: Einsatz der Computertomographie in der Diagnostik von Nebennierenerkrankungen. *Dtsch. med. Wschr.* 105 (1980) 478
- 64 Moore, T. J., R. G. Dluhy, G. H. Williams, J. P. Cain: Nelson's syndrome: Frequency, prognosis and effect of prior pituitary irradiation. *Ann. intern. Med.* 85 (1976) 731
- 65 Mühlhoff, G., H. Sack: Zur Problematik von Provokationstesten beim Pheochromozytom. *Med. Welt* 27 (1976) 1179
- 66 Müller, O. A.: Cushing-Syndrom. Ausschluß und Differentialdiagnose. *Z. Allg.-Med.* 53 (1977) 1457
- 67 Müller, O. A.: ACTH im Plasma. Bestimmungsmethoden und klinische Bedeutung. Thieme, Stuttgart 1980
- 67a Müller, O. A., R. Fahlbusch: Zentrales Cushing-Syndrom: Therapie und Verlauf. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 88 (1982) 1144
- 68 Müller, O. A., K. von Werder: Diagnostik bei Hypophysentumoren. *Med. Klin.* 72 (1977) 1563
- 68 a Müller, O. A., G. K. Stalla, K. von Werder: Corticotropin releasing factor: a new tool for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J. clin. Endocr.* 57 (1983) 227
- 69 Müller, O. A., R. Fink, K. von Werder, P. C. Scriba: Hypersekretion of ACTH, growth hormone and prolactin in a patient with pituitary adenoma. *Acta endocr. (Kbh.)*, Suppl. 215 (1978) 4
- 69a Müller, O. A., M. Losa, R. Oeckler, K. von Werder: CRF- and GRF-stimulation tests in patients with hypothalamic disorders. *Acta endocr. (Kbh.)*, Suppl. 264 (1984) 33

- 69b Müller, O. A., H. G. Dörr, B. Hagen, G. K. Stalla, K. von Werder: Corticotropin releasing factor (CRF) stimulation test in normal controls and patients with disturbances of the hypothalamo-pituitary adrenal axis. *Klin. Wschr.* 60 (1982) 1485
- 70 Müller, O. A., H. J. Kuss, F. Spelsberg, K. von Werder, P. C. Scriba: Pheochromocytoma and multiple endocrine adenomatosis. Observation of unusual cases. *Acta endocr. (Kbh.), Suppl.* 234 (1980) 140
- 70a Nakagawa, H., A. Nagasaka, K. Koie, T. Yuasa, Y. Sakabe, O. Kato, T. Suzuki, K. Hattori, K. Katada: Isolated adrenocorticotropin deficiency associated with an empty sella. *J. clin. Endocr.* 55 (1982) 795
- 71 Nelson, D. H., J. W. Meakin, G. W. Thorn: ACTH-producing pituitary tumors following adrenalectomy for Cushing's syndrome. *Ann. intern. Med.* 52 (1960) 560
- 72 Neville, A. M.: The nodular adrenal. *Invest. cell. Path.* 1 (1978) 99
- 73 Oake, R. J., S. J. Davies, M. S. F. McLachlan, J. P. Thomas: Plasma testosterone in adrenal and ovarian vein blood of hirsute women. *Quart. J. Med.* 43 (1974) 603
- 74 Orthner, H.: Zur Pathophysiologie hypophysär-hypothalamischer Krankheiten. In Lubarsch, O., F. Henke, R. Rössle: *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. XIII/5. Springer, Berlin 1955
- 75 Pickardt, C. R., F. Erhardt, R. Fahlbusch, P. C. Scriba: Portal vessels occlusion: A cause for pituitary insufficiency in patients with pituitary tumors? *Europ. J. clin. Invest.* 3 (1973) 262
- 76 Procopé, B. J.: Post-menopausal hyperoestrogenism caused by carcinoma of the adrenal cortex. *Acta obstet. gynec. scand.* 49 (1970) 125
- 77 Rees, L. H., J. G. Ratcliffe: Ectopic hormone production by non-endocrine tumors. *Clin. Endocr.* 3 (1974) 263
- 78 Rjosk, H. K., R. Fahlbusch, K. von Werder: Hyperprolaktinämische Sterilität. *Arch. Gynäk.* 228 (1979) 518
- 79 Rose, L. I., G. H. Williams, K. Emerson, D. B. Villet: Steroidal and gonadotropin evaluation of a patient with a feminizing tumor of the adrenal gland. In vivo and in vitro studies. *J. clin. Endocr.* 29 (1969) 1526
- 80 Roth, J., P. Gordon, K. Brace: Efficacy of conventional pituitary irradiation in acromegaly. *New Engl. J. Med.* 282 (1970) 1385
- 81 Rovit, R. L., T. D. Duane: Cushing's syndrome and pituitary tumors. Pathophysiology and ocular manifestations of ACTH-secreting pituitary adenomas. *Amer. J. Med.* 46 (1969) 416
- 82 Salassa, R. M., E. R. Laws, P. C. Carpenter, R. C. Northcutt: Transsphenoidal removal of pituitary microadenoma in Cushing's disease. *Mayo Clin. Proc.* 53 (1978) 24
- 83 Salassa, R. M., T. P. Kearns, J. W. Kernohan, R. G. Sprague, G. S. MacCarty: Pituitary tumors in patients with Cushing's syndrome. *J. clin. Endocr.* 19 (1959) 1523
- 84 Scriba, P. C., K. von Werder: Hypothalamus und Hypophyse. In Siegenthaler, W.: *Klinische Pathophysiologie*, 4. Aufl. Thieme, Stuttgart 1979 (S. 286); 5. Aufl. 1982 (S. 294)
- 85 Scriba, P. C., O. A. Müller, R. Fahlbusch: Hypothalamisch-hypophysäres Cushing-Syndrom. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 86 (1980) 51
- 86 Scriba, P. C., K. von Werder, J. Richter, K. Schwarz: Ein Beitrag zur klinischen Diagnostik des ektoptischen ACTH-Syndroms. *Klin. Wschr.* 46 (1968) 49
- 87 Sipple, J. H.: The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Amer. J. Med.* 31 (1961) 163
- 87a Smals, A. G. H., G. F. F. M. Pieters, U. J. G. van Haelst, P. W. C. Kloppenborg: Macronodular adrenocortical hyperplasia in long-standing Cushing's disease. *J. clin. Endocr.* 58 (1984) 25
- 88 Snyder, P. J., F. H. Sterling: Hypersecretion of LH and FSH by a pituitary adenoma. *J. clin. Endocr.* 42 (1976) 544
- 89 Stahl, N. M., C. R. Teeslink, R. B. Greenblatt: Ovarian, adrenal and peripheral testosterone levels in the polycystic ovary syndrome. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 117 (1973) 194
- 90 Thorner, M. O., E. Flückiger, D. B. Calne: Bromocriptine. A Clinical and Pharmacological Review. Raven, New York 1980
- 90a Thorner, M. O., W. H. Martin, A. D. Rogol, J. L. Morris, R. L. Perryman, B. P. Conway, S. S. Howards, M. G. Wolfman, R. M. MacLeod: Rapid regression of pituitary prolactinomas during bromocriptine treatment. *J. clin. Endocr.* 51 (1980) 438
- 90b Thorner, M. O., R. L. Perryman, M. J. Cronin, A. D. Rogol, M. Draznin, A. Johanson, W. Vale, E. Horvath, K. Kovacs: Somatotroph hyperplasia: successful treatment of acromegaly by removal of a pancreatic islet tumor secreting a growth hormone releasing factor. *J. clin. Invest.* 70 (1982) 965
- 90c Thorner, M. O., J. Spiess, M. L. Vance, A. D. Rogol, D. L. Kaiser, J. D. Webster, J. Rivier, J. L. Borges, S. R. Bloom, M. J. Cronin, W. S. Evans, R. M. MacLeod, W. Vale: Human pancreatic growth hormone releasing factor selectively stimulates growth hormone secretion in man. *Lancet* 1983/1, 24
- 90d Tolis, G., C. Stefanis, T. Mountokalakis, F. Labrie: *Prolactin and Prolactinomas*. Raven, New York 1982
- 90e Trouillas, J., C. Girod, G. Sasselou, P. A. Vitte, B. Claustrat, G. Perrin, M. Lhéritier, C. Fischer, M. P. Dubois: A human β -endorphin pituitary adenoma. *J. clin. Endocr.* 58 (1984) 242
- 91 Tyrrell, J. B., R. M. Brooks, P. A. Fitzgerald, P. B. Cofoid, P. H. Forsham, C. B. Wilson: Cushing's disease. Selective transsphenoidal resection of pituitary microadenomas. *New Engl. J. Med.* 298 (1978) 753
- 91a Vale, W., J. Spiess, C. Rivier, J. Rivier: Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and β -endorphine. *Science* 213 (1981) 1394
- 91b Verdy, M., R. G. Dussault, R. Varrault, E. Bolté: Carpenter's syndrome with empty sella and abnormal LRH and TRH response. *Acta endocr. (Kbh.)* 104 (1983) 6
- 92 von Werder, K.: *Wachstumshormone und Prolaktinsekretion des Menschen*. Urban & Schwarzenberg, München 1975
- 93 von Werder, K., R. Fahlbusch, H. K. Rjosk: Hyperprolaktinämie. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 86 (1980) 73
- 93a von Werder, K., R. Fahlbusch, H. K. Rjosk: Macroprolactinomas: clinical and therapeutic aspects. In Tolis, G., C. Stefanis, T. Mountokalakis, F. Labrie: *Prolactin and prolactinomas*. Raven, New York 1982 (p. 415)
- 94 von Werder, K., R. Goebel, O. A. Müller: Hirsutismus: Ursachen, Diagnostik, Therapie. *Internist* 20 (1979) 75
- 95 von Werder, K., C. Brendel, T. Eversmann, R. Fahlbusch, O. A. Müller, H. K. Rjosk: Medical treatment of hyperprolactinemia and Cushing's disease associated with pituitary adenomas. In Faglia, G., M. A. Giovaneli, R. M. MacLeod: *Pituitary Microadenomas*. Academic Press, London 1980 (S. 383)
- 96 von Werder, K., R. Fahlbusch, R. Landgraf, C. R. Pickardt, H. K. Rjosk, P. C. Scriba: Treatment of patients with prolactinomas. *J. endocr. Invest.* 1 (1978) 47
- 96a Wieland, D. M., J.-I. Wu, L. E. Brown, T. J. Maugner, D. P. Swanson, W.-M. Beierwaltes: Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with ^{125}I -iodobenzylguanidine. *J. nucl. Med.* 21 (1980) 349
- 97 Williams, R. H.: *Textbook of Endocrinology*, 6th ed. Saunders, Philadelphia 1981
- 97a Witzgall, H., O. A. Müller, P. C. Weber: Clinical and biochemical features of patients with aldosterone-producing adenoma and idiopathic hyperaldosteronism. *Klin. Wschr.* 61 (1983) 35
- 98 Wood, W. G., O. A. Müller, G. Stalla, P. C. Scriba: Improvement of the calcitonin radioimmunoassay. *J. clin. Chem. Biochem.* 17 (1979) 781