

742 - 2

ZENTRALBLATT für PATHOLOGIE

GENERAL PATHOLOGY/ PATHOLOGICAL ANATOMY

Begründet von/Founded by E. Ziegler

**Chefredakteur/
Editor in Chief**
W. Jänisch, Berlin

**Redaktionssekretär/
Assistant Editor**
H. Guski, Berlin

**Wissenschaftlicher Beirat
Advisory Board**

- G. G. Avtandilov, Moskau
- K. Hizawa, Tokushima
- H. Jellinek, Budapest
- Z. Jurukova, Sofia
- K. Kayser, Heidelberg
- G. Klöppel, Brüssel
- G. Mikuz, Innsbruck
- K. Nagashima, Sapporo
- J. L. Perov, Moskau
- L. Plank, Martin
- G. Roschlau, Berlin
- D. Schreiber, Erfurt
- D. Stiller, Halle
- R. Warzok, Greifswald

Band 139 · 1993 · Volume 139



**GUSTAV
FISCHER**
JENA · STUTT GART · NEW YORK

32 9

Inhalt des Bandes 139

Heft 1

Übersichtsarbeit

EMMRICH, P.: Pathologie der Plazenta. XIII. Pathologische Anatomie der Plazenta und Plazentainsuffizienz Pathology of placenta. XIII. Pathological anatomy of the placenta and placental insufficiency	1
---	---

Originalarbeiten

BALÁZS, M.: Gastric vascular ectasia in cirrhosis Gefäßektasien im Magen bei Leberzirrhose	11
SCHECHTER, A. B., ARUIN, L. J., MILOVANOVÁ, S. P., GORODINSKAJA, V. S.: Charakteristik des Granulations- und Narbgewebes von chronischen Magengeschwüren. Eine licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung Characterization of granulation and cicatricial tissue of chronic gastric ulcer. Investigations by optical light and electron microscopy	17
MELATO, M., SASSO, F., ZANCONATI, F.: Liver cirrhosis and liver cancer. A study of their relationship in 2563 autopsies Leberzirrhose und Leberkarzinom. Ihre Korrelation in 2563 Obduktionsfällen	25
KURUNCZI, S., MARK, I.: Immuntoleranz bei der MASUGI-Nephritis Immunological tolerance in MASUGI nephritis	31
BERGMANN, M., KUCHELMEISTER, K., EDE., G., HEINECKE, A.: Primary non-Hodgkin lymphomas of the CNS. Clas- sification, tissue reaction and proliferative activity Primäre zerebrale Non-Hodgkin-Lymphome. Klassifikation, T-Zellantwort und PCNA-Index	37
MÜLLER, W., IFFLAND, R., DORTMANN, P., FIRSCHING, R.: Interaction of magnesium and calcium in meningioma Wechselbeziehungen zwischen Magnesium und Kalzium in Meningiomen	45
BÉLY, M., APÁTHY, Á.: Krankheitsmodifizierende Faktoren bei chronischer Polyarthrit. Über Zusammenhänge zwischen generalisierter Vaskulitis, sekundärer Amyloidose, septischen Infektionen und Auftreten von miliaren epitheloidzelligen Granulomen. Eine Untersuchung am Autopsiegut Disease-modifying factors in chronic polyarthritis. Correlations among systemic vasculitis, secondary amyloi- dosis, septic infections and occurrence of miliary epitheloid-cell granuloma. Review of autopsies	51
FERNÁNDEZ-BRITTO, J. E., DE LA FUENTE, F., MEITÍN, J. J., MARRERO, M., YERO, M., GUSKI, H.: Coronary athero- sclerosis and chemical trace elements in the hair. A canonical correlation study of autopsy subjects, using an athe- rometric system and the X-ray fluorescence analysis Koronararteriosklerose und chemische Spurenelemente im Haar. Eine kanonische Korrelationsuntersuchung an Autopsiefällen unter Anwendung eines atherometrischen Systems und der Röntgenfluoreszenzanalyse	61
HAMANN, F., BERG, R.: Collagen content in porcine myocardium and its impact on gross anatomical heart data, thy- roid gland and adrenals Der Bindegewebsgehalt des Myokards beim Schwein und sein Einfluß auf anatomische Parameter des Herzens, der Schilddrüse und der Nebennieren	67
TENNSTEDT, C., BARTHO, S., BOLLMANN, R., SCHWENKE, A., NITZ, I., ROTHE, K.: Osteochondrodysplasien. Pränatale Diagnostik und pathologisch-anatomische Befunde Osteochondrodysplasia. Prenatal diagnosis and pathologico-anatomic findings	71

Fallberichte

MICHAL, M., CHLUMSKÁ, A., SKÁLOVÁ, A., FAKAN, F.: Palisaded intranodal myofibroblastoma. Electron microscop- ic study Palisadenförmige intranodale Myofibroblastome. Elektronenmikroskopische Untersuchung	81
MICHAL, M.: Nerve-like myoid differentiation in sclerosing adenosis of breast. A diagnostic pitfall Nervenähnliche myoide Differenzierung bei sklerosierender Adenose der Brust. Eine diagnostische Falle	89

Hinweis für die Praxis

KRUTSAY, M.: Polyethylenglycol als Lösungsmittel für Lipidfarbstoffe Polyethylene glycol as solvent for lipid stains	91
---	----

Mitteilung	10
Zeitschriftenübersichten	65
Buchbesprechungen	10, 24, 66, 70, 80, 88

Heft 2

Redaktioneller Beitrag

SCHULZ, H.-J.: Neuroendokrines System und neuroendokrine Tumoren Neuroendocrine system and tumours	93
---	----

Übersichtsarbeiten

WILANDER, E., GRIMELIUS, L.: Identification, characterization and classification of endocrine tumours Identifikation, Charakterisierung und Klassifikation endokriner Tumoren	95
SCHULZ, H.-J., LADHOFF, A.: Neuroendokrines System mit seinen Tumoren Neuroendocrine system and its tumours.....	101
WARREN, W. H., GOULD, V. E.: Neuroendocrine neoplasms of the lung. A 10 year perspective of their classification Die neuroendokrinen Tumoren der Lunge. Ergebnisse einer 10jährigen Klassifikationsstudie	107
SCHMID, K.W., BÖCKER, W.: Medulläres Schilddrüsenkarzinom. Ein Überblick über immunhistochemische Marker in Diagnostik und Forschung Medullary carcinoma of the thyroid. Immunohistochemical markers in diagnostic histopathology and research..	115

Originalarbeiten

LIU, T.-H., LIU, H.-R., LU, Z.-L., WANG, Z.-Y., CAO, Y., CHEN, J., WANG, Y.: Thoracic ectopic ACTH-producing tumors with Cushing's syndrome Ektopische intrathorakale ACTH produzierende Tumoren mit Cushing-Syndrom	131
GERALD, W. L., ROSAI, J.: Desmoplastic small cell tumor with multi-phenotypic differentiation Desmoplastischer kleinzelliger Tumor mit multiphänotypischer Differenzierung	141
HOLM, R., ABELER, V. M., SKOMEDAL, H., NESLAND, J. M.: Overexpression of p53 protein and c-erbB-2 protein in small cell carcinoma of the cervix uteri Erhöhte Expression von p53- und c-erbB2-Protein bei kleinzelligen Karzinomen der Cervix uteri	153
SAEGER, W., REINCKE, M., SCHOLZ, G. H., LÜDECKE, D. K.: Ektop ACTH- oder CRH-bildende Tumoren mit Cushing-Syndrom ACTH or CRH secreting tumors in ectopic Cushing's syndrome	157
RIVA, C., LEUTNER, M., CAPELLA, C., USELLINI, L., LA ROSA, ST., BRIANZA, M. R., BUFFA, R.: Different expression of chromogranin A and chromogranin B in various types of pituitary adenomas Unterschiedliche Nachweise von Chromogranin A und Chromogranin B in verschiedenen Arten von Hypophysen-Adenomen	165
KIMURA, N., NAGURA, H.: A comparative study of neuroendocrine carcinoma and carcinoid tumor with special reference to expression of HLA-DR antigen and PCNA Vergleichende Studie von neuroendokrinem Karzinom und Karzinoidtumor unter besonderer Berücksichtigung der Expression von HLA-DR-Antigen und PCNA	171
KAWAI, K., SHIGEMATSU, K., NAKATANI, A., IRIE, J., KAMIO, T., TSUCHIYAMA, H.: Functional-morphological effect of the synthetic atrial natriuretic factor (ANF 101–126) on the zona glomerulosa cells of adrenal cortex Wirkung des synthetischen atrialen natriuretischen Faktors (ANF 101–126) auf Funktion und Morphologie der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde	177
Zeitschriftenübersicht	129
Buchbesprechungen/Book reviews	114, 130, 139, 140, 151, 152, 164, 176, 182

Beilage: Titel und Inhalt zu Band 138

Heft 3

Originalarbeiten

TANIOKA, F., HIROI, M., YAMANE, T., HARA, H.: Proliferating cell nuclear antigen (PCNA), immunostaining and flow cytometric DNA analysis of renal cell carcinoma Immunchemisches Verhalten des nukleären Zellproliferationsantigens (PCNA) und DNA-Durchflußzytometrie von Nierenzellkarzinomen	185
ROLLER, E., FRITZ, P., WICHEREK, C., KLUMPP, B., LAUINGER, J., MISCHLINSKI, A., WANNER, B., SCHUMACHER, K.: Nucleolar organizer regions in human breast cancer Nucleolus-Organisator Regionen bei humanen Brusttumoren.....	195
KUNZ, J., SCHMIDT, A.: Ki 67-Wachstumsfraktion von Karzinomen und benignen Läsionen der Brustdrüse Ki 67 growth fraction in carcinomas and benign lesions of the breast	201
SILLUS, M., SAEGER, W., LINKE, R. PL., MÜLLER, D., VOIGT, C.: Cerebral amyloid angiopathy. Frequency, significance and immunohistochemistry Zerebrale Amyloidangiopathie. Häufigkeit, Signifikanz und Immunohistochemie	207
GEPPERT, M., SMYCZEK-GARGYA, B., DIETL, J., SCHNEIDER, H.: Evaluation of steroid hormone receptors with respect to tumor cellularity Evaluation von Steroidhormonrezeptoren unter Berücksichtigung der Tumorzellularität	217
PANAYIOTIDES, J., PROTOPAPA, E., DELIDES, G. S.: Nuclear morphometry as a prognostic factor in laryngeal squamous cell carcinomas. Preliminary study Zellkernmorphometrie als Prognosefaktor bei Plattenepithelkarzinomen des Kehlkopfes. Vorläufige Mitteilung	221
SCHMIDT, U., METZ, K. A., SOUKOU, CH., QUABECK, K.: The association of pulmonary CMV infection with interstitial pneumonia after bone marrow transplantation. Histopathological and immunohistochemical findings in 104 autopsies Zur Assoziation von pulmonaler CMV-Infektion und interstitieller Pneumonie nach Knochenmarktransplantation. Histopathologische und immunhistochemische Befunde an 104 Autopsien	225
ONO, K., ABE, J., KAGAWA, N., II, K., HIZAWA, K.: Immunohistochemical analysis of myoblast proliferation and differentiation in experimental skeletal muscle regeneration Proliferation und Differenzierung der myogenen Zellen bei der experimentellen Skelettmuskelregeneration	231
SOSUNOW, A. A., SHVALEV, V. N., GUSKI, H.: Intracellular penetration of ruthenium red in embryonic nervous tissue Intrazelluläre Penetration von Rutheniumrot in embryonales Nervengewebe.....	239

Fallberichte

JÄNISCH, W., HESSE, V., FIEDLER, B., FÖRSTER, H., BÖHLES, H.: Pathomorphologische Befunde bei Ketothiolase-mangel Pathomorphological findings in ketothiolase deficiency	245
BÖHM, E., WALZ, P. H., TAN, K.-H.: Eine Kombination von spermatozytischem und klassischem Seminom, reifem Teratom und Carcinoma in situ des Hodens. Versuch einer ätiologischen Zuordnung A combination of spermatocytic and classic seminoma with mature teratoma and carcinoma in situ of the testis. An attempt of an etiological explanation.....	255
GALATIOTO, S., MARAFIOTI, T., CAVALLARI, V., BATOLO, D.: Gliomatosis cerebri. Clinical, neuropathological, immunohistochemical and morphometric studies Gliomatosis cerebri. Fallbericht mit klinischen, neuropathologischen und morphometrischen Befunden.....	261

Geschichte der Pathologie

KRIETSCH, P.: Zur Geschichte der Prosektur der Charité Berlin. 4. Mitteilung: BENNO ERNST HEINRICH REINHARDT, Prosektor der Charité von 1849 bis 1852 History of prosector's department at Charité of Berlin. 4. BENNO ERNST HEINRICH REINHARDT, prosector of Charité, 1849–1852	269
---	-----

Nachruf

Professor Dr. Dr. Hasso Eßbach.....	277
-------------------------------------	-----

Buchbesprechungen/Book reviews	194, 200, 206, 215, 216, 220, 230, 238, 243, 244, 253, 254, 267, 268
--------------------------------------	--

Originalarbeiten

ZHONG, X.-Y., SENBA, M., GU, J.-N., ITAKURA, H.: B-cell antigen marker expression in nasopharyngeal carcinoma B-Zell-Antigenmarker-Expression in Nasopharyngealkarzinomen	281
SEKI, K., HIROSE, T., HASEGAWA, T., HIZAWA, K.: Giant cell tumor of tendon sheath. An immunohistochemical observation on the characteristics and the capacity of proliferation of tumor cells Riesenzelltumor der Sehnenscheide. Immunhistochemische Untersuchungen zur Charakterisierung des Proliferationsverhaltens der Tumorzellen	287
YANG, P., HASEGAWA, T., HIROSE, T., HIZAWA, K.: The innervation of intradermal nevi. On the nevus-axon relations Zur Innervation von intradermalen Naevi. Über die Beziehungen zwischen Naevuszellen und Axonen	295
KRAEMER, S., THOMAS, E., SCHLOTE, W., KAUSS, J.: Early ultrastructural studies on local acid phosphatase activity in rat sciatic nerve after nerve crush Frühe ultrastrukturelle Untersuchungen über die lokale Aktivität der sauren Phosphatase im Nervus ischiadicus der Ratte nach Nervenquetschung	301
KAYSER, K., BARTELS, S., YOSHIDA, Y., FERNÁNDEZ-BRITTO, J., GABIUS, H.-J.: Atherosclerosis-associated changes in the carbohydrate-binding capacities of smooth muscle cells of various human arteries Atherosklerose-assoziierte Veränderungen in der Kohlenhydratbindungskapazität von glatten Muskelzellen verschiedener Arterien des Menschen	307
JÓZSA, L., RENNER, A., FRENÝÓ, S.: Silicone-induced synovial and osseal granuloma following metacarpophalangeal and carpal arthroplasty Silikon-induzierte Synovialis- und Knochengranulome nach metakarpophalangealer und karpaler Gelenkplastik	313
GANDSHA, I. M., FEDOTOW, A. F., SWIRID, L. M.: Über die Bedeutung von Virusinfektionen in der Pathogenese der Atherosklerose Influence of viral infection on the development of atherosclerosis	321
TSCHAWRAKOW, G.: Polarisationsmikroskopische Besonderheiten des Kollagens bei dem „minimalen sklerosierenden Karzinom“ der Schilddrüse Polarizing microscopic peculiarity of collagen in “minimal sclerosing carcinoma” of the thyroid	325
MICHAL, M., ČUŘÍK, R., MAČÁK, J., LUDVÍKOVÁ, M., DĚDIČ, K.: Mixed medullary-follicular and medullary-papillary carcinoma of the thyroid: One or two entities? Das gemischt medullär-follikuläre und medullär-papilläre Schilddrüsenkarzinom: Eine Tumorart oder zwei Entitäten?	333
SCHRÖDER, R., MÜLLER, W.: Intravascular and intramyofibre growth of pericranially invading meningiomas Intravaskuläre und intramyozytäre Ausbreitung perikraniell invasiv wachsender Meningiome	337
GOTTSCHALK, J., JAUTZKE, G., MÄRZHEUSER-BRANDS, S., CERVOS-NAVARRO, J.: Factor XIIIa immunoreactivity in primary and secondary tumours of the meninges Faktor XIIIa-Immunreaktivität in primären und sekundären Tumoren der Meningen	343
SARAFIAN, V., POPOV, A., TASKOV, H.: Expression of A, B and H blood-group antigens and carcinoembryonic antigen in human tumours Expression von ABH-Blutgruppenantigenen und von karzinoembryonalem Antigen in Tumoren des Menschen	351
HORN, L.-C., BILEK, K.: Primäre Plattenepithelkarzinome des Endometriums. Kliniko-pathologische Daten und histogenetische Einordnung Primary squamous cell carcinomas of the endometrium. A clinico-pathologic and histogenetic study	355

Fallberichte

MICHAL, M., SKÁLOVÁ, A., FAKAN, F., KOZA, V., ŠVOJGROVÁ, M.: Littoral cell angioma of the spleen. A case report with ultrastructural and immunohistochemical observations Sinuszellangiom der Milz. Fallbericht mit ultrastrukturellen und immunhistochemischen Beobachtungen	361
HABECK, J.-O.: Primäres malignes Melanom der Gallenblase. Fallbericht und Literaturübersicht Primary malignant melanoma of the gallbladder. Case report and literature review	367
ZÁMEČNIK, M., MICHAL, M.: Myxoid variant of dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous areas Myxoide Variante eines Dermatofibrosarcoma protuberans mit Anteilen eines Fibrosarkoms	373

KAYSER, K., BOHRER, M., KAYSER, C., WEISER, W. Y., ZENG, F.-Y., GABIUS, H.-J., TÜNGERTHAL, S., SCHULZ, V.: Al- teration of human lung parenchyma associated with primary biliary cirrhosis Pathologische Veränderungen im Lungenparenchym bei primärer biliärer Zirrhose	377
MICHAL, M., NEUBAUER, L.: Carcinoma arising in ectopic hamartomatous thymoma. A previously unpublished oc- currence. Report of two cases Karzinom in einem ektopischen Thymus-Hamartom. Zwei Fälle eines bisher nicht beschriebenen Befundes	381
Hinweis für die Praxis	
KRUTSAY, M.: Über den histochemischen Nachweis des Kupfers. II. Das Dithizon-Verfahren On the histochemical detection of copper. II. The dithizon method	387
Geschichte der Pathologie	
KRIETSCH, P.: Zur Geschichte der Prosektur der Charité Berlin. 5. Mitteilung: JOHANN HEINRICH MECKEL VON HEMS- BACH, Prosektor der Charité von 1852 bis 1856 History of the Prosector's Office at the Charité Hospital, Berlin. 5. JOHANN HEINRICH MECKEL VON HEMS- BACH, Prosector of Charité Hospital 1852–1856	391
Nachruf	
Professor Dr. med. habil. CARL COUTELLE	401
Mitteilung/Information	294
Buchbesprechungen/Book reviews 300, 312, 319, 320, 331, 332, 336, 342, 350, 354, 360, 366, 372, 386, 389, 390, 399, 400	

Redaktioneller Beitrag

KUNZE, K. D., KAYSER, K.: DNA-Zytometrie in der Pathologie – eine Einführung DNA-cytometry in pathology – an introduction	405
--	-----

Originalarbeiten

HAROSKE, G., MEYER, W., DIMMER, V., KUNZE, K. D., THEISSIG, F.: Feasibility and limitations of a cytometric DNA ploidy analysis procedure in tissue sections Brauchbarkeit und Grenzen eines stereologischen Korrekturverfahrens für DNA-Messungen an Schnittpräparaten	407
BARETTON, G., BLASENBREU, S., LI, X., DE PASCALE, T., LÖHRS, U.: DNA-Zytometrie am Paraffin-eingebetteten Tumorgewebe. Vergleich der Durchflußzytometrie (FCM) und der bildanalytischen Zytometrie (ICM) DNA-cytometry using routinely formalin-fixed and paraffin-embedded tumour tissue. A comparative study by means of flow (FCM) and image (ICM) cytometry	419
KAYSER, K., KREMER, K., TACKE, M.: DNA- und MST-Entropie und Entropiefluß. Neue Parameter zur biologischen Tumorcharakterisierung DNA and MST entropy and entropiefluß (current of entropy). New biological tumor features.....	427
PILCH, H., BACK, W., WINTER, J.: DNA-Zytophotometrie oxyphiler Schilddrüsentumoren DNA-cytophotometry of oxyphilic tumours	433
AUBELE, M., RODENACKER, K.: Fragen der Standardisierung und Qualitätssicherung in der DNA-Zytometrie Problems concerning standardization and quality assurance in DNA cytometry	437
THUNNISSEN, F. B. J. M., ELLIS, I. O., JÜTTING, U., BURGER, G.: Interlaboratory comparison of DNA image analysis. Management group report of internal quality assurance programme in the CAAC breast cancer project Vergleich der DNA-Bildanalyse zwischen verschiedenen Instituten. Bericht über die innere Qualitätskontrolle des CAAC Brustkarzinom-Projektes.....	443
MELLIN, W., HEIDL, G., KELLER, R., REERS, B., SASSE, W.: DNA-Ploidie und Prognose der Kardia- und Magenkarzinome. Eine vergleichende fluß- und bildzytometrische Untersuchung an paraffineingebetteten Tumorsektaten DNA ploidy and prognosis of cardia and stomach carcinomas. A comparative flow and image cytometric analysis of paraffin-embedded resection specimens	449
SCHWARZ, M., SCHWARZ, O., AUDRING, H., KÜCHLER, I., WINTER, H.: Regional lymph node morphology in malignant melanomas and their prognostic value Die prognostische Relevanz der Lymphknotenhistomorphologie im Lymphabflußgebiet maligner Melanome	457
HONMA, K.: Paraganglia of the urinary bladder. An autopsy study Paraganglien der Harnblase. Eine Autopsiestudie.....	465
SOSUNOW, A. A., GUSKI, H., SHVALEV, V. N., IVANOV, N. I., CHAIRKIN, I. N., KRUGLYAKOV, P. P.: Inclusions similar to Hirano bodies in urinary bladder neurons of dogs Hirano-bodies-ähnliche Einschlüsse in den Neuronen der Harnblase von Hunden.....	471

Fallbericht

SCHWARZKOPF, G., PFISTERER, J.: Metastasierendes Gastrinom und der Tuberöse-Sklerose-Komplex. Assoziation oder Koinzidenz? Gastrinoma with concomitant tuberous sclerosis complex. A new association or just coincidence?	477
--	-----

Buchbesprechungen/Book reviews	418, 426, 432, 442, 448, 456, 470, 482
--------------------------------------	--

Ektop ACTH- oder CRH-bildende Tumoren mit CUSHING-Syndrom

ACTH or CRH secreting tumors in ectopic CUSHING's syndrome

W. SAEGER, M. REINCKE, G. H. SCHOLZ, D. K. LÜDECKE

Abteilung für Pathologie des Marienkrankenhauses Hamburg,
Medizinische Universitätsklinik Würzburg,
Klinik für Innere Medizin der Universität Leipzig und
Neurochirurgische Abteilung der Universität Hamburg, Deutschland

Abstract

A collection of 13 tumors causing an ectopic CUSHING's syndrome was composed of four bronchial carcinoids, one small cell carcinoma of the bronchus, one thymic carcinoid, two islet cell tumors of the pancreas, one pheochromocytoma, two medullary carcinomas of the thyroid, one prostatic cancer and one intrasellar choristoma. By immunohistochemistry, ACTH in combination with CRH was found in one bronchial carcinoid and in one islet cell carcinoma. ACTH but not CRH was demonstrable in one bronchial carcinoid, in both medullary carcinomas of the thyroid, in the thymic carcinoid and in the pheochromocytoma. CRH without ACTH was present in the small cell carcinoma of the bronchus, one bronchial carcinoid, the prostatic cancer and the choristoma of the sellar region. Neither ACTH nor CRH could be found in one islet cell carcinoma. In the pituitary (n = 7) CROOKE's cells were found except in one case with islet cell carcinoma which was treated with adrenostatic drugs. The pituitary besides the intrasellar choristoma harbored an ACTH cell adenoma. The pathophysiological correlations are discussed.

Zusammenfassung

Unser Kollektiv von 13 Tumoren, die zu einem sogenannten ektopen CUSHING-Syndrom geführt hatte, bestand aus vier Bronchuskarzinoiden, einem kleinzelligen Bronchialkarzinom, einem Karzinoid des Thymus, zwei Inselzelltumoren des Pankreas, einem Phäochromozytom, zwei medullären Schilddrüsenkarzinomen, einem Prostatakarzinom und einem intrasellären Choristom.

Immunhistologische Untersuchungen ergaben ACTH zusammen mit CRH in einem Bronchialkarzinoid und in einem Inselzellkarzinom des Pankreas. ACTH, nicht aber CRH war in einem Bronchuskarzinoid, in beiden medullären Schilddrüsenkarzinomen, in dem Thymuskarzinoid und in dem Phäochromozytom nachweisbar. CRH, nicht aber ACTH zeigte sich in dem kleinzelligen Bronchialkarzinom, in einem Bronchuskarzinoid, im Prostatakrebs und in dem Choristom der Sellaregion. Weder ACTH noch CRH

konnte in einem Inselzellkarzinom nachgewiesen werden. Die Hypophyse wurde in sieben Fällen untersucht. Sie wies mit Ausnahme eines Falles mit einem Inselzellkarzinom, der mit Adrenostatica behandelt worden war, CROOKE-Zellen auf. Die Hypophyse neben dem intrasellären CRH-bildenden Choristom enthielt ein ACTH-Zelladenom. Die pathophysiologischen Korrelationen werden diskutiert.

Sachwörter: CUSHING-Syndrom, CROOKE-Zelle, Choristom, Bronchuskarzinom, Inselzellkarzinom, Schilddrüsenkarzinom, Prostatakarzinom, Karzinoid, Phäochromozytom.

Einleitung

Seit vielen Jahrzehnten – Erstbeschreibung durch BROWN (1928) – ist bekannt, daß ein CUSHING-Syndrom durch einen außerhalb der Adenohypophyse gelegenen (sog. ektopen) ACTH- oder andere Abkömmlinge des Proopiomelanocortins (POMC) bildenden Tumor bedingt sein kann. Dennoch ist es klinisch oft äußerst schwierig, die anfänglich meist kleinen Tumoren des Bronchus, des Thymus oder des Pankreas zu erfassen. So werden dann gelegentlich Operationen an der Hypophyse durchgeführt, welche keinen Tumor identifizieren (REINCKE et al. 1988; LÜDECKE 1991), oder bilaterale Adrenalektomien vorgenommen, die zwar den Hyperkortisolismus kurieren, die eigentliche Krankheitsursache aber nicht beseitigen. Die dann vermutete ektipe ACTH-Bildung wird als „okkultes ektopes ACTH-Syndrom“ (REINCKE et al. 1988; HOWLETT et al. 1990) bezeichnet. Oft werden dann erst Jahre später die weiter fortgeschrittenen ACTH-bildenden Tumoren entdeckt.

In einigen dieser Tumoren wurde später auch CRH oder Arginin-Vasopressin (AVP) nachgewiesen (UPTON und AMATRUDA 1971; REES et al. 1977; CAREY et al. 1984; ASA et al. 1987; GERL et al. 1990).

Da wir über ein relativ großes Kollektiv von 13 solchen ACTH- oder CRH-bildenden Tumoren verfügen, möchten wir im folgenden über die Struktur und Immunhistologie dieser Fälle berichten.

Material und Methodik

Von den meisten Fällen (Nr. 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13) (Tabelle 2) stand nur Paraffinblockmaterial zur konsiliarischen Untersuchung zur Verfügung.¹⁾ Von den anderen Tumoren erhielten wir formalinfixiertes Gewebe. Die operierten Hypophysen konnten auch nach Glutaraldehydfixation in Epon eingebettet und semidünn geschnitten werden.

Für die immunhistologischen Hormonuntersuchungen verwendeten wir die in Tabelle 1 aufgeführten Antikörper.

takarzinom und 1 Choristom der Sellaregion lagen den CUSHING-Fällen zugrunde.

Bronchialtumoren: Einer der fünf Tumoren entspricht einem typischen kleinzelligen Bronchiakarzinom (Abb. 1). Im Schleimhautbiopsat ist die Submukosa durch eine solide Geschwulst aus kleinen Zellen mit pleomorphen ovalären, vorwiegend chromatinreichen Zellen infiltriert. Das Zytoplasma ist schmal. Es exprimiert immunhistologisch die

Tabelle 1. Verwendete polyklonale Hormonantikörper für die Immunhistologie.

Antikörper	Herkunft	Verdünnung	Detektions-system	Positiv-kontrollorgan
Corticotropin releasing hormone	CRH Milab/ Malmö	1:50	PAP	Hypothalamus
Adrenokortikotropes Hormon	ACTH Dako/ Hamburg	1:300	ABC	Adenohypophyse
β -Endorphin	Milab/ Malmö	1:480	PAP	Adenohypophyse
β -MSH	Milab/ Malmö	1:320	PAP	Adenohypophyse
Enkephalin	Milab/ Malmö	1:640	PAP	Adenohypophyse
Calcitonin	Dako/ Hamburg	1:10	ABC	Schilddrüse
Gastrin	Dako/ Hamburg	1:200	ABC	Magenantrum
Somatotropes Hormon	STH Dako/ Hamburg	1:500	ABC	Adenohypophyse
Prolactin	PRL Dako/ Hamburg	1:300	ABC	Adenohypophyse
Thyreotropes Hormon	TSH Dako/ Hamburg	1:1000	ABC	Adenohypophyse
Luteotropes Hormon	LH Dako/ Hamburg	1:800	ABC	Adenohypophyse
Follikel-stimulierendes Hormon	FSH Dako/ Hamburg	1:200	ABC	Adenohypophyse
α -Untereinheit	α -SU Dr. Saeger, Dr. Gräßlin Hamburg	1:800	ABC	Adenohypophyse
S100-Protein	S-100 Dako/ Hamburg	1:800	ABC	Neurohypophyse

Ergebnisse

5 Bronchialtumoren (38%), 2 medulläre Schilddrüsenkarzinome (15%), 2 Inselzellkarzinome des Pankreas (15%), 1 Thymuskarzinoid, 1 Phäochromozytom, 1 Prosta-

neuroendokrinen Marker neuronspezifische Enolase und Chromogranin, aber auch Keratin (KL 1) sowie in 80% der Zellen CRH in wechselnder Intensität.

Die vier anderen Tumoren sind aus soliden Komplexen mittelgroßer Zellen aufgebaut. Deren Zytoplasma ist mittelbreit, die Zellmembran mittelgradig deutlich. Eine gewisse granuläre Zeichnung kommt vor, ebenso eine fokale und punktuelle PAS-Positivität in einem Tumor. Sie wachsen infiltrativ in die Bronchuswand und die angrenzende Lunge. Der Tumor Nr. 4 zeigt dicht daneben einen Satellitenherd. Zum Teil sind S 100-Protein-positive Stützzell-ähnliche Zellen eingeschlossen. Immunhistologisch enthält das Karzinoid des Falles Nr. 2 reichlich ACTH (Tabelle 2), der Tumor

¹⁾ Wir danken den Herren Prof. Dr. A. GEORGII (Direktor des Pathologischen Instituts der Medizinischen Hochschule Hannover) für die Fälle 3 und 6, Herrn Prof. Dr. R. FISCHER (Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Köln) für die Fälle 8 und 9, Herrn Prof. Dr. G. SEIFERT (vormaliger Direktor des Instituts für Pathologie der Universität Hamburg) für den Fall 1 und Herrn Prof. Dr. K. H. USADEL (vormaliger Direktor der 2. Medizinischen Klinik im Klinikum Mannheim) für den Fall Nr. 7.

Tabelle 2. Tumoren mit ektooper ACTH- oder CRH-Bildung. B = Biopsat; O = Operationspräparat; S = Sektionspräparat; - = negativ; (+) = weniger als 5% der Zellen positiv; + = 5–30% positiv; ++ = 31–60% positiv; +++ = >60% positiv; n. u. = nicht untersucht.

Fall-Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Präparatart	Organ	Tumortyp	Immunhistologischer Hormongehalt		
						POMC/ACTH	CRH	andere
1	w	53	B	Lunge	Kleinzelliges Bronchuskarzinom	-	+++	
2	m	40	O	Lunge	Bronchuskarzinoid	+++	-	Gonadotropine (+)
3	w	20	O	Lunge	Bronchuskarzinoid	-	(+)	
4	w	60	O	Lunge	Bronchuskarzinoid	++	(+)	Gonadotropine +
5	w	34	O	Lunge	Bronchuskarzinoid	(+)	n. u.	STH (+), Prolactin (+), β -HCG (+)
6	m	63	O	Schilddrüse	metastasierendes medulläres Karzinom	+	-	Kalzitonin +++
7	w	34	O	Schilddrüse	medulläres Karzinom	+	-	Kalzitonin +++
8	m	26	B	Pankreas	Lebermetastase eines Inselzellkarzinoms (Gastrinom)	-	-	Gastrin
9	m	49	S	Pankreas	Inselzellkarzinom	ACTH + β -Endorphin +	+	
10	w	24	O	Thymus	Karzinoid	++	-	Kalzitonin ++
11	w	45	S	Nebenniere	Phäochromozytom	β -Endorphin + MSH +	-	
12	m	73	O	Prostata	niedrig differenziertes Adenokarzinom		++	
13	w	10	O	Hypophysenstiel	Choristom	-	+++	

des Falles Nr. 4 zusätzlich wenige CRH-positive Zellen. Im Karzinoid des Falles Nr. 3 sind nur wenige CRH-positive Zellen, aber keine ACTH-positiven Zellen eingeschlossen (Tabelle 2). Drei Tumoren enthalten zusätzlich auch Zellen, die mit Antikörpern gegen Gonadotropine reagieren.

Medulläre Schilddrüsenkarzinome: Die Architektur der Tumoren ist solid bis medullär. Ihre Zellen erscheinen mäßig pleomorph mit mittelbreitem, z. T. angedeutet granulärem Zytoplasma. Dazwischen liegt sehr reichlich Stroma, das nur in einem Tumor (Nr. 7) sich als fokal Amyloid-positiv erweist. Ein Karzinom (Nr. 6) ist zur Umgebung weitgehend scharf begrenzt, zeigt aber eine Lymphknotenmetastase im umgebenden Fettgewebe, das andere (Nr. 7) infiltriert örtlich und findet sich auch in Lymphgefäßen und benachbarten Lymphknoten. In beiden Karzinomen sind S 100-Protein-positiv schmale Zellen eingeschlossen, die sich strukturell von den Tumorzellen unterscheiden und sogenannten Stützzellen ähneln. Beide Karzinome enthalten ACTH (Abb. 2) und deutlich stärker ausgeprägt Calcitonin. Andere Hormone finden sich nicht. Die sogenannten neuroendokrinen Marker sind deutlich positiv.

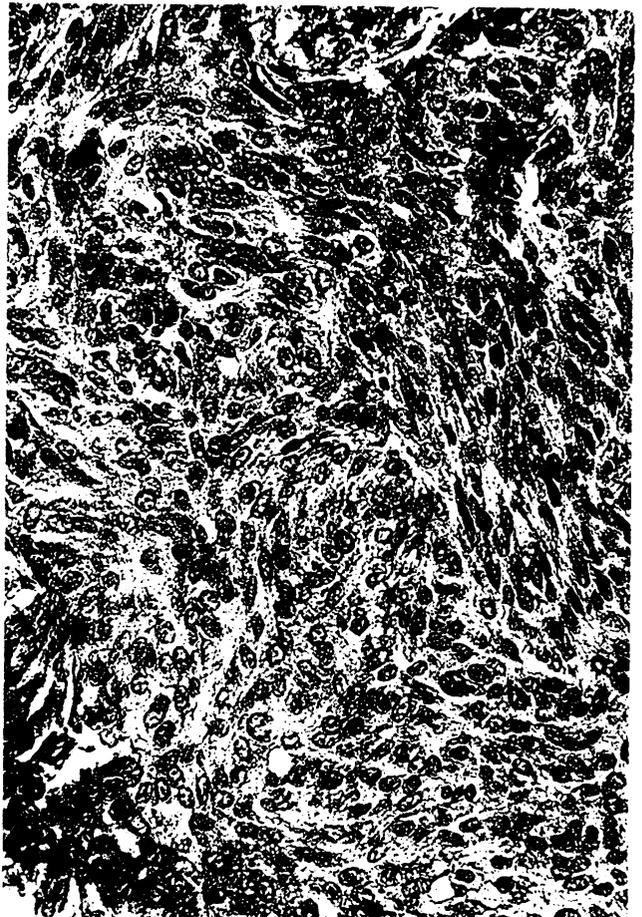
Pankreasinselkarzinome: Der Tumor Nr. 8 liegt lediglich als biopsierte Lebermetastase vor, der Tumor Nr. 9 als

Sektionspräparat des Pankreas (Tabelle 2). Beide Karzinome bestehen aus soliden Formationen zum Teil recht großer pleomorpher Zellen mit unregelmäßigen, zum Teil chromatin-dichten Kernen und überwiegend mittelbreitem Zytoplasma. Dazwischen liegt ein zum Teil breites amyloidfreies Stroma.

Die Lebermetastase (Nr. 8) enthält immunhistologisch Gastrin, aber weder ACTH noch CRH (Tabelle 2). Der zweite Tumor (Nr. 9) schließt β -Endorphin- und ACTH-positiv Zellen ein. Die neuroendokrinen Marker stellten sich positiv dar. Auch der zweite Tumor hatte in die Leber metastasiert. Die Metastasen entsprachen strukturell und immunhistologisch dem Primärtumor.

Thymuskarzinoid: Der Tumor (Nr. 10) ist aus großen, zum Teil trabekulär angeordneten Zellen von mittlerer Größe und mäßiger Pleomorphie aufgebaut. Die ovalen oder leicht unregelmäßigen Kerne enthalten bis mittelgroße Nukleolen. Das mittelbreite Zytoplasma ist angedeutet granulär. Dazwischen liegt fibrosiertes, zum Teil hyalinisiertes Stroma. Der Tumor infiltriert den Thymus und findet sich dort auch in einigen Blut- und Lymphgefäßen.

Immunhistologisch (Tabelle 2) erweisen sich die neuroendokrinen Marker als positiv. ACTH ist in vielen Tumorzellen enthalten, CRH nicht nachweisbar. S-100-Protein-



1	2
3	

Abb. 1. Kleinzelliges Bronchialkarzinom (Fall 1): solide bis trabekuläre Nester kleiner polymorpher Tumorzellen mit CRH-positivem Zytoplasma in mehr als 60% der Zellen. Anti-CRH-PAP-Hämatoxylin, $\times 200$.

Abb. 2. Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Fall 6): spindelige, mittelgradig pleomorphe Tumorzellen mit ACTH-positivem Zytoplasma in etwa 30% der Tumorzellen. Anti-ACTH-ABC-Hämatoxylin, $\times 420$.

Abb. 3. Undifferenziertes Prostatakarzinom (Fall 12): solide und atypische drüsige Formationen des Karzinoms mit CRH-positivem Zytoplasma in hier etwa 50% der Zellen. Anti-CRH-PAP-Hämatoxylin, $\times 250$.

positive Zellen sind nicht enthalten. Calcitonin wird in sehr vielen Zellen positiv gefunden.

Phäochromozytom: Der Tumor (Nr. 11) liegt im Nebennierenmark und verdrängt die Rinde. Er besteht aus alveolären bis soliden Zellhaufen. Die Tumorzellen sind mittelgroß bis groß. Ihr Zytoplasma erscheint breit und schwach acidophil.

Immunhistologisch (Tabelle 2) ist ACTH nicht enthalten, aber andere Abkömmlinge des POMC in Form von β -Endorphin und MSH sind etwa in 10% der Zellen darstellbar. CRH ist nicht enthalten. Die neuroendokrinen Marker sind positiv.

Prostatakarzinom: Der Tumor (Nr. 12) findet sich ausgedehnt im Elektroresektionsmaterial und stellt sich in soliden und drüsigen, zum Teil auch angedeutet wabenartigen Komplexen deutlich pleomorpher Zellen mit chromatinreichen Kernen und basophilem Zytoplasma dar. Er wird von lymphozytären Infiltraten begleitet und ist stellenweise in Lymphgefäße eingebrochen.

Immunhistologisch (Tabelle 2; Abb. 3) erweist sich ACTH als negativ, während sich CRH ebenso wie die neuroendokrinen Marker in den meisten Zellen als positiv herausstellt.

Choristom der Sellaregion: Die größere, z. T. supraselläre Tumormasse (Nr. 13) besteht aus dicht gelagerten, zum Teil angedeutet alveolär gegliederten Zellen mit mittelgroßen Kernen und deutlichen Nukleolen. Das Zytoplasma ist breit und azidophil sowie äußerst fein granuliert. Die Zellmembranen sind deutlich. Dieser Tumorteil exprimiert immunhistologisch CRH und ist negativ für ACTH. S-100-Protein und die neuronspezifische Enolase sind darstellbar (Tabelle 2).

Daneben findet sich zum Teil unscharf ineinander übergehend ein anders strukturierter Tumor aus soliden oder auch

trabekulären Formationen kleiner monomorpher Zellen mit kleinen bis mittelgroßen ovalen Kernen. Das Zytoplasma ist mittelbreit und angedeutet zipfelig sowie deutlich granulär PAS-positiv. Dieser Tumorteil reagiert stark mit anti-ACTH. Andere Hypophysenhormone und CRH sind in ihm negativ. Umliegendes adenohipophysäres Gewebe ist nicht enthalten.

Hypophyse: Die Präparate der Adenohipophyse (n = 5) (Tabelle 3) zeigen CROOKE-Zellen mit typischen Strukturen als verlässliche Zeichen eines Hyperkortisolismus. Lediglich in dem Fall (Nr. 9) mit einem ACTH- und CRH-bildenden Inselzellkarzinom fehlten derartige intrazytoplasmatische Hyalinisierungen.

Da der Patient vor dem Tode lange mit einem Adrenostatikum behandelt worden war, ist zu vermuten, daß der Hyperkortisolismus soweit reduziert wurde, daß die vorher sicherlich vorhandenen CROOKE-Zellen sich zurückgebildet hatten.

Nebennieren: Von zwei Patienten konnten die Nebennieren untersucht werden. Ein Fall (Nr. 11, Tabelle 3) bietet eine typische diffuse Hyperplasie der ACTH-abhängigen Rindenschichten (Zona fasciculata und Zona reticularis) mit Vermehrung der kompakten Zellen und Reduktion des Lipidgehalts. Diese hyperplastische Rinde umgibt den ACTH-bildenden Tumor des Nebennierenmarkes. Der zweite Fall (Nr. 9, Tabelle 3) weist eine deutlich verschmälerte Rinde auf, wobei die Zona fasciculata und die Zona reticularis nicht mehr voneinander abgrenzbar sind und verschmälert erscheinen. Die Lipidgehalt ist unterschiedlich. Es finden sich lipidfreie Zellen, aber auch solche, die zu Fettzellen umgestaltet sind. Einige enthalten pleomorphe, vergrößerte und chromatinverdichtete Kerne, wenige auch mehrere Kerne. Andere besitzen ein homogenes eosinophiles Zytoplasma. Betont in den tiefen Zonen sind deutliche

Tabelle 3. Hypophysen- und Nebennierenrindenbefunde beim ektopen Cushing-Syndrom. * = Zustand nach adrenostatischer Therapie; ** = Zustand des Patienten ließ Operation oder invasive Diagnostik nicht zu.

Fall-Nr.	Tumor	gebildetes Hormon	Hypophyse	Nebennierenrinde	sonstige
5	Bronchuskarzinoid	ACTH	Crooke-Zellen		
7	medulläres Schilddrüsenkarzinom	ACTH	Crooke-Zellen		
9*	Inselzellkarzinom	ACTH CRH	regelrecht	regressiv verändert	Lebermetastasen
10	Thymuskarzinoid	ACTH	Crooke-Zellen		
11	Phäochromozytom	β -Endorphin MSH	Crooke-Zellen	diffuse Rindenhyperplasie	
12**	niedrig differenziertes Prostatakarzinom	CRH	klinisch: Hypophysentumor		
13	Choristom des Hypophysenstiels	CRH	ACTH-bildendes Adenom		

Tabelle 4. Tumoren mit ACTH- oder CRH-Sekretion beim ektopten CUSHING-Syndrom (Literaturübersicht)

Tumor	HEITZ und STAUB 1981 (Literatur- zusammenstellung)		JEX et al. 1985		COATES et al. 1986		HOWLETT et al. 1986		eigenes Kollektiv	
Bronchialkarzinoid	11	7%	7	28%	6	37%	6	37%	3	25%
Kleinzelliges Bronchialkarzinom	80	53%	5	20%	3	17%	3	19%	1	8%
Thymuskarzinoid	16	10%	2	8%	2	11%	2	12%	1	8%
Inselzelltumor	13	9%	4	16%	2	11%	2	12%	2	17%
Phäochromozytom	5	3%	3	12%	2	11%	1	6%	1	8%
Medulläres Schild- drüsenkarzinom	3	2%			1	6%			2	17%
Ovarkarzinoid			1	4%						
Sonstige Tumoren	22	15%	3	12%	2	11%	2	12%	2	17%
Zusammen	150		25		18		16		12	

regressive Veränderungen mit Rindenzellschrumpfungen und Eisenablagerungen in den Mesenchymzellen zu verzeichnen. Hier finden sich auch wenige lockere, herdförmig jedoch etwas gehäufte lymphozytäre Infiltrate. Diese Veränderungen dürften der adrenostatischen Therapie zuzuschreiben sein. Das Mark erscheint regelrecht.

Diskussion

Zum sicheren Nachweis eines ektopten ACTH-Syndroms gehören erstens die Identifikation eines Tumors, zweitens der Nachweis eines erhöhten ACTH- oder sonstigen POMC-Abkömmlings im Blut, drittens die Existenz einer klinischen CUSHING-Symptomatik und viertens der histologische Hormonnachweis im Tumorgewebe. Sollte ein Tumor nur CRH, nicht aber ACTH bilden, so entwickeln sich klinisch gleichartige Symptome. Die Hypophyse zeigt dann aber neben den typischen, auf einen Hyperkortisolismus hinweisende CROOKE-Zellen auch ACTH-Zellhyperplasien, welche durch die chronische Überstimulation des CRH bedingt sind (CAREY et al. 1984; SCHTEINGART et al. 1986; ASA et al. 1987). Diese können offensichtlich in ACTH-Zelltumoren übergehen. So beschrieben ZARATE et al. (1986) ein Hypophysenadenom bei einem Fall mit CRH-bildenden Bronchialkarzinoid (Tabelle 4).

Eine große Besonderheit stellt unser Fall 13 dar, der ein z. T. intraselläres, wohl vom Hypophysenstiel ausgehendes CRH-bildendes Choristom enthielt, das mit einem ACTH-Zelladenom unmittelbar verbunden war (für weitere Details vergleiche PUCHNER et al. 1993). In einer Kasuistik von ASA et al. (1984) wurde ein intraselläres Gangliozytom mit benachbartem ACTH-Zellhyperplasien beschrieben, ohne daß diese (bereits?) in ein Adenom übergegangen waren. Unser Fall zeigt, daß es bei solchen Syntypien eine Hyperplasie-Adenom-Sequenz geben kann.

Daß ein Prostatakarzinom CRH bilden und zum ektopten CUSHING-Syndrom führen kann, wurde selten beschrieben (CAREY et al. 1984; ASA et al. 1987).

In unserem Kollektiv gelang der immunhistologische ACTH-Nachweis in 6 von 13 Tumoren, davon in zwei Fällen zusammen mit CRH (Tabelle 2). Das Phäochromozytom enthielt nur andere Abkömmlinge des POMC. In 7 Fällen ließ sich CRH in unterschiedlichen Quantitäten von Tumorzellen darstellen (Tabelle 2). In einer Inselzellkarzinommetastase waren weder ACTH noch CRH immunhistologisch erfaßbar, was auch für andere klinisch sichere ektope ACTH- oder CRH-Überfunktionssyndrome beschrieben wurde (COATES et al. 1986; TRAVIS et al. 1991).

Daß die Metastase sich immunhistologisch anders verhält als der Primärtumor – dieser also ACTH- oder CRH-positiv sein kann – ist möglich, aber nach allgemeinen Erfahrungen weniger wahrscheinlich.

Über das gemeinsame Vorkommen von ACTH und CRH in einem Tumor ist wiederholt berichtet worden (SCHTEINGART et al. 1986; ASA et al. 1987). Bei solchen Tumoren scheinen ACTH-Zellhyperplasien in der Hypophyse nicht aufzutreten. Die erhöhten ACTH-Spiegel im Blut verhindern dieses offensichtlich. Andere fanden ein entweder- oder (COATES et al. 1986), aber nicht beide, d. h. ACTH und CRH, gemeinsam. Auch Arginin-Vasopressin, das wie CRH stimulierend auf die ACTH-Zellen wirkt, wurde gemeinsam mit ACTH in einem kleinzelligen Bronchialkarzinom nachgewiesen (MORANO et al. 1990; PIERCE et al. 1992). Ob dafür unterschiedliche Zellpopulationen innerhalb eines Tumors verantwortlich sind (SCHTEINGART et al. 1986; MORANO et al. 1990), ist noch nicht ausreichend geklärt.

In vielen neuroendokrinen Tumoren, besonders in kleinzelligen Bronchialkarzinomen, wird ACTH gebildet, ohne daß ein ektoptes ACTH-Syndrom auftritt, obwohl etwa 30% von ihnen erhöhte ACTH-Spiegel im Blut aufweisen (BATES und LONGO 1987). Untersuchungen an Gewebeextrakten veranlaßten ODELL (1991) zu der Annahme, daß alle normalen Gewebe Spuren von ACTH-Vorläufern enthalten, daß in bestimmten Tumoren die Menge des ACTH deutlich höher ist und daß bei ektoptem Überfunktionssyndrom dieses biologisch inaktive Vorläufer-ACTH in aktives ACTH transformiert wird. Der negative immunhistologische Hormonnach-

weis in einigen endokrin sicher aktiven Tumoren ist durch die andersartige Antigenität eines vermutlich „atypischen“ ACTH-Moleküls erklärbar.

Für den klinischen Alltag muß bei jedem synchronen Vorkommen eines CUSHING-Syndroms mit einem epithelialen Tumor die Möglichkeit eines ektopten ACTH-Syndroms erwogen werden.

Literatur

1. ASA SL, KOVACS K, TIALI GT, et al: CUSHING's disease associated with an intrasellar gangliocytoma producing corticotrophin-releasing factor. *Ann Int Med* 1984; **101**: 789–793.
2. ASA SL, KOVACS K, VALE W, et al: Immunohistologic localization of corticotrophin-releasing hormone in human tumors. *Am J Clin Pathol* 1987; **87**: 327–333.
3. BATES SE, LONGO DL: Use of serum tumor markers in cancer diagnosis and management. *Semin Oncol* 1987; **14**: 102–138.
4. BROWN WH: A case of pluriglandular syndrome. *Lancet* 1928; **II**: 1022–1023.
5. CAREY RM, VARMA SK, DRAKE CR, et al: Ectopic secretion of corticotrophin-releasing factor as a cause of CUSHING's syndrome. *New Engl J Med* 1984; **311**: 13–20.
6. COATES PJ, DONIACH I, HOWLETT TA, et al: Immunocytochemical study of 18 tumours causing ectopic CUSHING's syndrome. *J clin Pathol* 1986; **39**: 955–960.
7. GERL H, KNAPPE G, ROHDE W, et al: CUSHING-Syndrom bei CRF-produzierendem mediastinalem Karzinoid. *Dtsch Med Wochenschr* 1990; **115**: 332–336.
8. HEITZ PU, STAUB J-J: Paraneoplastische endokrine Syndrome. In: DOERR W, SEIFERT G (Hrsg.): *Spezielle pathologische Anatomie, Band 14: Pathologie der endokrinen Organe, Teil 2, 1205–1272*. Berlin [u. a.]: Springer, 1981.
9. HOWLETT TA, DRURY PL, PERRY L, et al: Diagnosis and management of ACTH-dependent CUSHING's syndrome: comparison of the features in ectopic and pituitary ACTH production. *Clin Endocr* 1986; **24**: 699–714.
10. HOWLETT TA, TRAINER PJ, BESSER MG: Occult ectopic ACTH secretion. In: DK LÜDECKE, GP CHROUSOS, G TOILS (eds): *ACTH, CUSHING's syndrome and other hypercortisolemic states*. New York: Raven Press, (Progress in endocrine research and therapy, Vol. 5) 1990; 83–90.
11. JEX RK, VAN HEERDEN JA, CARPENTER PC, GRANT CS: Ectopic ACTH syndrome: Diagnostic and therapeutic aspects. *Am J Surg* 1985; **149**: 276–282.
12. LÜDECKE DK: Transnasal microsurgery of CUSHING's disease 1990 – overview including personal experiences with 256 patients. *Pathol Res Pract* 1991; **187**: 608–612.
13. MORANO MI, DE ANTUENO RJ, NIEDFELD G, ESTIVARIZ FE: Neuroendocrine alterations in nude mice with a human lung carcinoma producing pro-opiomelanocortin, corticotrophin-releasing hormone and arginine vasopressin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; **32**: 349–362.
14. ODELL WD: Ectopic ACTH secretion – A misnomer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; **20**: 371–379.
15. PIERCE ST, METCALFE M, BANKS ER, et al: Small cell carcinoma with two paraendocrine syndromes. *Cancer* 1992; **69**: 2258–2261.
16. PUCHNER MJA, LÜDECKE DK, SAEGER W, et al: CUSHING's disease in a child caused by an intrasellar CRH-secreting gangliocytoma associated with an ACTH-secreting pituitary adenoma. *Neurosurgery* (in press).
17. REES LH, BESSER GM, JEFFCOATE WJ, et al: Alcohol-induced pseudo-CUSHING's syndrome. *Lancet* 1977; **I**: 726–728.
18. REINCKE M, ALLOLIO B, WINKELMANN W: Das okkulte ektope CUSHING-Syndrom. *Dtsch Med Wochenschr* 1988; **113**: 1561–1565.
19. SCHEINGART DE, LLOYD RV, AKIL H, et al: CUSHING's syndrome secondary to ectopic Corticotrophin-releasing Hormone-Adrenocorticotropin secretion. *J clin Endocr Metab* 1986; **63**: 770–775.
20. TRAVIS WD, LINNOILA RI, TSOKOS MG, et al: Neuroendocrine tumors of the large-cell neuroendocrine carcinoma – An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1991; **15**: 529–553.
21. UPTON GV, AMATRUDA TT: Evidence for the presence of tumor peptides with corticotrophin-releasing factor-like activity in the ectopic ACTH syndrome. *New Engl J Med* 1971; **285**: 419–424.
22. ZARATE A, KOVACS K, FLORES M et al: ACTH and CRH producing bronchial carcinoid associated with CUSHING's syndrome. *Clin Endocrinol* 1986; **24**: 523–529.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. W. SAEGER, Abteilung für Pathologie, Marienkrankenhaus, Alfredstraße 9, D-22087 Hamburg 76.