

153/7

Innere Medizin

This journal is regularly listed in Current Contents / Clinical Practice

Schriftleitung

Bleifeld, W., Hamburg
Classen, M., Frankfurt
Kommerell, B., Heidelberg
(verantwortlich)
Rahn, K. H., Maastricht

Inhaltsverzeichnis · Autorenregister · Sachwortregister

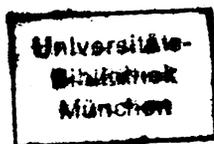
Jahrgang 1980



Verlag Gerhard Witzstrock · Baden-Baden · Köln · New York

INNERE MEDIZIN

Periodicum für klinikbezogene Originalarbeiten, Übersichten, Kasuistiken und Berichte aus dem Gesamtbereich der Inneren Medizin. Kommunikationsorgan zur aktuellen Orientierung über den praktisch verwertbaren Forschungsstand und Forschungstrend. In Entwicklung begriffenen Spezialbereichen soll ausgiebig Gelegenheit zur Vermittlung und Verbreitung von klinisch relevanten Ergebnissen oder Modellen geboten werden.



Bitte beachten Sie die geänderten
HINWEISE FÜR DIE AUTOREN

Manuskripte werden erbeten an die Schriftleitung

INNERE MEDIZIN

Postfach 509

7570 Baden-Baden

Telefon (0 72 21) 20 47

Manuskripte von Original- und Spezialarbeiten werden nur dann angenommen, wenn sie oder ihr wesentlicher Gehalt – einschließlich Tabellen und Abbildungen – bisher weder veröffentlicht noch zum Druck irgendeinem medizinischen Periodicum angeboten worden sind. Zusammenfassungen und Konferenzvorträge oder Kurzberichte in Organen der öffentlichen Publizistik unterliegen dieser Beschränkung nicht.

Zwei Kopien des vollständigen Manuskripts mit Textseiten, Legenden, Tabellen, Referenzen und Glanzpapierabzügen der Abbildungen sind einzuschicken.

Manuskripte: DIN A4, einseitig mit 2-Zeilenabstand und breitem Rand (Seite mit 30 Zeilen zu 60 Anschlägen, Randbreite ca. 5 cm). Die Schriftleitung ist für verlorengegangene Manuskripte nicht verantwortlich. Die Genehmigung des Klinik- oder Institutsleiters zur Veröffentlichung muß vorliegen.

Die Erwähnung von Prioritätsansprüchen (z. B. „Das ist der erste Bericht“...) oder von Zukunftsversprechungen (z. B. „Dieses Problem befindet sich noch in Bearbeitung“ oder „soll zukünftig bearbeitet werden“) ist nicht erwünscht.

Umfang: Originalarbeiten und Fallbeschreibungen 8–10 Seiten, Übersichten 20–25 Seiten, Teilgebietsreferate bis 12 Seiten, Abstracta 2 Seiten, Literaturreferate 1 bis 1 1/2 Seiten. Stilistisch: kurze, klare Aussagesätze.

Text: Zur besseren Übersicht wird eine Untergliederung durch mehrere Zwischentitel und die Anwendung der Kleindruckangabe „petit“, z. B. für historische und methodische Angaben, Kasuistik usw., empfohlen. Das gleiche gilt für synoptische Darstellungen in Tabellenform.

Untergliederung etwa wie folgt:

1. Kopf: Nach einem höchstens zweizeiligen Titel getrennt Klinik(en) bzw. Institut(e), in der (dem, denen) die Arbeit verfaßt worden ist, darunter der (die) abgekürzte(n) Vorname(n) und der (die) Nachname(n) des(r) Autors(en).
2. Zusammenfassungen: Die Zusammenfassungen in deutscher und englischer Sprache geben in knappen Sätzen die wesentlichen Ergebnisse und Schlußfolgerungen der Arbeit wieder. Der Hinweis auf die Diskussion der Ergebnisse ist unzureichend. Umfang 10–12 Zeilen.
3. Maximal 5 Schlüsselwörter in Übereinstimmung mit „Index Medicus“ in Deutsch und Englisch als Ergänzung des Titels bzw. zur Erleichterung der Erstellung des Sachwortverzeichnisses.

4. Einleitung in das Thema.
5. Methodik und Krankengut, auch unter Einbeziehung therapeutischer Praktik.
6. Ergebnisse.
7. Diskussion: Diese soll die wichtigsten Befunde und Schlußfolgerungen enthalten.

Literaturverzeichnis: Es ist in doppeltem Zeilenabstand zu schreiben und in alphabetischer Reihenfolge zu nummerieren. Numerierte Referenzen, die sich auf persönliche Mitteilungen, unveröffentlichte Daten und „in Vorbereitung“ befindliche Arbeiten beziehen, können nicht angenommen werden. Falls absolut notwendig, wird gebeten, entsprechende Vermerke in einer Fußnote anzubringen.

Abkürzungen der Zeitschriften nach World Medical Periodicals.

Beispiel für Literaturangaben:

Zeitschriften:

- a) Hennemann, H. H.: Atypische Pneumonie mit positiver Kälteagglutination. DMW 102, 125 (1977)
- b) Hauke, P., Zeumer, H.: Doppler-sonographische Funktionsuntersuchung bei Subclavia-Anzapsyndrom. DMW 101, 1912 (1976)

Bücher:

- a) Kreuter, M.: Erkrankung der Larynx. Bd. VII. Springer, Berlin–Heidelberg–New York 1960
- b) Smith, W. E.: Acute infections of the larynx in Nelson. In Lawson, W. E. (Hrsg.): Textbook of pediatrics. 7. Ed., Saunders, Philadelphia 1959, p. 777

Abbildungen und Tabellen: Die Abbildungen müssen einwandfrei gezeichnet und nach Möglichkeit schon fotografiert sein. Schwarzweiß-Fotografien auf Glanzpapier werden erbeten. Die Linien müssen auf Glätte, Brüche und saubere Ausführung geprüft sein. Buchstaben und Symbole sollten klar und durchgehend mit genügender Dichte gezeichnet sein. Symbole, Buchstaben und Zahlen sind so zu proportionieren, daß sie bei der Reduktion der Abbildungen auf die Kolumnenbreite der Zeitschrift (80 mm) noch genau erkennbar sind.

Bitte, keine unersetzlichen Originalzeichnungen oder Schwarzweiß-Negative einsenden!

Jede Abbildung muß auf der Rückseite eine Signatur enthalten, welche die arabische Nummer der Abbildung, den Namen des Autors und die erwünschte Position im Rahmen des Textes bezeichnet. Beschädigungen der Abbildungen durch Heftklammern usw. sollten vermieden werden. Fotomikrografien sind nach Möglichkeit auf 8 cm Breite zu beschneiden. Wenn die Abbildung aus mehreren Teilen besteht, sollten die einzelnen Abbildungsteile ähnliche Dimensionen haben.

Wenn Personenfotos benutzt werden, sollten die Personen entweder nicht identifizierbar sein, oder die Fotografien müßten von einer schriftlichen Einverständniserklärung des Betroffenen begleitet werden, welche die Erlaubnis zum Gebrauch des Bildes bestätigt. Tabellen mit römischen Ziffern und Überschrift.

Legenden: Den Abbildungen sind auf einem separaten Blatt die Legenden in deutscher Sprache beizufügen. Vierfarb-Illustrationen werden angenommen.

Abkürzungen: Standard-Abkürzungen können verwendet werden. Beim ersten Gebrauch ungewöhnlicher Abkürzungen sollten die vollen Namen oder Begriffe, für die sie stehen, vorausgeschickt werden.

Arzneimittel: Im Text sind internationale Freinamen („Generic Names“) erwünscht. Die mit * gekennzeichneten Präparatenamen können unter Herstellerangaben als Fußnote erwähnt werden.

Anschrift des Verfassers, an den Sonderdruckeranforderungen zu richten sind, ist am Schluß der Arbeit anzugeben.

Korrekturen: Dem federführenden Autor werden zwei Druckfahnen mit Kopien der Abbildungen zur Korrektur übersandt. Die Kosten für nachträgliche Autorkorrekturen im Sinne von absolut notwendigen Ergänzungen und Streichungen werden dem Autor in Rechnung gestellt, soweit sie 2% des Textes überschreiten.

Sonderdrucke: Die Autoren erhalten 50 Sonderdrucke kostenlos zur Verfügung. Weitere Exemplare können bei Rücksendung der Fahnenkorrektur bestellt werden.

INNERE MEDIZIN

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und der Mikrokopie sowie das Recht der Übersetzung in Fremdsprachen, sind für alle veröffentlichten Beiträge vorbehalten. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit Genehmigung des Verlages. Bei Einsendungen an die Schriftleitung wird das Einverständnis zur vollen oder auszugsweisen Veröffentlichung vorausgesetzt, wenn gegenteilige Wünsche nicht besonders zum Ausdruck gebracht werden. Nicht nur für die mit vollem Verfassernamen, sondern auch für die mit abgekürz-

ten Verfasserangaben gezeichneten Veröffentlichungen sind die Autoren inhaltlich verantwortlich, soweit nicht pressegesetzliche Bestimmungen die Verantwortung der Schriftleitung festlegen.

INNERE MEDIZIN erscheint 1980 mit 6 Hefen.

Anschrift der Schriftleitung

Postfach 509, 7570 Baden-Baden
Telefon (0 72 21) 20 47, Telex 7 81 162 gewi d.

Bezugspreis

Jährlich DM 60,- bei 6 Hefen (Einzelpreis DM 12,-) zuzüglich Versandkosten. Studenten und Ärzte in nicht vollbezahlter Stellung erhalten gegen Nachweis des Jahresabonnements zum Preis von DM 30,- zuzüglich Versandgebühren.

Bestellungen nehmen jede Buchhandlung und jedes Postamt entgegen. Lieferung läuft weiter, wenn nicht 4 Wochen vor Jahresschluß abbestellt wird. Der Bezugspreis ist im voraus zu bezahlen.

Anzeigenannahme und Verwaltung

Anzeigenannahme und Verwaltung: WEFRA Werbeagentur R. Haack & Co., Postf. 4629, D-6000 Frankfurt/Main 1, Tel. 06 11/69 20 51, Telex 04/11 685

Verlag

Gerhard Witzstrock GmbH, Postfach 509, Bismarckstraße 9, 7570 Baden-Baden, Tel. (0 72 21) 20 47, Telex 7 81 162 gewi d.

Druck

Ernst Kaufmann, Lahr

© by Verlag Gerhard Witzstrock GmbH, Baden-Baden 1981

Inhaltsverzeichnis

I. Originalarbeiten

- Begemann, F., Schwoy, M., Schumpelick, V.: Zigarettenrauchen und duodenogastraler Reflux 165
- Ehrlich, von, B., Gmelin, K., Kayser, K., Kommerell, B., Hudemann, W., Weizel, A.: Primäres Leberkarzinom und Hepatitis B 191
- Heyde, W.: Rehabilitation Krebskranker in der Bundesrepublik Deutschland – ältere und moderne Modelle 155
- Möder, B., Guhl, B., Schäfer, E.: Zur Problematik und Differentialdiagnose der wachsenden Kompaktinseln des Knochens 31
- Schuster, H. P., Prellwitz, W., Scheele, H., Weilemann, L. S.: Serumenzyme und Blutgerinnung bei akuter Schlafmittelvergiftung 111

II. Übersichten

- Albrecht, J.: Effekte von Lithium auf die Schilddrüse 69
- Classen, M.: Symptome und Syndrome nach Gallenoperationen – internistische Beiträge zur Erkennung und Behandlung 169
- Heni, H. E.: Die Kardiomyopathien – unter besonderer Berücksichtigung der Echokardiographie für Diagnose und Verlauf 43
- Kupper, W., Bleifeld, W.: Hämodynamische Auswirkungen von Herzrhythmusstörungen 173
- Kurtz, W., Leuschner, U., Strohm, W. D.: Metabolische Aspekte zur Epidemiologie des Kolonkarzinoms 76
- Müller, O. A., Scriba, P. C.: Klinische Bedeutung der ACTH-Bestimmung 121
- Reuß, M., Dormeyer, H. H., Reuß, J., Schönborn, H.: Morbus Whipple 85
- Schüle, K., Deimel, H.: Der klinische Sport als Bestandteil eines präventiv und rehabilitativ wirksamen Therapiekonzepts 37
- Spandel, U., Wolfram, G.: Parenterale Ernährung in der Inneren Medizin 5
- Strohm, W. D., Kurtz, W.: Aktuelle Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankung (Morbus Crohn; Colitis ulcerosa) 203

III. Kasuistiken

- Bierbach, H., Treese, N.: Erworbene primäre Hypogammaglobulinämie, perniziöse Anämie und Malabsorptionssyndrom 214
- Dormeyer, H. H., Reuß, M., Schönborn, H., Braun, B.: Morbus Whipple als Ursache von Polyarthralgien und rezidivierenden Fieberschüben 57
- Gessler, U., Seybold, D., Thoenes, G.-H., Thoenes, W.: Nierenbiopsie und Klinik bei der Glomerulonephritis 133
- Hey, A.: Fallbeschreibung einer zerebralen Fettsucht – Versuch einer operativen Therapie 16
- Kurtz, W., Strohm, W. D., Leuschner, U., Classen, M.: Die kongenitale Dilatation der intrahepatischen Gallenwege (Caroli-Syndrom) 50
- Schölmerich, J., Guzman, J., Bauer, G., Walter, K., Gerok, W.: Neurologische Primärsymptomatik eines Pankreaskarzinoms 91
- Stömmer, P.: Lipomatöse Pankreasfibrose – eine Sonderform der Mukoviszidose 95
- Zeile, G., Bierbach, H., Höhn, P., Fischer, J.: Granulozytär-megakaryozytäre Myelose mit Myelofibrose und myeloblastärer Reaktion nach Plasmozytom 11
- Zick, R., Elstermann von Elster, F. W., Mitzkat, H. J.: Hypoglycaemia factitia durch blutzuckersenkende Sulfonyl-Harnstoff-Derivate (Glibenclamid) 181

IV. Abstracta

Autor(en), Titel und Originalquelle der referierten Arbeiten;
Referent(en) bzw. Kommentator(en)

- Bravo, E. L., Tarazi, R. C., Gifford, R. W., Stewart, B. H.:
Zirkulierende und Urin-Katecholamine bei Phäochromozytom. N. Engl. J. Med. 301, 682 (1979)
(ref. und komm.: Müller, O. A., Scriba, P. C., München) 62
- Ghodse, A. H.: Suizidale Intoxikationen: Eine Studie an
Londoner Notaufnahmestationen. Brit. Med. J. I, 805
(1977)
(ref. und komm.: Schuster, H. P., Mainz) 21
- Lehnert, G., Brassow, H.-L., Baumann, K., Angerer, J.:
Zur gesundheitlichen Relevanz einer chronischen He-
xachlorcyclohexanbelastung. Hamburger Ärztbl. 33,
472 (1979)
(ref. und komm.: Baumann, K., Hamburg) 24
- McMurray, St. D., Luft, F. C., Maxwell, D. R., Hambur-
ger, R. J., Futtly, D., Szwed, J. J., Lavelle, K. J., Kleit, St.
A.: Typische Verlaufsmuster und prognostisch rele-
vante Parameter bei Patienten mit akutem Nierenver-
sagen. Arch. Intern. Med. 138, 950 (1978)
(ref. und komm.: Schuster, H. P., Mainz) 101
- Phillipps, St. J., Kongtahworn, C., Zeff, R. H., et al.: Re-
vaskularisierung von Koronararterien: eine mögliche
Soforthilfe bei akutem Myokardinfarkt. Circulation
60, 241 (1979)
(ref. und komm.: Henrichs, K. J., Heidelberg) 60
- Present, D. H., Korelitz, B. I., Wisch, N., Glass, J. L., Sa-
char, D. B., Pasternack, B. S.: Behandlung des Morbus
Crohn mit 6-Mercaptopurine. N. Engl. J. Med. 302, 981
(1980)
(ref. und komm.: Classen, M., Frankfurt/M.) 147
- Vernick, L. J., Lohsoonthorn, P., Kuller, L. H., et al.: Cho-
lezystektomie – ein Risikofaktor für Dickdarmkrebs?
Cancer 45, 392 (1980)
(ref. und komm.: Raedsch, R., Heidelberg) 220

V. Buchbesprechungen

- Albert, von, H.-H.: Vom neurologischen Symptom zur
Diagnose. Differentialdiagnostische Leitprogramme
(ref. und komm.: Böcker, F., Bayreuth) 186
- Begemann, H., Rastetter, J.: Atlas der klinischen Häma-
tologie. 3., völlig Neubearb. Aufl. 1978
(ref. und komm.: Löffler, H., Gießen) 222
- Berk, J. L., Sampliner, J. E., Artz, J. S., Vinocur, B. (Hrsg.):
Handbuch der Intensivmedizin
(ref. und komm.: Schönborn, H., Mainz) 105
- Brünner, H., Schmitt-Köppler, A.: Taschenbuch der Chi-
rurgie. Bd. 2: Spezielle Chirurgie, Intestinaltrakt, par-
enchymatöse Abdominalorgane, Hernien
(ref. und komm.: Rösch, W., Erlangen) 149
- Demling, L., Elster, K., Koch, H., Rösch, W.: Endoskopie
und Biopsie von Speiseröhre, Magen und Zwölffinger-
darm
(ref. und komm.: Stuhl, A., Heidelberg) 186
- Demling, L., Koch, H., Rösch, W.: Endoskopisch retro-
grade Cholangio-Pankreatikographie – ERCP
(ref. und komm.: Classen, M., Frankfurt/M.) 222
- Domschke, W., Koch, H.: Diagnostik in der Gastroente-
rologie. Methodik und Bewertung
(ref. und komm.: Classen, M., Frankfurt/M.) 186
- Druschky, K.-F.: Die akute intermittierende Porphyrie.
Prävention und Neuropsychiatrie
(ref. und komm.: Pierach, C. A., Minneapolis/USA)
150
- Frotscher, U.: Nephrologie. Eine Einführung für Studie-
rende und Ärzte
(ref. und komm.: Schuster, H. P., Mainz) 25
- Kienle, G., unter Mitarbeit von Brockhoff, V., Lauboeck,
H., Schilly, K., Seffen, J.: Notfalltherapie neurologi-
scher und psychiatrischer Erkrankungen
(ref. und komm.: Böcker, F., Bayreuth) 106
- Krokowski, E.: Neue Aspekte der Krebsbekämpfung. Kri-
tische Gedanken – Neue Wege. Kongreßbericht Kassel
1978
(ref. und komm.: Becker, V., Erlangen) 25
- Meessen, H.: Zwischen Leben und Tod. Erkenntnisse
und Erfahrungen aus der Welt der Pathologie
(ref. und komm.: Becker, V., Erlangen) 149
- Oepen, H.: Über methodische Vorarbeiten zu Stoffwech-
selanalysen an isolierten und kultivierten Zellen von
Patienten mit erheblichen Alterungsprozessen
(ref. und komm.: Theile, U., Mainz) 105
- Petzoldt, R.: Diabetes mellitus – natürlicher Verlauf
(ref. und komm.: Gerok, W., Freiburg) 149
- Rahn, K. H., Schrey, A. (Hrsg.): Betablocker. 1. betadre-
nol-Symposium, Frankfurt/M. 1977
(ref. und komm.: Piper, Ch., Heidelberg) 106
- Schettler, G., Drews, J., Greten, H.: Changes of the Medi-
cal Panorama. Proceedings of the Second C. H. Boeh-
ringer Symposium held at Kronberg/Taunus 5–7 May
1977
(ref. und komm.: Pierach, C. A., Minneapolis/USA) 64
- Uehlinger, E., Lennert, K. (Hrsg.): Handbuch der speziel-
len pathologischen Anatomie und Histologie. Bd. 1:
Blut, Knochenmark, Lymphknoten, Milz; Teil 3:
Lymphknoten; Bandteil B: Malignant Lymphomas
(ref. und komm.: Pralle, H., Gießen) 64

VI. Personalnachrichten

186

VII. Kurze Mitteilungen

26

VIII. Preisausschreiben

222

IX. Kongreßkalender

26

Sachwortregister

Die *kursiv* gedruckten Seitenzahlen beziehen sich auf Buchbesprechungen

- Abdominalchirurgie** 149
- ACTH**
-Bestimmung, biologische Methode 123
 bei Cushing-Syndrom 123
 Gradientenmessung 124
 venöse Katheterisierung mit Etagenblutentnahme 124
zur Differentialdiagnostik von Hypothalamus-Hypophysen-NNR-System-Erkrankungen 122, 125
Indikationen 130
klinische Bedeutung 121
nach Mikroadenomentfernung aus der Hypophyse 124
 im Plasma 123
 Radioimmunassay 122
-Extraktion aus dem Plasma 123
-produzierende Hypophysenadenome 125
-Sekretion, paraneoplastische 129
-Spiegel, erhöhter, medikamentöse Beeinflussung 125
 bei Nelson-Syndrom 125
 perioperativer, bei Cushing-Syndrom 124
- Adipositas** → Fettsucht
- Alkohol**
 und Lebererkrankungen 194, 201
 und Leberkarzinom, primäres 194
 und Schlafmittel 119
-Vergiftung 119
- Anti-HBs-non-responder und HCC** 201
Antikörpertiter, erhöhter, unter Lithium-Therapie 71
- Arzneimittel**
 Abhängigkeit und Suizidversuch 22
 Überdosierung 21
- Autoimmunerkrankungen mit Hypogammaglobulinämie assoziiert** 215
- B-Hepatitis, subklinische** 200
- Barbiturat-Intoxikation** 22
- Behindertensport** 40, 158
- Beta-blocker (Symposion, Frankfurt/M. 1977)** 106
- Bewegungstherapie** 38, 39
- Blutgerinnung bei Schlafmittelvergiftung** 111
- bone islands** 31
- Bypass**
 aorto-koronarer, bei akutem Myokardinfarkt 60
 Gastric-, bei zerebraler Fettsucht 17
- C-Peptid-Messung bei Hypoglykämie** 184
- Calcitonin-Bestimmung bei Phäochromozytom** 63
Carbromal-Vergiftung 116, 119
- Caroli-Syndrom**
 Cholangiosepsis 54
 Diagnose 50, 54
 mit Leberfibrose, kongenitaler 51
 Nierenbeteiligung 51
 Ösophagusvarizen 53
 Prognose 54
 reine Form 51
 Schwammniere 51
 Therapie 53, 54
- Cauda-equina-Metastasen bei Pankreaskarzinom** 93
- CED**
 Aktivitätenindex 205
 aktuelle Therapie 203
 Behandlung mit Azathioprin 207
 mit Di-Natrium-Chromglykat 208
 mit Metronidazol 208
 mit Prednison 206
 mit Salazosulfapyridin 206
 Formeldiät 210
 und Psyche 204
- Chemodesoxycholsäure-Therapie, Karzinomgefahr** 80
- Cholangiopankreatikographie, endoskopisch retrograde** 222
- Cholangiosepsis bei Caroli-Syndrom** 54
- Cholezystektomie und Kolonkarzinom, rechtsseitiges** 220
- Chorea Huntington, Stoffwechselanalysen** 105
- Colitis ulcerosa, aktuelle Therapie** 203
- Crohnsche Erkrankung** → Morbus Crohn
- Cushing-Syndrom, Differentialdiagnostik durch ACTH-Bestimmung** 123
- Darmkrankheiten, chronisch entzündliche** → CED
- Diabetes mellitus** 149
- Diagnosenkette nach Plasmozytom** 12
- Diplomsportlehrer**
 Ausbildung 41
 Berufs- und Arbeitsfelder 40
 in Rehabilitationsklinik 38, 40

- Drogenabhängigkeit und Suizidversuch 23
- Dünndarmresektion, parenterale Ernährung 7
- Dünndarmschleimhautveränderungen bei Morbus Whipple 58, 59, 87
- Duodenogastraler Reflux und Zigarettenrauchen 165
- Duodenum, Endoskopie und Biopsie 186
- Dyscholie bei lipomatöser Pankreasfibrose 98
- EPT 169, 171
- Erysipel, bullöses, bei Glomerulonephritis 134
- Fasten-Test bei endogenem Hyperinsulinismus 183
- Fettsucht, zerebrale
 Freßzentrum 19
 Gastric-Bypass 17
 mit Hyperinsulinismus assoziiert 19
 operative Therapie 16
 Regulationsstörungen der Energiebilanz 17
 Sättigungszentrum 19
 Spongioblastom der Medulla oblongata 18
 Status dysraphicus 19
- Fibropolyzystische Erkrankung des hepatobiliären Systems und der Nieren 51
- Furosemid bei akutem Nierenversagen 103
- Gallenoperation
 biliäre Drainage 169, 171
 Gallengangssteine 169, 170
 Papillenstenosen 169, 171
 Postcholezystektomie-Syndrom 170
 Symptome und Syndrome nach 169
- Gallensäuren
 -Reflux nach Zigarettenrauchen 165
 -Sequestranzien, erhöhte Kolonkarzinomrate 80
 -Stoffwechsel bei Kolonkarzinom 78, 220
- Gallenwegsdilatation, intrahepatische → Caroli-Syndrom
- Gastric-Bypass bei zerebraler Fettsucht 17
- Gastroenterologie, Diagnostik 186
- Glibenclamid, Hypoglycaemia factitia durch 181
- Glukagon-Stimulationstest
 bei Phäochromozytom 62
 Vorbehandlung mit α -Rezeptorenblocker 63
- Glukose-Nüchternwerte bei Hypoglycaemia factitia 183
- Glomerulonephritis
 bullöses Erysipel 134
 exsudativ-proliferative 137
 fokal-segmental-sklerosierende 140
 membrano-proliferative 138
 mesangial-proliferative 143
 Muskelnekrosen 135
 Nierenbiopsie 133
 perimembranöse, mit nephrotischem Syndrom 141
 Poststreptokokken-, akute 136
 rasch progressive 133
- Granulozytär-megakaryozytäre Myelose
 Knochenmarksbiopsie 13
 Melphalan-Prednison-Stoßbehandlung 13
 Panzytopenie, periphere 13
 Peroxidasen-1-Typ-Blaseninfiltrate 14
 nach Plasmozytom 11
 unreifzellige Organinfiltrate 14
 Zytostatika-Übertherapie 15
- Hämatologie, klinische, Atlas 222
- HCC
 und Alkohol 201
 anti-HBs-non-responder 201
 autochthone 199
 epizirrotische 197
 HBs-Ag-Träger 201
 und Hepatitis-B-Infektion 193
 Hepatitis-B-Marker 198
 Hepatitis-Serologie 196, 198
- HCH
 -Belastung in Chemiewerk 24
 chronisch-toxikologische Effekte 24
 durch Insektizid Lindan 24
 klinisch-epidemiologische Untersuchung 24
 maximale Arbeitsplatzkonzentration 24
 biologische Grenzwerte 24
 Überwachung exponierter Arbeitnehmer 24
 -Umwelteinflüsse 24
- HCM
 Ätiologie 44
 Symptomatik 44
- Hepatitis
 -A-Infektion 197
 -B-Infektion, aktive 197, 200
 mit hepatozellulärem Karzinom assoziiert 193
 latente 201
- Hepatobiliäres System, fibropolyzystische Erkrankung 51
- Hepatozelluläres Karzinom → HCC
- Herzinfarkt, akuter, Herzrhythmusstörungen 175
- Herzrhythmusstörungen
 AV-Block, totaler 175
 hämodynamische Auswirkungen 173
 bei Herzinfarkt, akutem 175

- Herzrhythmusstörungen
 - Knotenrhythmus 175
 - Koronardurchblutung 173
 - Leitungsstörungen 177
 - myokardiale Laktatproduktion 177
 - Pumpfunktion 174
 - Schlagvolumen 173
 - tachykarde 176
 - tierexperimentelle Untersuchungen 174
 - Vorhof-Kammer-Synchronisation 174
- Hexachlorcyclohexan → HCH
- HOCM
 - Diagnostik 44
 - EKG 44
 - M-mode-Echokardiographie 44
 - progressive Tendenz 46
 - Therapie mit Kalziumantagonisten 46
- Humoraler Immundefekt bei Hypogammaglobulinämie 217
- Hyperinsulinismus
 - autonomer 183
 - endogener 181
 - und Fettsucht 19
 - Funktionsdiagnostik 182
 - und Hypoglycaemia factitia 182
- Hyperparathyreoidismus, Kompaktinseln 32
- Hyperthyreose, subklinische 70
- Hypertrophische Kardiomyopathie → HCM
- Hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie → HOCM
- Hypnotika-Intoxikation 22
- Hypogammaglobulinämie, perniziöse Anämie und Malabsorptions-Syndrom
 - Assoziation 214
 - Gallensäuren-Dekonjugation 218
 - Giardia-lambliia-Besiedlung 218
 - humoraler Immundefekt 217
 - Intrinsic-Faktor 219
 - Jejunum-Überwucherung, bakterielle 218
 - noduläre lymphatische Hyperplasie 218
 - Nüchternserum-Gastrinspiegel 218
 - zellvermittelte Immunität 218
- Hypoglycaemia factitia
 - und Hyperinsulinismus, endogener 182
 - durch Sulfonyl-Harnstoff-Derivate 181
- Hypothalamus-Hypophysen-NNR-System-Erkrankungen, Differentialdiagnostik durch ACTH-Bestimmung 122, 125, 127
- Hypothyreose
 - Häufigkeit unter Lithium 71
 - manifeste 70, 71
 - subklinische 70
- Ileokolitis, 6-Mercaptopurine-Behandlung 147
- Insulin
 - bindende Antikörper 182
 - /C-Peptid-Quotient 182
 - Hypoglycaemia factitia, Nüchternwerte 183
 - Suppressionstest 184
- Intensivmedizin 105
- Intestinale Lipodystrophie → Morbus Whipple
- Intoxikation (→ auch Schlafmittelvergiftung)
 - durch Carbromal 116, 119
 - Kombinations- 22
 - Schweregradeinteilung 119
 - suizidale 21
 - Epidemiologie 22
 - Häufigkeit 22
- Intrinsic-Faktor bei perniziöser Anämie 219
- Jodid
 - und Lithium 74
 - Wirkung 74
- Kardiomyopathie
 - hypertrophische → HCM
 - obstruktive → HOCM
 - kongestive 46
 - Differentialdiagnostik 47
 - EKG 47
 - Hämodynamik 47
 - M-mode-Echokardiographie 47
 - Symptomatik 47
 - bei Morbus Whipple 59, 88
 - Obstruktion 43
 - restriktive (obliterative), diastolischer Hochdruck 48
 - Einflußstauung 48
 - Tachykardie 48
- Karzinom → Krebs
- Katecholamine bei Phäochromozytom
 - Metaboliten im 24-Stunden-Urin 62
 - zirkulierende 62
- Klinischer Sport
 - Begriffsbestimmungen 39
 - Behinderungsarten 40
 - Bewegungstherapie 38
 - Institutionen 40
 - Langzeiteffekte 39
 - als Präventivmaßnahme 41
 - zur Rehabilitation 38
 - in Therapiekonzept 37
- Knochenkompaktinseln, wachsende 31
- Knochenmarksbiopsie bei granulozytär-megakariozytärer Myelose 13

- Knochenszintigramm bei Kompaktinseln 32
- Kolitis (→ auch Colitis), 6-Mercaptopurine-Behandlung 147
- Kolonkarzinom
 bakterielle Degradation des Koloninhalts 78
 Darmmilieu, physiologisches 79
 Desoxycholsäure, vermehrte 220
 Diät 77
 Faser-Hypothese 78
 Fett-Hypothese 78
 Gallensäuren 78
 -Sequestranzien 80
 -Stoffwechsel 220
 genetische Faktoren 77
 metabolische Aspekte 76
 Nahrungszufuhr- und Darmbakteriengehalt-Korrelation 79
 rechtsseitiges, und Cholezystektomie 220
 Säure-Degradation von Anaerobiern 79
 Steigerung der Nahrungszufuhr 79
 Umweltfaktoren 76
 als Zivilisationskrankheit 77
- Kompaktinseln des Knochens
 Differentialdiagnostik 35
 Größenveränderungen 34
 Histologie 33, 35
 bei Hyperparathyreoidismus 32
 Lokalisation 34
 noduläre Osteosklerose 33
 osteoplastische Metastasen 32
 Regulationsmechanismen 34
 Röntgenuntersuchung 33, 34
 serologische Untersuchung 33
 im Szintigramm 32
 wachsende 31
 Abgrenzung gegen Knochtumoren 35
 gegen Osteopoikilie 35
 Differentialdiagnostik 31
- Koronararterien-Revaskularisierung bei akutem Myokardinfarkt 60
- Krankengymnastik 39
- Krebsbekämpfung, neue Aspekte (Kongreßbericht, Kassel 1978) 25
- Krebskranken-Rehabilitation
 in der Bundesrepublik Deutschland 155
 Nachbetreuung, ambulante 158
 psychosoziale 159
 stationäre 157
- Leber
 -Erkrankungen und Alkohol 194, 201
 parenterale Ernährung 7
 -Fibrose bei Caroli-Syndrom 51
 -Karzinom, primäres → PLC
 -Zirrhose und PLC 193
 und Sterbealter 196
 -Zysten 51
- Leukämie, akute, mit Plasmozytom assoziiert 12
- Lindan-Belastung, chronische 24
- Linksverschiebung, pathologische, der Granulopoese bei Myelose 13
- Lipomatöse Atrophie, Abgrenzung gegen lipomatöse Pankreasfibrose 99
- Lipomatöse Pankreasfibrose 95
- Lithium
 -Effekt, extrathyreoidaler 74
 thyreoidaler 69
 -induzierte Schilddrüsenstörungen 69
 und Jodid 74
 Struma-Inzidenz 70
 strumige Potenz 70
 Therapie 70
 Antikörpertitererhöhung 71
 Empfehlungen 74
 Hormonmengenabfall, peripherer 70, 71
 Hypothyreosenhäufigkeit 71
 Kontraindikationen 75
 Nebenwirkungen 72
 THS-Anstieg 70, 71
 Thyreoglobulin-Hydrolyse-Blockade 72
 Thyreotoxikose 73
 thyreostatische Potenz 71
 Wirkungsweise 72
- Lymphome, maligne 64
- Lysolecithinzuwachs nach Zigarettenrauchen 165
- M-mode-Echokardiographie bei HCM und HOCM 43
- Magen
 -Darm-Erkrankungen, parenterale Ernährung 7
 Endoskopie und Biopsie 186
- Makrophagen, PAS-positive, bei Morbus Whipple 58, 59, 87
- Malabsorption bei Morbus Whipple 59
- Malabsorptions-Syndrom mit Hypogammaglobulinämie und perniziöser Anämie assoziiert 214
- Medizinische Forschung, Veränderungen 64
- Medulla-oblongata-Tumoren und Fettsucht 17
- Melphalan-Prednison-Stoßbehandlung bei granulozytär-megakaryozytärer Myelose 13
- 6-Mercaptopurine
 bei Kolitis und Ileokolitis 147
 bei Morbus Crohn 147
- Morbus Crohn
 aktuelle Therapie 203
 Azathioprin-Wirkung 148

- Morbus Crohn
 6-Mercaptopurine-Behandlung 147
 mit Cortison kombiniert 148
 mit Sulfasalazin kombiniert 147
- Morbus Whipple
 Ätiopathogenese 88
 biochemische Befunde 58
 Diagnose 57, 59
 Dünndarmbiopsie 87
 Duodenoskopie 57
 Endoskopie 58
 Fieberschübe 57, 59, 86
 Gewichtsverlust 59, 86
 Herzbeteiligung 59, 88
 Histologie 58
 Hyperpigmentierung der Haut 59
 Immunsystemdefekt 88
 Morphologie 87
 PAS-positive Makrophagen 58, 59, 87
 Polyarthralgien 57, 85
 Prognose 89
 Röntgendiagnostik 87
 Symptomatik, extraintestinale 87
 klinische 59, 86
 neurologische 88
 Therapie 88
- Mukoviszidose
 Gen-Defekt 96
 -Pankreas 99
 als Sonderform der Pankreasfibrose 95
- Muskelnekrosen bei Glomerulonephritis 134
- Myeloblastäre Reaktion nach Plasmozytom 11
- Myelofibrose
 akute 14
 nach Plasmozytom 11
 -Syndrom 14
- Myelose, granulozytär-megakaryozytäre, nach Plasmozytom 11
- Myokardinfarkt, akuter
 aorto-koronarer Bypass 60
 Hämodynamikverbesserung, postoperative 60
 Morbidity und Mortalität 61
 Soforttherapie 60
- Nelson-Syndrom, erhöhter ACTH-Spiegel 125
- Nephr... → auch Niere
- Nephrologie 25
- Nephrotisches Syndrom 133, 141, 143
- Neurologische Symptome 186
- Niere(n) (→ auch Nephr...)
 -Biopsie bei Glomerulonephritis 133
 Kontraindikationen 134
 bei Caroli-Syndrom 51
 -Erkrankungen, parenterale Ernährung 8, 102
 fibropolyzystische Erkrankung 51
 -Versagen, akutes, Dialysebehandlung 102
 akutes, Furosemid-Behandlung 103
 Komplikationen 101
 und Myokardinfarkt 102
 nicht-oligurisches 102, 103
 Pflegekosten 102
 Sepsis 101
 als Teil eines multiplen Organversagens 103
 Ursachen 101
 Verlaufsmuster und Parameter 101
 -Zysten 51
- NNR-Insuffizienz-Formen, Differentialdiagnostik durch ACTH-Bestimmung 126
- Noradrenalin als Neurotransmitter im Sättigungsmechanismus 19
- Notfalltherapie neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen 196
- Ösophagus
 Endoskopie und Biopsie 186
 -Varizen bei Caroli-Syndrom 53
- Osteoplastische Metastasen bei Kompaktinseln 32, 35
- Osteopoikilie, Abgrenzung gegen Kompaktinseln 35
- Osteosklerose, noduläre, bei wachsenden Kompaktinseln 33
- Pankreas
 exokrines, Agenesie 99
 -Fibrose, lipomatöse 95
 lipomatöse, Atresie von Ductus epididymidis und deferens 98
 Dyscholie 98
 Morphologie 96
 Schweiß-Test 99
 -Insuffizienz, exkretorische, mit Vitaminmangel 98
 -Karzinom, Cauda-equina-Spinalwurzel-Metastasen 93
 Lungenembolie als Todesursache 93
 Metastasierung, perineurale 92, 94
 in ZNS 93
 neurologische Symptomatik 91
 Rückenmarkhinterstrang-Degeneration 93
 -Lipomatose 99
- Panzytopenie, periphere, mit Linksverschiebung bei Myelose 13
- Papillenstenose nach Cholezystektomie 170
- Papillotomie, endoskopische → EPT

- Paraneoplastisches Syndrom 92
- Parenterale Ernährung
 Aminosäuregemische, essentielle 103
 Aminosäuren 6
 bei Bewußtlosigkeit 7
 bei Dünndarmresektion 7
 Energiezufuhr 6
 Fettemulsionen 6
 Fettsäuren, essentielle 6
 Fettverwertungsstörungen 6
 Flüssigkeitszufuhr 6
 Indikationen 6
 in innerer Medizin 5
 Kohlenhydrate 6
 bei Lebererkrankungen 7
 bei Magen-Darm-Erkrankungen 7
 Magen-Darm-Sonde 6
 Nährstoffe 6
 bei Nierenerkrankungen 8, 102
 Risiken 6
 bei Tumorerkrankungen 8
- Pathologie, Erkenntnisse und Erfahrungen 149
- Perniziöse Anämie
 mit Hypogammaglobulinämie und Malabsorptions-
 Syndrom assoziiert 214
 Intrinsic-Faktor 219
 Nüchternserum-Gastrinspiegel 218
 zellvermittelte Immunität 218
- Peroxidasen-1-Typ bei Myelose 14
- Phäochromozytom
 Calcitonin-Bestimmung 63
 Glukagon-Stimulations-Test 62
 Katecholamine, zirkulierende und Urin- 62
 Lokalisation 63
 mit multipler endokriner Adenomatose Typ II assozi-
 iert 63
 Plasmakatecholamin-Messung 62
 venöse Etagenblutentnahme 63
- Plasmakatecholamin-Messung bei Phäochromozytom
 62
- Plasmozytom
 mit akuter Leukämie assoziiert 12
 -Myelofibrose-Myeloblasten-Krise 13
- PLC
 und Alkohol 194
 Anti-HAV 194
 Anti-HBc 194
 Anti-HBs 194
 Autopsiestudie 193
 epizirrhisches, Sterbealter 196
 HBsAG 194
 IgM-Anti-HBc 194
 klinische Studie 193
 mit Leberzirrhose assoziiert 193
 Hepatitis-Marker 201
 Risiko-Erhöhung 199
 pathoanatomische Einteilung 194
 und Thorotrast 194
- Polyarthralgien bei Morbus Whipple 57, 85
- Polyarthritis, primär chronische, und Glomerulonephri-
 tis 142
- Prophyrie, akute intermittierende 150
- Postcholezystektomie-Syndrom 170
- Primäres Leberkarzinom → PLC
- Pylorus, Einfluß von Zigarettenrauchen 167
- Rehabilitation
 durch klinischen Sport 38
 von Krebskranken 155
 Team-Arbeit 38
- Revaskularisierung, operative, von Koronararterien 60
- Schilddrüse(n) (→ auch Thyreo...)
 -Hormone, Synthese und Sekretion 73
 -Karzinom, medulläres, mit Phäochromozytom asso-
 ziiert 63
 Lithium-Effekte 69
- Schlafmittelvergiftung (→ auch Intoxikation)
 akute, und Alkohol 119
 durch Barbiturate 22
 und Blutgerinnung, disseminierte intravasale 119
 Blutgerinnungsfaktoren 115
 Blutgerinnungstests, plasmatische 114
 Blutgerinnungsveränderungen 116
 durch Carbromal 119
 CK-Gesamtaktivität 117
 CK-MB-Aktivität 117
 Fibrin(ogen)-Spaltprodukte 112, 116
 Fibrinolyse 119
 klinische Daten 114
 Kreislaufchock 119
 Leberenzymmuster 119
 Mikrozirkulation 119
 Muskelenzymsteigerung 119
 Serumenzyme und Blutgerinnung 111
 SGOT-Aktivität 117
 SGPT- und GLDH-Aktivität 117, 118
 Thrombozyten 115
 Verbrauchschoagulopathie 116
- Schwammniere bei Caroli-Syndrom 51
- Serumenzyme bei Schlafmittelvergiftung 111
- Spongioblastom der Medulla oblongata 18
- Sport
 klinischer 37
 -Therapie 39
 Indikation 40
- Status dysraphicus bei zerebraler Fettsucht 19

- Stoffwechselanalysen bei Alterungsprozessen 105
- Struma-Inzidenz von Lithium 70
- Suizidversuch
 - Alter und Geschlechtsverteilung 21
 - Arzneimittel 21
 - Drogenabhängigkeit 23
 - Hypnotika 21
 - Kombination Arzneimittel/Alkohol 21
 - Rezidivquote 22
- Sulfasalazine/6-Mercaptopurine-Kombination bei Morbus Crohn 147
- Thyreoidea → Schilddrüse
- Thyreoiditis 72
- Thyreotoxikose unter Lithium 73
- Tumorerkrankungen, parenterale Ernährung 8
- Ursodesoxycholsäure-Therapie, Karzinomgefahr 80
- Vena-portae-Transformation, kavernöse, bei Caroli-Syndrom 51
- Verdauungstrakt, Wirkung von Zigarettenrauchen 167
- Vergiftung → Intoxikation; → Schlafmittelvergiftung
- Whipplesche Erkrankung → Morbus Whipple
- Zerebrale Fettsucht, operative Therapie 16
- Zigarettenrauchen
 - duodenogastraler Reflux 165
 - Gallensäurenreflux 165
 - Lysolecithin-Zuwachs 165
 - Magenbeschwerden 165
 - Nikotinwirkung 165
 - Pylorusbeeinflussung 167
- Zirrhose-Karzinom 193
- Zysten
 - der Leber 51
 - der Nieren 51

Autorenregister

(A) = Abstractum; (B) = Buch; (BB) = Buchbesprechung; (Ka) = Kasuistik; (O) = Originalarbeit;
(P) = Personalnachrichten; (RA) = Referat Abstractum; (Ü) = Übersicht

- Albert, von, H.-H. 186 (B)
Albrecht, J. 69 (Ü)
Angerer, J. 24 (A)
Artz, J. S. 105 (B)
- Bauer, G. 91 (Ka)
Baumann, K. 24 (A), 24 (RA)
Becker, V. 25 (BB), 149 (BB)
Begemann, F. 165 (O)
Begemann, H. 222 (B)
Berk, J. L. 105 (B)
Bierbach, H. 11 (Ka), 214 (Ka)
Bleifeld, W. 173 (Ü)
Böcker, F. 106 (BB), 186 (BB)
Brassow, H.-L. 24 (A)
Braun, B. 57 (Ka)
Bravo, E. L. 62 (A)
Brockhoff, V. 106 (B)
Brünner, H. 149 (B)
- Classen, M. 50 (Ka), 147 (RA),
169 (Ü), 186 (P), 186 (BB), 222 (BB)
- Deimel, H. 37 (Ü)
Demling, L. 186 (B), 222 (B)
Domschke, W. 186 (B)
Dormeyer, H. H. 57 (Ka), 85 (Ü)
Draws, J. 64 (B)
Druschky, K.-F. 150 (B)
- Ehrlich, von, B. 191 (O)
Elster, K. 186 (B)
Elstermann von Elster, F. W. 181 (Ka)
- Fischer, J. 11 (Ka)
Frotscher, U. 25 (B)
Futty, D. 101 (A)
- Gerok, W. 91 (Ka), 149 (BB)
Gessler, U. 133 (Ka)
Ghodse, A. H. 21 (A)
Gifford, R. W. 62 (A)
Glass, J. L. 147 (A)
Gmelin, K. 191 (O)
Greten, H. 64 (B)
Guhl, B. 31 (O)
Guzmann, J. 91 (Ka)
- Hamburger, R. J. 101 (A)
Heni, H. E. 43 (Ü)
- Henrichs, K. J. 60 (RA)
Hey, A. 16 (Ka)
Heyde, W. 155 (O)
Höhn, P. 11 (Ka)
Hudemann, W. 191 (O)
- Kayser, K. 191 (O)
Kienle, G. 106 (B)
Kleit, St. A. 101 (A)
Koch, H. 186 (B), 222 (B)
Kommerell, B. 191 (O)
Kongtahworn, C. 60 (A)
Korelitz, B. I. 147 (A)
Krokowski, E. 25 (B)
Kuller, L. H. 220 (A)
Kupper, W. 173 (Ü)
Kurtz, W. 50 (Ka), 76 (Ü), 203 (Ü)
- Lauboeck, H. 106 (B)
Lavelle, K. J. 101 (A)
Lehnert, G. 24 (A)
Lennert, K. 64 (B)
Leuschner, U. 50 (Ka), 76 (Ü)
Löffler, H. 222 (BB)
Lohsoonthron, P. 220 (A)
Luft, F. C. 101 (A)
- Maxwell, D. R. 101 (A)
McMurray, St. D. 101 (A)
Messen, H. 149 (B)
Mitzkat, H. J. 181 (Ka)
Mödder, B. 31 (O)
Müller, O. A. 62 (RA), 121 (Ü)
- Oepen, H. 64 (B)
- Pasternack, B. S. 147 (A)
Petzoldt, R. 149 (B)
Phillips, St. J. 60 (A)
Pierach, C. A. 64 (BB), 150 (BB)
Piper, C. 106 (BB)
Pralle, H. 64 (BB)
Prellwitz, W. 111 (O)
Present, D. H. 147 (A)
- Raedsch, R. 220 (RA)
Rahn, K. H. 106 (B)
Rastetter, J. 222 (B)
Reuß, J. 85 (Ü)
- Reuß, M. 57 (Ka), 85 (Ü)
Rösch, W. 149 (BB), 186 (B), 222 (B)
- Sachar, D. B. 147 (A)
Sampliner, J. E. 105 (B)
Schäfer, E. 31 (O)
Scheele, H. 111 (O)
Schettler, G. 64 (B)
Schilly, K. 106 (B)
Schmitt-Köppler, A. 149 (B)
Schölmerich, J. 91 (Ka)
Schönborn, H. 57 (Ka), 85 (Ü),
105 (BB)
- Schrey, A. 106 (B)
Schüle, K. 37 (Ü)
Schumpelick, V. 165 (O)
Schuster, H. P. 21 (RA), 25 (BB),
101 (RA), 111 (O)
Schwoy, M. 165 (O)
Scriba, P. C. 62 (RA), 121 (Ü)
Seffen, J. 106 (B)
Seybold, D. 133 (Ka)
Spandel, U. 5 (Ü)
Stewart, B. H. 62 (A)
Stömmer, P. 95 (Ka)
Strohm, W. D. 50 (Ka), 76 (Ü), 203 (Ü)
Stuhl, A. 186 (BB)
Szwed, J. J. 101 (A)
- Tarazi, R. C. 62 (A)
Theile, U. 105 (BB)
Thoenes, G.-H. 133 (Ka)
Thoenes, W. 133 (Ka)
Treese, N. 214 (Ka)
- Uehlinger, E. 64 (B)
- Vernick, L. J. 220 (A)
Vinocur, B. 105 (B)
- Walter, K. 91 (Ka)
Weilemann, L. S. 111 (O)
Weizel, A. 191 (O)
Wisch, N. 147 (A)
Wolfram, G. 5 (Ü)
- Zeff, R. H. 60 (A)
Zeile, G. 11 (Ka)
Zick, R. 181 (Ka)

Übersicht

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn)

Klinische Bedeutung der ACTH-Bestimmung*

The Clinical Relevance of the ACTH Determination

O. A. Müller, P. C. Scriba

Zusammenfassung

Die Plasma-ACTH-Bestimmung gehört auch heute noch zu den problematischeren und aufwendigeren radioimmunologischen Methoden, vor allen Dingen wegen der notwendigen vorherigen Extraktion des ACTH aus dem Plasma. Wie die Literatur und eigene Erfahrungen zeigen, erleichtert ein exakter ACTH-RIA die Diagnostik und Verlaufskontrolle von Erkrankungen des Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Systems: So können die verschiedenen Formen des Cushing-Syndroms ($n = 46$) differentialdiagnostisch durch die Messung von ACTH-Plasmaspiegeln abgegrenzt werden. Auch wird die Verlaufskontrolle und Erfassung des Therapieerfolges bei ACTH-produzierenden Hypophysenadenomen (zentrales Cushing-Syndrom ($n = 30$) bzw. Nelson-Syndrom ($n = 15$)) ermöglicht. Insbesondere erlaubt die Messung von perioperativen ACTH-Spiegeln eine frühzeitige Aussage über die Prognose nach Hypophysenoperation. Auch die verschiedenen Formen der NNR-Insuffizienz (primär ($n = 28$), sekundär-hypophysär bzw. -hypothalamisch ($n = 35$)) können durch die Bestimmung von ACTH, eventuell unter Einsatz der Stimulation mit Lysin-Vasopressin als Corticotropin-Releasing-Faktor, differenziert werden. Zusätzlich kann die Messung von ACTH-Spiegeln die richtige Einstellung einer Substitutionstherapie mit Cortisol bzw. synthetischen Corticoiden bei primärer NNR-Insuffizienz (M. Addison, Zust. n. bds. Adrenalektomie, adrenogenitales Syndrom = AGS) erleichtern, insbesondere die Dosisverteilung über den Tag bei AGS-Patienten ($n = 30$). Zur Erfassung einer paraneoplastischen ACTH-Produktion ($n = 9$) bei Karzinomen ($n = 64$) muß der N-terminale ACTH-RIA mit vorwiegender Erfassung von biologisch aktivem ACTH durch zusätzliche Messung von C-terminalen ACTH-Bruchstücken, ACTH-Vorstufen und anderen Peptiden aus der ACTH-LPH-Familie ergänzt werden.

Schlüsselwörter

ACTH-RIA, Differentialdiagnostik von Erkrankungen des Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Systems, ACTH-produzierende Hypophysenadenome, paraneoplastische ACTH-Produktion

Summary

Because of the necessary extraction of ACTH from plasma the plasma ACTH measurement belongs still to the more difficult and tedious radioimmunoassays. However, as revealed by the literature and by our own experience, the exact ACTH determination is helpful in the diagnostic and follow-up of hypothalamic pituitary adrenal diseases. ACTH determinations are essential for the differential diagnosis of the various forms of Cushing's syndrome ($n = 46$). Follow-up and documentation of therapeutical success of ACTH producing adenomas (Cushing's disease ($n = 30$), Nel-

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Sonderforschungsbereich 51)

son-syndrome (n = 15)) are feasible. In particular the perioperative ACTH levels allow an early prognosis of the result of the surgical procedure. Different forms of adrenal insufficiency (primary (n = 28), secondary-pituitary, secondary-hypothalamic (n = 35)) can be diagnosed by measuring basal ACTH, respectively after stimulation with lysine-vasopressin. In addition, ACTH levels are useful in determining the dosage of cortisol or synthetic corticoids in the treatment of primary adrenal insufficiency (M. Addison, after bilateral adrenalectomy, congenital adrenal hyperplasia = CAH). This pertains particularly for the distribution of the corticosteroid dosages over the day in patients with CAH (n = 30). For detection of paraneoplastic ACTH production (n = 9) by carcinomas (n = 64) the radioimmunoassay for N-terminal ACTH (biologically active) should be combined with the radioimmunoassay for C-terminal ACTH. For this particular diagnostic problem radioimmunoassays for other peptides out of the ACTH-LPH-family may be helpful.

Key-words

ACTH-RIA, differential diagnosis of hypothalamo-pituitary-adrenal diseases, ACTH-producing pituitary adenomas, paraneoplastic ACTH-production

Einleitung

Die Einführung einer neuen Bestimmungsmethode in die klinische Medizin vollzieht sich in der Regel in verschiedenen Phasen. So können zunächst klinische Fragestellungen und Erwartungen sehr stimulierend auf die Entwicklung einer Bestimmungsmethode und auf die Lösung der hierbei auftretenden Schwierigkeiten einwirken. Nach Überwindung der methodischen Probleme kommt es dann in einer zweiten Phase meist zu einem etwas überschießenden und unkritischen Einsatz einer solchen Bestimmungsmethode bei zahlreichen klinischen Krankheitsbildern und Fragestellungen, bis sich schließlich in einer dritten Phase ein vernünftiges Gleichgewicht zwischen Anspruch und Fragestellung an die Bestimmungsmethode im Vergleich zu Leistungsfähigkeit und Aussagekraft eingestellt hat. Der Einsatz der ACTH-Bestimmung bei der Diagnostik und Therapie von Erkrankungen des Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Systems dürfte sich zum jetzigen Zeitpunkt im Übergang zur Phase 3 bewegen. So gehörte zwar das ACTH zu den ersten Hormonen, die in den sechziger Jahren nach dem von *Berson* u. *Yalow* erstmals 1960 für das Insulin (76) beschriebenen Methodenprinzip des Radioimmunoassays bestimmbar wurden (3, 78). Die zu überwindenden methodischen Schwierigkeiten waren aber gerade für das ACTH besonders groß (49, 60, 74, 77), so daß erst in den letzten Jahren ACTH-Bestimmungsmethoden vermehrt zur Beantwortung klinischer Fragestellungen herangezogen werden können.

Ziel dieser Arbeit ist es, eine Übersicht darüber zu geben, wann der Einsatz der ACTH-Bestimmung bei Erkrankungen des Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Systems notwendig bzw. nützlich ist und wann auf eine ACTH-Bestimmung verzichtet werden kann.

Hierbei können wir uns neben den Angaben aus der Literatur auch auf jahrelange eigene Erfahrungen (49) stützen, die in besonderem Maße zu den hier gegebenen Richtlinien zum Einsatz der ACTH-Bestimmung beigetragen haben.

In Tab. I findet sich eine Einteilung der Erkrankungen des Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Systems nach der Höhe der ACTH-Plasmaspiegel. Aus dieser Tabelle ergibt sich bereits ein gewisser Anhalt dafür, wann der Einsatz der ACTH-Bestimmung sinnvoll sein könnte, worauf im folgenden detailliert eingegangen wird. Zunächst müssen aber einige methodische Vorbemerkungen gemacht werden, da die ACTH-Bestimmung auch heute noch zu den schwierigeren Hormonanalysen gezählt werden muß und deshalb vor einem methodisch-unkritischen Einsatz zu warnen ist.

Tabelle I Einteilung der Erkrankungen des Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Systems nach der Höhe der ACTH-Plasmaspiegel

Erhöht:

Zentrales Cushing-Syndrom
Paraneoplastische ACTH-Sekretion
Zust. n. bds. Adrenalectomie
Nelson-Syndrom
Morbus Addison
Adrenogenitales Syndrom (AGS)

Erniedrigt:

Cushing-Syndrom bei NNR-Tumor
Corticoid- bzw. nach länger dauernder ACTH-Therapie
HVL-Insuffizienz oder hypothalamische Störungen (sekundäre NNR-Insuffizienz, z. B. bei Tumoren, Entzündungen, Gefäßprozessen und Autoimmunprozessen)

ACTH-Bestimmung im Plasma

Wegen der guten Zugänglichkeit des ACTH-Erfolgsorgans Nebennierenrinde sind biologische ACTH-Bestimmungsmethoden bereits seit Jahrzehnten bekannt (43, 65, 66). Mit diesen biologischen Methoden konnten bereits viele grundsätzliche physiologische und pathophysiologische Erkenntnisse über die ACTH-Sekretion ermittelt werden (37, 41). Alle diese biologischen Methoden haben allerdings die Nachteile mangelnder Sensitivität bzw. großen Arbeitsaufwandes und/oder mangelnder Reproduzierbarkeit, so daß ihr Einsatz zur Beantwortung klinisch-endokrinologischer Fragestellungen nicht möglich war.

Mit der radioimmunologischen ACTH-Bestimmung (3, 78) wurde ein sehr viel einfacheres Methodenprinzip einsetzbar, das aber eine Reihe von schwierig zu lösenden Problemen aufwies. So war und ist die Gewinnung von geeigneten ACTH-Antisera schwierig (60). Durch Kopplung von ACTH an Thyreoglobulin konnte die Antigenität so gesteigert werden, daß eine hohe Ausbeute an geeigneten ACTH-Antisera bei Immunisierung von Kaninchen erreicht wurde (49, 69). Die Hauptschwierigkeit des ACTH-RIA besteht aber in einer notwendigen vorherigen Extraktion des ACTH aus dem Plasma. An der Notwendigkeit einer vorherigen Extraktion besteht insbesondere auch nach eingehenden Untersuchungen mit einer biologischen Bestimmungsmethode *in vitro* an isolierten Nebennierenzellen kein Zweifel (16, 21, 49). Zahlreiche Extraktionsverfahren sind für das ACTH beschrieben worden (49), die aber meist nicht genügend reproduzierbar bzw. einfach zu handhaben sind. Wir arbeiten mit einer Modifikation einer von *Vaudry* u. Mitarb. beschriebenen Extraktionsmethode mit Kieselgel (72), die bezüglich Präzision, Reproduzierbarkeit und Richtigkeit befriedigend ist (49, 51).

Vor der unkritischen Benutzung von ACTH-RIA-Kits, die bereits auf dem Markt sind, muß dringend abgeraten werden, da entweder ohne Extraktion gearbeitet wird oder unbefriedigende Extraktionsmethoden eingesetzt werden, wie eigene Untersuchungen ergaben (17, 49).

Ein zusätzliches Problem stellt die Spezifität der radioimmunologischen Bestimmung von ACTH dar. Die Entdeckung verschiedener Peptide aus der ACTH-LPH-Familie (Übersicht in 10) und die Tatsache, daß das ACTH-Peptid selbst in sehr unterschiedlicher Form im Serum (37) vorliegen kann (biologisch aktive N-terminale Bruchstücke, biologisch inaktive C-terminale Bruchstücke, biologisch inaktive Vorstufen), machen eine möglichst genaue Charakterisierung der für einen ACTH-RIA eingesetzten Antisera erforderlich (13). So arbeiten wir mit einem ACTH-Antiserum, das neben dem vollständigen 1-39-Peptid nur bestimmte,

biologisch aktive, N-terminale Bruchstücke erfaßt (18). Ein N-terminaler ACTH-RIA ist zur Erfassung und Differentialdiagnose der Erkrankungen des Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Systems besonders geeignet, weil hierdurch praktisch die biologisch wirksame ACTH-Sekretion erfaßt wird (49). Lediglich zur Erfassung paraneoplastischer Sekretion von biologisch inaktiven ACTH-Vorstufen bzw. Bruchstücken sind C-terminale Assays geeignet.

Einsatz der ACTH-Bestimmung bei klinischen Fragestellungen

Im folgenden wird die Bedeutung der ACTH-Bestimmung für die Diagnose, Differentialdiagnose und den Verlauf nach Therapie bei Erkrankungen des Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Systems für die einzelnen Krankheitsbilder getrennt dargestellt und diskutiert. Aus den vorliegenden Ergebnissen wird eine Indikationsliste zur ACTH-Bestimmung zusammengestellt.

Cushing-Syndrom

Die hormonanalytische Sicherung der klinischen Verdachtsdiagnose „Cushing-Syndrom“ ist durch die entsprechenden Funktionsteste mit Messung von Cortisol ohne ACTH-Bestimmung sicher möglich (9, 40, 48, 49). Dagegen hat die ACTH-Bestimmung zur differentialdiagnostischen Klärung der verschiedenen Cushing-Formen eine zentrale Bedeutung erlangt (9, 24, 49). In Abb. 1 ist die gute Abgrenzung des zentralen Cushing-Syndroms mit hochnormalen bis deutlich

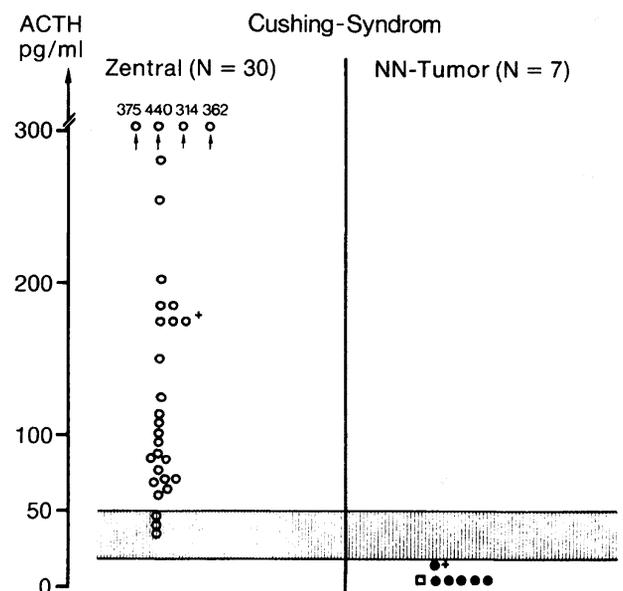


Abb. 1 ACTH-Plasmaspiegel bei zentralem und primär adrenalem Cushing-Syndrom

Venöse Katheterisierung mit Etagen-Blutentnahme

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

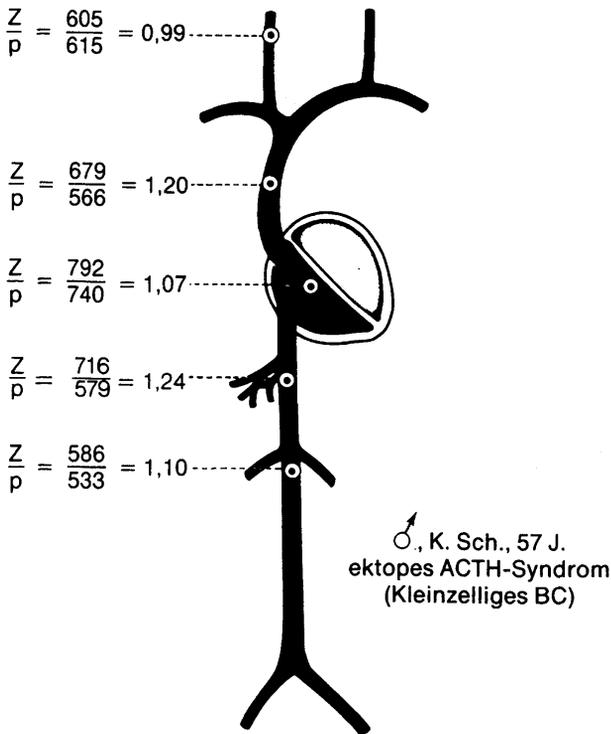


Abb. 2 Differentialdiagnose zwischen zentralem Cushing-Syndrom und ektope ACTH-Produktion. Die auch in Höhe des Bulbus cranialis venae jugularis gegenüber der Peripherie etwa gleich hohen zentralen ACTH-Spiegel beweisen das Vorliegen eines ektope ACTH-Syndroms und schließen ein zentrales Cushing-Syndrom aus

erhöhten ACTH-Spiegeln gegenüber dem Nebennierentumor mit erniedrigten ACTH-Spiegeln dokumentiert. Die Differentialdiagnose zwischen diesen beiden Cushing-Formen ist also mit der Bestimmung eines einzelnen basalen ACTH-Spiegels möglich. Zur Abgrenzung einer paraneoplastischen ACTH-Produktion muß allerdings auf zusätzliche Funktionsteste zurückgegriffen werden, um die Sekretionsstarre bei paraneoplastischer ACTH-Produktion bzw. die noch durch Lysin-Vasopressin stimulierbare und durch hohe Dosen Dexamethason hemmbare ACTH-Sekretion bei zentralem Cushing-Syndrom zu erfassen (9, 24, 40, 48, 49).

Trotzdem hatten wir unter den 37 Patienten mit gesichertem Cushing-Syndrom bei der differentialdiagnostischen Abklärung der Ursache zwei Fehldiagnosen (in Abb. 1, durch ein Kreuz markierte Werte), die allerdings nicht der Bestimmung des ACTH-Plasmaspiegels anzulasten sind,

da auch Lysin-Vasopressin-Stimulation bzw. Dexamethason-Suppression in beiden Fällen gleichsinnig ausfielen. Die eine Patientin litt an einem Pankreaskarzinom mit Verdacht auf paraneoplastische Produktion von CRF und dementsprechend erhöhter hypophysärer ACTH-Sekretion, die partiell regulierbar blieb (49, 79), während es sich im zweiten Fall um ein zentrales Cushing-Syndrom handelte, bei dem sich aus der bilateralen Nebennierenhyperplasie ein hyperplasiogenes Adenom entwickelte, das funktionell autonom geworden war und wie die primären Nebennierentumoren die endogene ACTH-Sekretion fast supprimiert hatte (49, 64).

In Zweifelsfällen muß zur Differenzierung zwischen einem zentralen Cushing-Syndrom und einer paraneoplastischen ACTH-Produktion eines Karzinoms eine venöse Katheterisierung mit Etagenblutentnahme zur Messung von ACTH-Gradienten herangezogen werden (8, 32, 49). In den zentralvenös über dem Katheter und gleichzeitig aus einer peripheren Vene entnommenen Blutproben wird der ACTH-Plasmaspiegel bestimmt. Bei einem zentralen Cushing-Syndrom findet sich ein deutlich höherer ACTH-Spiegel im Blut, das aus der Vena jugularis interna etwa in Höhe des Bulbus cranialis venae jugularis entnommen wurde (68), gegenüber der peripheren Entnahmestelle, z.B. Vena cubitalis. Dagegen schwankt bei einer ektope Produktion das Verhältnis von zentralem zu peripherem Plasmaspiegel um 1 (Abb. 2). In Einzelfällen kann mit dieser Technik auch eine annähernde Lokalisation des ACTH-produzierenden Karzinoms gelingen (32).

Eine weitere Bedeutung kommt der Messung von ACTH-Spiegeln zur Beurteilung eines Therapieerfolges bei zentralem Cushing-Syndrom zu. So erlaubt die

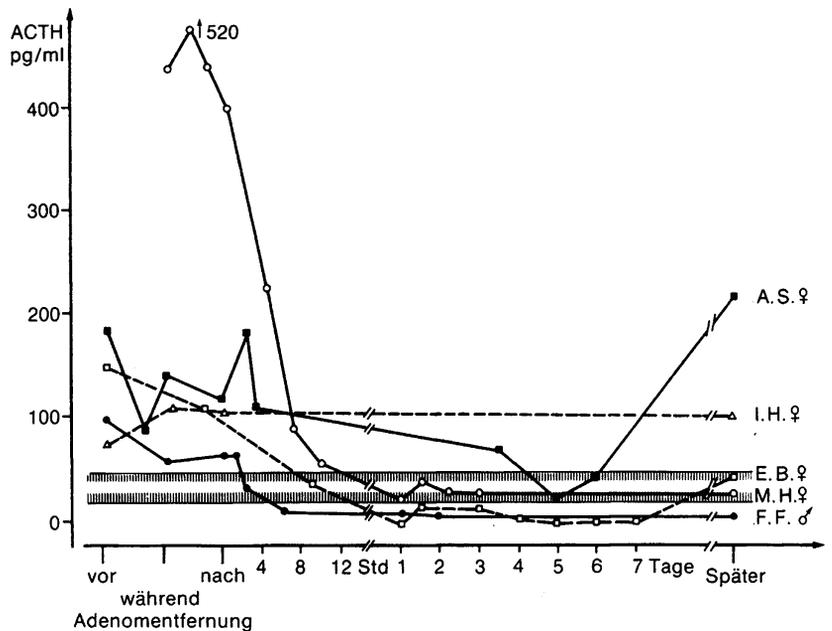


Abb. 3 Perioperative ACTH-Spiegel bei 5 Patienten mit zentralem Cushing-Syndrom: 3 Patienten nach selektiver Adenomektomie (M. H., E. B., A. S.), 1 Patient nach Hypophysektomie (F. F.) und 1 Patientin nach Sellaexploration (I. H.)

Messung von ACTH in perioperativ während einer Hypophysenoperation entnommenen Blutproben eine frühzeitige Aussage über den Therapieerfolg (12, 49). In Abb. 3 ist das beispielhaft dargestellt. Nach erfolgreicher selektiver Adenomektomie normalisieren sich die erhöhten ACTH-Spiegel innerhalb der ersten 24 Std. (z.B. M. H., Abb. 3) bzw. fallen sogar auf Werte unterhalb der unteren Normgrenze ab, um sich im weiteren Verlauf ebenfalls zu normalisieren (z.B. E. B., Abb. 3). Werte unterhalb der unteren Nachweisgrenze werden innerhalb von Stunden nach vollständiger Hypophysenentfernung erreicht (z.B. F. F., Abb. 3). Dagegen gab es nur unwesentliche Veränderungen der ACTH-Spiegel bei einer Patientin, bei der lediglich eine Sellaexploration ohne Entfernung eines Adenoms oder der Hypophyse erfolgte (I. H., Abb. 3). Bei einer Patientin mit gesicherter selektiver Adenomentfernung – aber ohne klinische Remission – erreichten die ACTH-Spiegel kurzzeitig (4. bis 5. postoperativer Tag) den Normalbereich, waren aber in den ersten drei postoperativen Tagen im weiteren Verlauf mehr oder weniger deutlich erhöht (A. S., Abb. 3).

Die Langzeitverlaufsbeobachtung nach selektiver Mikroadenomentfernung aus der Hypophyse mittels Messung von ACTH-Spiegeln ist gut möglich (49), muß aber durch die entsprechenden endokrinologischen Funktionsteste der Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse ergänzt werden, z.B. erhaltene Supprimierbarkeit im Dexamethason-Hemmtest (49).

Bei den selten beim zentralen Cushing-Syndrom zu findenden größeren ACTH-produzierenden Hypophysenadenomen dient die ACTH-Bestimmung zur Verlaufskontrolle nach der meist radikaleren neurochirurgischen Intervention mit transsphenoidaler oder transkranieller Hypophysektomie, zum Teil mit Kryotherapie und anschließender externer Nachbestrahlung (49, 50).

Nelson-Syndrom

Unter einem Nelson-Syndrom bzw. Nelson-Tumor versteht man einen ACTH-produzierenden Hypophysentumor, der nach beidseitiger Adrenalectomie wegen eines Cushing-Syndroms auftritt (56, 57). Dieses sogenannte Nelson-Syndrom wird in etwa 10% der beidseits adrenalectomierten Patienten mit zentralem Cushing-Syndrom gefunden (47). Es ist durch die Trias Hyperpigmentation, massiv erhöhte ACTH-Spiegel sowie Größenzunahme der Sella nach bilateraler Adrenalectomie definiert. Es ist also die Erfassung des massiv erhöhten ACTH-Spiegels ein Bestandteil der Diagnose, wenn auch hierdurch nicht eine völlige Abgrenzung von den Patienten mit Zustand nach beidseitiger Adrenalectomie ohne Nachweis eines Nelson-Tumors

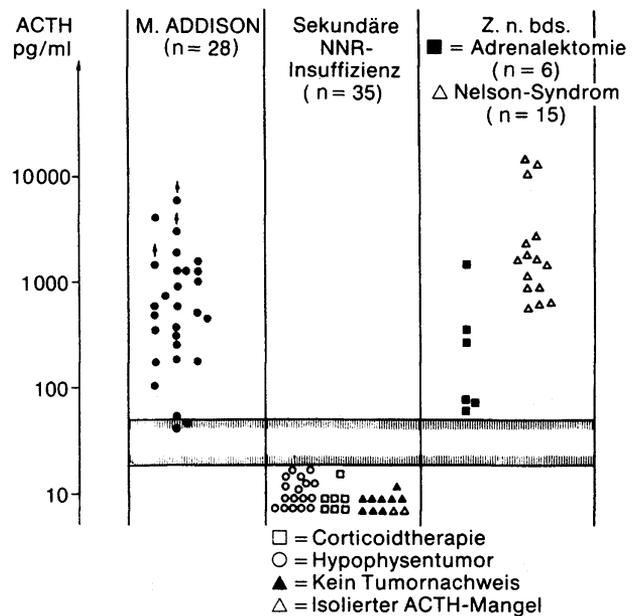


Abb. 4 ACTH-Plasmaspiegel bei Patienten mit Morbus Addison, mit sekundärer NNR-Insuffizienz unterschiedlicher Genese und mit Zustand nach beidseitiger Adrenalectomie bzw. mit Nelson-Syndrom. Zu beachten ist die logarithmische Einteilung der Ordinate (ACTH-Spiegel)

möglich ist (Abb. 4). Auch korreliert die Höhe des ACTH-Spiegels nicht mit der Größe des ACTH-produzierenden Hypophysenadenoms. So unterscheiden sich die ACTH-Spiegel der Patienten mit einem Nelson-Syndrom mit kleineren Adenomen ohne wesentliche weitere Wachstumstendenz nicht signifikant von denen der Patienten, bei denen aufgrund der Größe und Progredienz der Tumoren, z.B. supraselläres Wachstum, operative Maßnahmen notwendig wurden (49, 50). Die Diagnose eines Nelson-Syndroms wird auch nicht durch entsprechende Funktionsteste mit ACTH-Messung sicherer (49, 50). So fand sich ein ganz unterschiedliches Ansprechen der ACTH-Sekretion auf suppressive Maßnahmen (höher dosierte Corticoidtherapie) bzw. Stimulationsteste (Insulin-Hypoglykämie-Test). Für die Verlaufskontrolle nach therapeutischen Maßnahmen ist die Messung des ACTH-Spiegels beim Nelson-Syndrom nützlich, z.B. zur Dokumentation der Normalisierung bzw. Ausschaltung des ACTH-Exzesses durch radikale Hypophysektomie (49).

Medikamentöse Beeinflussung erhöhter ACTH-Spiegel

Es gibt eine Reihe von Medikamenten, die zu einer Erniedrigung erhöhter ACTH-Spiegel führen können (Übersicht in 73). So sind Therapieerfolge beim zentralen Cushing-Syndrom mit dem Serotoninantagonisten Cyproheptadin und dem Dopaminagonisten Bromo-

criptin beschrieben worden (30, 36), ohne daß hieraus bisher gesicherte medikamentöse Therapieformen für das Cushing-Syndrom abgeleitet werden konnten (73). Die ACTH-Bestimmung hat natürlich für entsprechende Verlaufskontrollen unter einer medikamentösen Therapie eine zentrale Bedeutung, die zunehmen wird, falls experimentelle Ansatzpunkte zur Senkung erhöhter ACTH-Spiegel, z.B. durch Somatostatin (Übersicht in 44), zu praktikablen Therapieansätzen führen. So konnten wir z.B. bei einem Patienten mit ektopter ACTH-Produktion bei metastasierendem medullärem Schilddrüsenkarzinom eine ausgeprägte Senkung der extrem erhöhten paraneoplastischen ACTH-Spiegel durch Somatostatin beobachten (54), ohne daß bisher dieser Effekt therapeutisch einsetzbar geworden ist.

NNR-Insuffizienz

Wie beim Cushing-Syndrom ist auch die Diagnose einer „NNR-Insuffizienz“ hormonanalytisch prinzipiell ohne ACTH-Bestimmung möglich. Die Diagnose einer NNR-Insuffizienz wird in der Regel sehr sicher durch erniedrigte Cortisolspiegel vor und nach Stimulation mit ACTH gestellt (40). Die ACTH-Bestimmung dient wiederum zur differentialdiagnostischen Klärung der verschiedenen Formen einer NNR-Insuffizienz. So ist die Differentialdiagnose, zwischen primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz, die indirekt durch klinische Kriterien, wie z.B. Hyperpigmentation bei Morbus Addison bzw. Veränderung der übrigen hypophysären Partialfunktionen bei der sekundären NNR-Insuffizienz, erleichtert wird, endgültig zu sichern. In Abb. 4 zeigt sich die gute Abgrenzbarkeit zwischen Pa-

tienten mit einem Morbus Addison und Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz durch die Höhe des ACTH-Spiegels. Die Höhe des ACTH-Spiegels bei den Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz hängt im Einzelfall auch von dem Zeitpunkt der letzten Einnahme einer Substitutionstherapie vor der Blutentnahme ab. Die Patienten mit nachgewiesener sekundärer NNR-Insuffizienz zeigen ausschließlich erniedrigte basale ACTH-Spiegel, unabhängig von der Genese der sekundären NNR-Insuffizienz. Die Höhe der ACTH-Spiegel bei Patienten mit Morbus Addison liegt etwa im selben Bereich wie die Spiegel der Patienten nach beidseitiger Adrenalektomie.

Die endgültige Sicherung der Differentialdiagnose zwischen primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz durch die Messung eines ACTH-Plasmaspiegels ist insofern von praktischer klinischer Bedeutung, als z.B. das klinische Zeichen der Hyperpigmentation beim Morbus Addison sehr unterschiedlich ausgeprägt ist und z. T. fehlen kann, während es auf der anderen Seite Patienten mit isoliertem ACTH- und CRF-Mangel (15, 49, 58) ohne Nachweis von Ausfällen der übrigen hypophysären Partialfunktionen als Ursache einer sekundären NNR-Insuffizienz gibt.

Zur Differentialdiagnose zwischen „primär“ hypophysär und „primär“ hypothalamisch bedingtem ACTH-Ausfall kann die Stimulation der ACTH-Sekretion durch Lysin-Vasopressin eingesetzt werden (5, 70). Lysin-Vasopressin wirkt dabei als ein Corticotropin-Releasing-Faktor (Übersicht in 39). So spricht ein ACTH-Anstieg nach Lysin-Vasopressin-Stimulation bei nachgewiesener sekundärer NNR-Insuffizienz für ein primär hypothalamisches Krankheitsbild bzw. für eine Störung im Überträgersystem (Modell Hypophy-

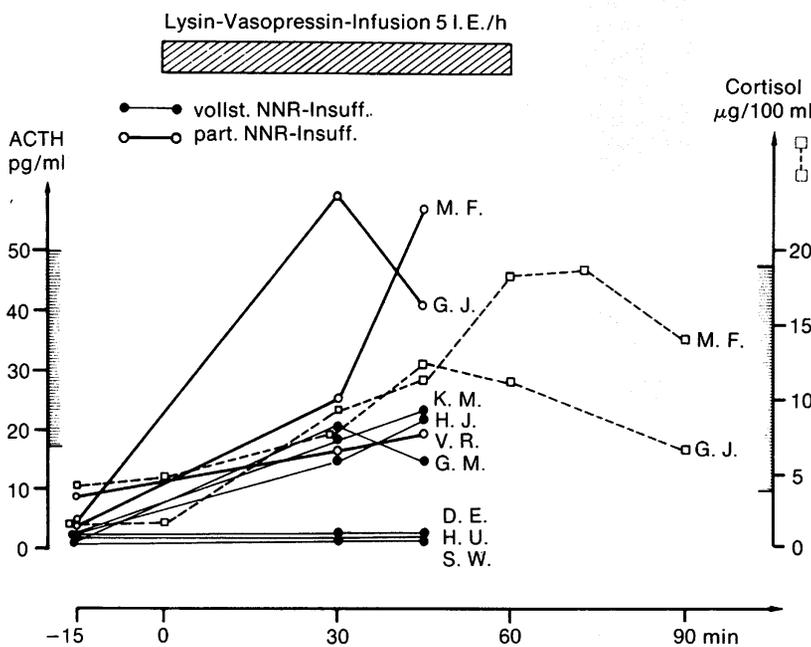


Abb. 5 ACTH-Spiegel vor und nach Lysin-Vasopressin-Stimulation bei Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz unklarer Genese ohne Tumornachweis im Sellabereich. Bei 2 Patienten mit nur partieller NNR-Insuffizienz (G. J., M. F.) und dem höchsten ACTH-Anstieg nach Lysin-Vasopressin sind auch die Cortisolanstiege eingezeichnet. Die Normalbereiche für die basalen ACTH- und Cortisolspiegel (9 Uhr morgens) sind schraffiert an der jeweiligen Skala angegeben

senstieldurchtrennung) zwischen Hypothalamus und Hypophyse bei noch erhaltener Restfunktion der ACTH-produzierenden Hypophysenzellen (49). Es wurde über Einzelfälle mit isolierter sekundärer NNR-Insuffizienz ohne Nachweis eines Tumors im Sellabereich berichtet, bei denen niedrige basale ACTH-Spiegel durch Lysin-Vasopressin massiv stimuliert werden konnten (15). Dieses Krankheitsbild (CRF-Mangel) wurde auch als „tertiäre“ NNR-Insuffizienz bezeichnet (13). Ähnliche Befunde konnten auch durch die Stimulation der TSH-Sekretion durch TRH bei sekundärer Hypothyreose bzw. der Gonadotropinsekretion durch LH-RH bei hypogonadotropem Hypogonadismus erhoben werden (45, 61).

Abb. 5 zeigt die von uns gefundenen Ergebnisse der Lysin-Vasopressin-stimulierten ACTH-Sekretion bei 9 Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz und z. T. weiteren Ausfällen hypophysärer Partialfunktionen unklarer Genese, insbesondere ohne Nachweis eines Tumors im Bereich der Sella oder der supra- bzw. parasellären Region (49). Es konnte eine Differenzierung zwischen zwei Gruppen getroffen werden. Die eine Gruppe zeigte keinerlei Änderung der erniedrigten ACTH-Spiegel ($n=3$), darunter zwei Patienten (H. U., S. W.) mit isoliertem ACTH-Mangel. Bei den übrigen 6 Patienten fand sich ein mehr oder weniger deutlicher ACTH-Anstieg nach Lysin-Vasopressin. Bei zwei dieser Patienten mit nur partieller NNR-Insuffizienz (M. F., G. J.) fand sich als Folge des deutlichen Anstiegs des endogenen ACTH-Spiegels auch ein entsprechender Anstieg des Cortisolspiegels. Dieser ACTH-Anstieg nach Lysin-Vasopressin-Stimulation bei sekundärer NNR-Insuffizienz beweist, daß noch funktionstüchtige kortikotrope Zellen des Hypophysenvorderlappens vorhanden sind. Die Ursache der sekundären NNR-Insuffizienz liegt dann oberhalb vom Hypophysenvorderlappen – also im Hypothalamus (CRF-Mangel) – oder in einer Störung der Verbindung zwischen Hypothalamus und Hypophyse, so daß das endogene CRF über das Portalgefäßsystem des Hypophysenstiels die kortikotropen Zellen nicht erreicht, während die pharmakologische Stimulation mit Lysin-Vasopressin über die arterielle Versorgung des Hypophysenvorderlappens an die noch nicht vollständig atrophierten kortikotropen Zellen herankommt und diese zur ACTH-Bildung und Abgabe ins Blut anregt.

Zumindest eine Einschränkung muß bei der Beurteilung der differentialdiagnostischen Bedeutung der Lysin-Vasopressin-induzierten Stimulation der ACTH-Sekretion gemacht werden, da auch ein zusätzlicher hypothalamischer Angriffspunkt der Lysin-Vasopressin-Stimulation diskutiert wird (39, 71). Die endgültige Sicherung dieser differentialdiagnostischen Möglichkeiten und Schlußfolgerungen wird erst gelingen, wenn der (die) physiologische(n) Releasing-Faktor(en) für das ACTH synthetisiert sind und zu diagnostischen Zwecken zur Verfügung stehen, wie das bereits für die thyreotropen und gonadotropen Funktionen des Hypophysenvorderlappens der Fall ist.

Die ergänzende Messung von Plasma-ACTH-Spiegeln im Insulin-Hypoglykämie-Test, der sich in der Diagnostik von Erkrankungen im Hypothalamus-Hypophysen-Bereich (Wachstumshormonsekretion, Streßfähigkeit) außerordentlich bewährt hat (40, 55),

verbessert die Aussagefähigkeit dieses Funktionstests. Abb. 6 zeigt die Korrelation zwischen dem Cortisol- und dem ACTH-Anstieg im Insulin-Hypoglykämie-Test bei 71 Patienten mit Erkrankungen im Hypothalamus-Hypophysen-Bereich. Es ergibt sich zwar, wie nicht anders zu erwarten, eine signifikante Korrelation ($p < 0,01$), die Maximalanstiege für ACTH und Corti-

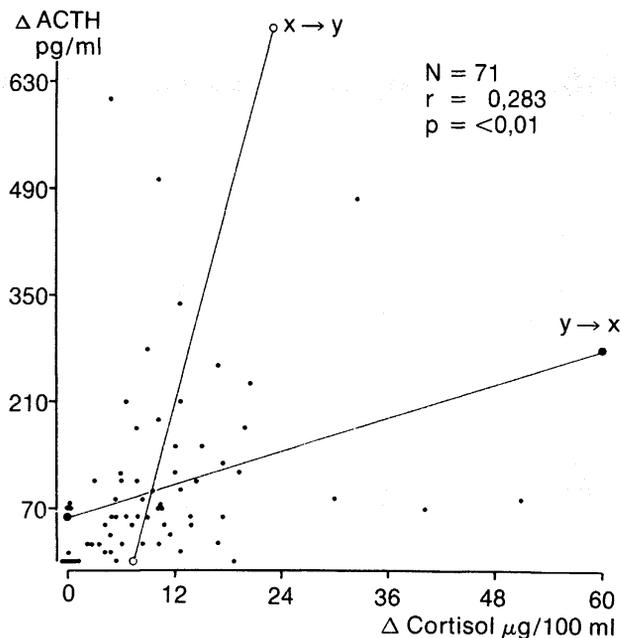


Abb. 6 Korrelation zwischen Cortisolanstieg und ACTH-Anstieg im Insulin-Hypoglykämie-Test bei 71 Patienten mit Erkrankungen im Hypothalamus-Hypophysen-Bereich. Es ergibt sich eine signifikante Korrelation bei allerdings sehr streuenden Einzelwerten. Aus optischen Gründen sind bei 0 nicht alle Punkte für die Patienten eingezeichnet, bei denen weder ein Cortisol- noch ein ACTH-Anstieg gefunden wurde

sol weichen aber beim einzelnen Patienten oft ganz erheblich voneinander ab, was durch die stark voneinander abweichenden beiden Regressionsgraden dokumentiert wird. Ähnliche Diskrepanzen, wenn auch für kleinere Patientenzahlen, sind aus der Literatur bekannt (42, 70), so daß sich hieraus folgende praktische Schlußfolgerungen ergeben:

Es sollten im Insulin-Hypoglykämie-Test möglichst ACTH und Cortisol gemessen werden. Eine mangelnde Streßfähigkeit liegt vor, wenn ACTH und Cortisol nicht ausreichend stimulierbar sind. Dagegen beweist der ausreichende Anstieg einer der beiden Parameter praktisch immer die genügende Streßfähigkeit, da der Anstieg den intakten neuralen und hormonellen Übertragungsweg zwischen zentralem Nervensystem, Hypothalamus-Hypophyse und NNR voraussetzt. Lediglich bei sekundärer NNR-Insuffizienz nach Corticoidtherapie oder nach Entfernung eines NNR-Tumors bei Cushing-Syndrom ist es denkbar, daß aufgrund einer noch bestehenden Atrophie der NNR und einer schon

wieder vorhandenen Stimulierbarkeit der ACTH-Sekretion im Insulin-Hypoglykämie-Test der fehlende konsekutive Cortisolanstieg die noch vorhandene periphere NNR-Insuffizienz dokumentiert. Die Entscheidung über eine eventuell notwendige Substitutionstherapie wird durch diese Ergänzung des Insulin-Hypoglykämie-Tests sicherer (49).

Eine Sonderform der primären NNR-Insuffizienz stellt das adrenogenitale Syndrom dar. Die diagnostische Bedeutung von ACTH-Plasmaspiegeln bei dieser Erkrankung ist insofern gering, als die Diagnose in der Regel durch die Messung des letzten vor dem Enzymdefekt in der Steroid-Biosynthese liegenden Metaboliten, der massiv erhöht ist, gesichert wird, z. B. 17- α -Hydroxyprogesteron im Plasma beim 21-Hydroxylase-Defekt (40). In Zweifelsfällen erlaubt allerdings der bereits einige Stunden nach der letzten Cortisol-Substitutionsdosis stark erhöhte endogene ACTH-Spiegel die sichere Abgrenzung, z. B. gegenüber einem Androgen produzierenden Tumor von Nebenniere oder Ovar (74). Die größere Bedeutung der ACTH-Bestimmung bei Patienten mit adrenogenitalem Syndrom liegt in der Überwachung der Substitutionstherapie (s. unten).

Überprüfung der Substitutionstherapie bei primärer NNR-Insuffizienz

Die hormonanalytische Kontrolle der „richtigen“ Substitutionstherapie bei Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz ist problematisch (1, 29, 33, 34, 35, 49). So wurden für die Kontrolle verschiedener Dosierungen von Cortisol bzw. anderer Corticoide sowie für die unterschiedliche Verteilung der gleichen Gesamtdosis über den Tag Serum-Cortisolspiegel bzw. die Ausscheidung von Cortisol-Steroidmetaboliten im Urin als Parameter herangezogen (1, 29, 33, 34, 35). Auch wurden mit der Messung von ACTH-Plasmaspiegeln die suppressive Wirkung der jeweiligen Corticoid-Substitutionstherapie direkt erfaßt (28, 38, 49, 67). Allerdings schränkt die „episodische“ Sekretion von ACTH und Cortisol mit ausgeprägter Tagesrhythmik (19, 26) die Bedeutung einzelner Spiegel dieser Hormone für die Beurteilung einer Substitutionstherapie erheblich ein.

Wir haben deshalb ACTH-Tagesprofile aus zumindest 4 bis 7 Einzelwerten bei Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz, insbesondere bei Patienten mit AGS, erstellt. Die Abnahmezeiten sowie die Einnahmezeiten der Corticoid-Substitutionsdosis waren genau festgelegt (49, 53). Zum besseren Vergleich der einzelnen ACTH-Tagesprofile bei den verschiedenen Patienten wurde in Anlehnung an frühere Untersuchungen der Cortisoltagessrhythmik unter unterschiedlichen Corticoiddosen (6) die Fläche unter der Tagesrhythmikkurve über 24 Std. (= Integral) errechnet. Dies ist beispielhaft in Abb. 7 für eine Normalperson (L. D.) bzw. für eine Patientin (B. B.) mit einem adrenogenitalen Syndrom unter der laufenden Substitutionstherapie dargestellt. Die Berechtigung für dieses Vorgehen leitet sich aus den Untersuchungen über die Cortisolsekretion bei unterschiedlicher Corticoidmedikation ab (6), in denen gezeigt werden konnte, daß der suppressive Effekt verschiedener synthetischer Corticoide durch die Bildung der Differenzintegrale unter den Tagesrhythmikkurven der endogenen Cortisolsekretion von Normalpersonen und von den Corticoid-behandelten Personen zu quantifizieren war: Es ergab sich eine eindeutige Dosis-Wirkung-Beziehung:

Mit Hilfe der Integralbildung unter der ACTH-Tagesrhythmuskurve wird die Beurteilung der Substitutionstherapie – insbesondere bei Patienten mit adrenogenitalem Syndrom – erleichtert (49, 53). So konnte bei 30 Patienten mit adrenogenitalem Syndrom gezeigt werden, daß bei der Mehrzahl der Patienten eher eine zu niedrige Substitutionsdosis gewählt worden war (Abb. 8). Lediglich bei 8 dieser Patienten fanden sich ACTH-Integralwerte, die in der Größenordnung der Werte von Normalpersonen lagen. Die verabreichte Corticosteroiddosis ist natürlich, u. a. wegen des sehr unterschiedlichen Alters und Körpergewichts, sehr verschieden, so daß eine direkte Vergleichsmöglichkeit der Dosiswirkung zwischen den einzelnen Patienten nicht möglich war. Ein direkter Vergleich der Suppressionswirkung von verschiedenen zur Substitutionstherapie eingesetzten Corticoide (Cortisol, Prednisolon und Dexamethason) auf die endogene ACTH-Sekretion ist aus denselben Gründen nicht statthaft. Es wurden daher zur Klärung der Frage nach der „richtigen“ Steroiddosis verschiedene Corticoide (Cortisol, Prednison und Dexamethason) beim gleichen Patienten in einer Äquivalenzdosis eingesetzt. Es wurde dabei von einer Äquivalenzdosis zwischen Cortisol und Prednison von 4-5:1, zwischen Dexamethason und Cortisol von 40:1 ausgegangen (gegebene Dosis in mg). Es fand sich hierbei in der Regel ein kleineres ACTH-Integral für die Gruppe der mit Cortisol behandelten Patienten mit einer Ausnahme, während der Vergleich von Cortisol zu Dexamethason nahezu identische Werte für das ACTH-Integral ergab (49, 53). Zum anderen wurden am gleichen Patienten verschiedene Dosierungen bzw. unterschiedliche Dosisverteilung über den Tag des gleichen Corticosteroids mit der Messung des

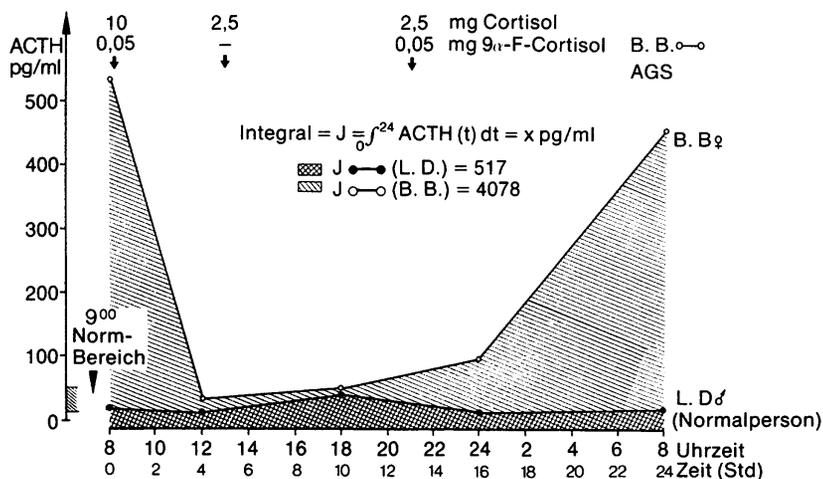


Abb. 7 ACTH-Tagesrhythmus-Kurve bei einer Normalperson (L. D.) und einer Patientin mit adrenogenitalem Syndrom (B. B.). Die Substitutionsdosis und der Zeitpunkt der Tabletteneinnahme bei dieser Patientin sind im oberen Anteil der Abb. angegeben. Die jeweilige Fläche unter der ACTH-Tagesrhythmus-Kurve, die aus je 5 zu verschiedenen Zeitpunkten gemessenen ACTH-Plasmaspiegeln resultiert, ist schraffiert angegeben und wurde berechnet (Integral). Die Werte für das jeweilige Integral sind angegeben

ACTH-Integrals untersucht. Bei einer unterschiedlichen Verteilung der gleichen Cortisol-dosis ergab sich ein niedrigeres Integral unter der ACTH-Tagesrhythmuskurve bei höherer abendlicher Cortisol-dosis (49, 53). In diesem Zusammenhang verdienen Befunde eine besondere Beachtung, die mit dem Antiandrogen Cyproteron-Acetat (Androcur®) erhoben wurden. Cyproteron-Acetat scheint auch einen direkten ACTH-suppressiven Effekt zu haben (22). Insofern kommt einer Cyproteron-Acetat-Therapie beim adrenogenitalen Syndrom eventuell eine größere Bedeutung zu, da gleichzeitig die Wirkung des Androgenüberschusses in der Peripherie gemindert wird und zum anderen zentral durch die Suppression der ACTH-Sekretion die weitere Androgenbildung in der NNR verhindert wird. Erste positive Befunde über eine Cyproteron-Acetat-Therapie beim adrenogenitalen Syndrom mit deutlicher Senkung der ACTH-Spiegel liegen vor (23, 49).

Das errechnete Integral unter der durch zumindest vier bis fünf Werte ermittelten ACTH-Plasmaspiegel-Tagesrhythmuskurve ermöglicht also einen direkten Vergleich unterschiedlicher Corticoiddosen oder verschiedener Corticoide, die zur Substitutionstherapie bei Patienten mit adrenogenitalem Syndrom eingesetzt werden (49, 53). Dies gilt ebenfalls für Patienten mit Zustand nach beidseitiger Adrenaektomie ohne Nachweis eines Nelson-Syndroms bzw. für Patienten mit Morbus Addison (49). Die Überprüfung einer Corticoidsubstitution durch die Messung von ACTH-Plasmaspiegeln bei Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz wird auch durch die Untersuchungen von Fehm u. Mitarb. gestützt, die zumindest für die Zeit ab 30 min nach einer Corticoidgabe eine strenge Korrelation zwischen Abnahme des ACTH-Spiegels und Höhe der Corticoiddosis fanden (14). Allerdings fanden sich unter unseren Patienten mit Morbus Addison zwei Fälle mit extrem erhöhten ACTH-Spiegeln und entsprechend hohen Integralwerten, vergleichbar mit denen von Patienten mit Nelson-Syndrom (49), mit nahezu fehlender oder deutlich verminderter Reaktion auf die Corticoidmedikation. Eine völlige Autonomie der ACTH-Sekretion bzw. eine im Laufe der Zeit zunehmende Sellavergrößerung, die extrem selten bei Patienten mit Morbus Addison beobachtet wird (27), lag nicht vor. Die auch von anderen Autoren (7, 11) gemachte Beobachtung einer nur unzureichenden Suppression erhöhter ACTH-Spiegel durch Corticoidtherapie bei Patienten mit Morbus Addison schränkt die Beurteilung der richtigen Substitutionstherapie durch Messung des ACTH-Integrals für einzelne Fälle dieses Krankheitsbildes ein (49).

Paraneoplastische ACTH-Sekretion

Eine ektope bzw. paraneoplastische ACTH-Produktion von Karzinomen, insbesondere von kleinzelligen Bronchialkarzinomen (25), ist seit mehr als einem Jahrzehnt bekannt (46, 63). Es handelt sich dabei um ein klinisch selten bei Karzinompatienten in Erscheinung tretendes Krankheitsbild (31, 63). Zusätzlich wurde

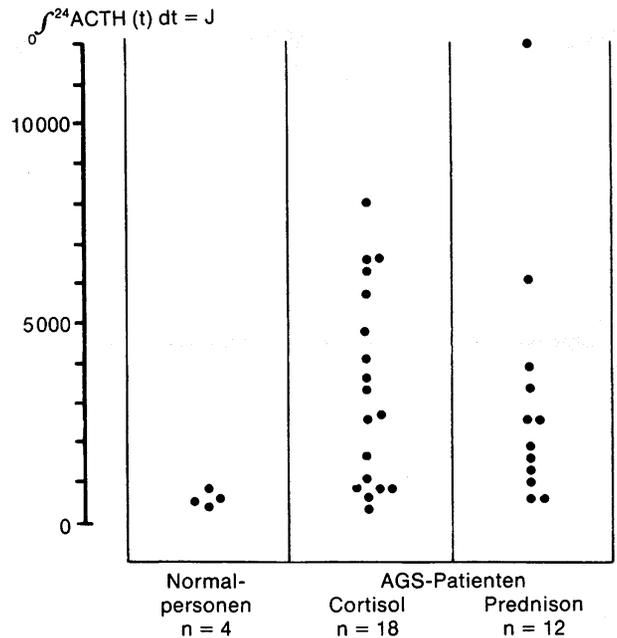


Abb. 8 Integralwerte unter der ACTH-Tagesrhythmuskurve bei Patienten mit adrenogenitalem Syndrom unter einer Cortisol- bzw. Prednisone-Substitutionstherapie. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die meisten Werte liegen deutlich oberhalb der für Normalpersonen ermittelten Integralwerte unter der ACTH-Tagesrhythmus-Kurve

aber in den letzten Jahren, ebenfalls vor allem bei Bronchialkarzinomen, über eine sehr viel höhere Zahl von erhöhten, radioimmunologisch gemessenen ACTH-Plasmaspiegeln bzw. über einen ACTH-Nachweis im Tumorgewebe ohne entsprechende klinische Erscheinungen des Hyperkortizismus berichtet (2, 20, 25, 31, 59, 62, 63). So wurden Diskrepanzen zwischen den biologisch (Radiorezeptorassay) und den radioimmunologisch bestimmten ACTH-Spiegeln gefunden (59).

Wir selbst konnten mit unserem ACTH-RIA, der praktisch nur biologisch aktive ACTH-Peptide erfasst, nur bei 14% (n=9) der untersuchten Patienten (n=64) mit histologisch gesichertem Karzinom eine paraneoplastische ACTH-Sekretion nachweisen, wobei in allen Fällen klinische Zeichen des Hyperkortizismus zu finden waren (49, 52). Es ist also der Prozentsatz der erfassbaren paraneoplastischen ACTH-Sekretion offensichtlich sehr von dem eingesetzten ACTH-Antiserum abhängig. Zur Erfassung von einer paraneoplastischen Produktion von ACTH oder ACTH-Bruchstücken scheint ein C-terminaler ACTH-RIA günstiger zu sein (59). Inwieweit ACTH bzw. ACTH-ähnliche Substanzen als sogenannte „Tumormarker“ anzusprechen sind, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abzusehen (25, 31). Auch ist die praktische klinische Bedeutung für Verlaufsbeobachtungen nach Therapie (49) noch

nicht abschätzbar. Die Zukunft wird zeigen, inwieweit durch Ausweitung dieser Untersuchungen mit Erfassung verschiedener Peptide aus der ACTH-LPH-Familie bzw. deren Vorstufen ein Fortschritt zu erzielen ist.

Schlußfolgerungen

Die in dieser Arbeit zusammengestellten Ergebnisse und Erfahrungen mit der Bestimmung von ACTH-Plasmaspiegeln bei Erkrankungen des Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Systems machen es möglich, eine Liste der Indikationen zur ACTH-Bestimmung (Tab. II) aufzustellen (4, 13, 49, 75). Voraussetzung ist aber eine genügend sichere ACTH-Bestimmungsmethode, die auch heute noch zu den schwierigeren und problematischeren Hormonanalysen gehört.

Da in der Regel vor einer radioimmunologischen Bestimmung eine Extraktion des ACTH aus dem Plasma erfolgen muß, ist diese Bestimmung derzeit noch weiterhin an Spezial-Laboratorien gebunden. Eine ACTH-Bestimmung ist zur Basisdiagnostik von Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse (Hypo- und Hyperkortizismus) nicht erforderlich. Diese Diagnostik kann durch Funktionsteste mit Serum-Cortisol-Bestimmung erfolgen. Die Bestimmung des ACTH-Plasmaspiegels ermöglicht dagegen die dif-

ferentialdiagnostische Einengung der Ursache der jeweiligen, hormonanalytisch bereits gesicherten Störung.

In Tab. II wird zwischen „gesicherten“ und „möglichen“ Indikationen unterschieden. Die unter der Rubrik „möglich“ eingeordneten Indikationen sind aufgrund der bisher vorliegenden Untersuchungen noch nicht als endgültig gesichert anzusehen. Es ist aber anzunehmen, daß die Plasma-ACTH-Bestimmung bei einer Reihe dieser Diagnosen bzw. Fragestellungen in den nächsten Jahren unter die Gruppe der gesicherten Indikationen einzureihen ist. Aus der Fülle der in Tab. II angesprochenen differentialdiagnostischen Probleme bzw. Therapiekontrollen wird ersichtlich, daß die klinisch-endokrinologische Diagnostik von Erkrankungen der Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse durch den kritischen und gezielten Einsatz der Messung von ACTH-Plasmaspiegeln erheblich erleichtert und bereichert wird.

Literatur

1. August, S., LeBlanc, S., von zur Mühlen, A., Hesch, R.-D.: Zur Frage der Cortisol-Substitution bei Nebennierenrinden-Insuffizienz. 104, 506 (1979)
2. Ayvazian, L. F., Schneider, B., Gewirtz, G., Yalow, R. S.: Ectopic production of big ACTH in carcinoma of the lung. Its clinical usefulness as a biologic marker. Am. Rev. Respir. Dis. 3, 279 (1975)
3. Berson, S. A., Yalow, R. S.: Radioimmunoassay of ACTH in plasma. J. Clin. Invest. 47, 2725 (1968)
4. Besser, G. M.: ACTH and MSH assays and their clinical application. Clin. Endocrinol. 2, 175 (1973)
5. Binoux, M., Gourmelin-Combourieu, M., Luton, J. P., Pham-Huu-Trung, M. T., Girard, F.: Etude de l'ACTH plasmatique au cours de 100 épreuves à la lysine-vasopressine chez l'homme. Acta Endocrinol. (Kbh.) 68, 1 (1971)
6. Boss, N., Kluge F., Müller, O. A., Pickardt, C. R., Scriba, P. C.: Quantitative assay of the suppressive effect of synthetic corticoids in man. Evaluation of the circadian rhythm of serum cortisol after single oral doses of fluocortolone and prednisolone. Acta Endocrinol. (Kbh.) 67, 508 (1971)
7. Clayton, R., Burden, A. C., Schrieber, V., Rosenthal, F. D.: Secondary pituitary hyperplasia in Addison's disease. Lancet II, 954 (1977)
8. Corrigan, D. F., Schaaf, M., Whaley, R. A., Czerwinski, C. L., Earll, J. M.: Selective venous sampling to differentiate ectopic ACTH-secretion from pituitary Cushing's syndrome. N. Engl. J. Med. 296, 861 (1977)
9. Crapo, L.: Cushing's syndrome: A review of diagnostic tests. Metabolism 28, 955 (1979)
10. Daughaday, W. H.: Anterior pituitary. In Ingbar, S. H. (Ed.): The Year in Endocrinology. Plenum Medical Book Company, New York and London 1977, p. 27
11. Dexter, R. N., Orth, D. N., Abe, K., Nicholson, W. E., Liddle, G. W.: Cushing's disease without hypercortisolism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 30, 573 (1970)
12. Fahlbusch, R., Müller, O. A., von Werder, K.: Perioperative ACTH-, GH- and PRL levels in patients with Cushing's disease, acromegaly and hyperprolactinemia. Acta Endocrinol. (Kbh.) Suppl. 225, 202 (1979)

Tabelle II Indikationen zur ACTH-Bestimmung

A Gesichert:

Differentialdiagnose des Cushing-Syndroms
hypothalamisch-hypophysär, NNR-Tumor, ekto-
pes ACTH-Syndrom

(ev. venöse Katheterisierung mit Etagenblutent-
nahme)

Differentialdiagnose der NNR-Insuffizienz
adrenal-hypophysär-hypothalamisch

Verlaufskontrolle bei ACTH-produzierenden Hypo-
physentumoren

Cushing-Syndrom nach Therapie bzw. Nelson-
Syndrom einschl. perioperativer ACTH-Spiegel zur
frühzeitigen Beurteilung der Prognose

Kontrolle bzw. Überwachung einer medikamentösen
Therapie erhöhter ACTH-Spiegel

z.B. Cyproheptadin, Bromocriptin, Somatostatin

B Möglich:

CRF-Stimulationstest

CRF bisher nicht synthetisiert, Lysin-Vasopressin
wird als eine Substanz mit CRF-Wirkung eingesetzt

Überprüfung der Substitutionstherapie

Morbus, Addison, Zust. n. bds. Adrenalectomie,
AGS

Paraneoplastische ACTH-Produktion

bei Patienten ohne klinische Zeichen des Hypercor-
tizismus (in Verbindung mit anderen Peptiden aus
der ACTH-LPH-Familie)

13. Fehm, H. L., Voigt, K. H.: Neue Aspekte in Physiologie und Klinik der ACTH-Sekretion. *Med. Klin.* 74, 537 (1979)
14. Fehm, H. L., Voigt, K. H., Kummer, G., Lang, R., Pfeiffer, E. F.: Differential and integral corticosteroid feedback effects on ACTH-secretion in hypoadrenocorticism. *J. Clin. Invest.* 63, 247 (1979)
15. Fehm, H. L., Voigt, K. H., Lang, R., Hetzel, W. D., Pfeiffer, E. F.: Adrenal insufficiency secondary to hypothalamic corticotropin releasing factor (CRF) insufficiency with hyperpigmentation: a case report. *Horm. Metab. Res.* 8, 470 (1976)
16. Fehm, H. L., Voigt, K. H., Lang, R., Özyol, M. B., Pfeiffer, E. F.: Influence of plasma on ACTH stimulated corticosterone production of isolated adrenal cells. *FEBS Lett.* 36, 109 (1973)
17. Fink, R.: Dissertation, Universität München 1980
18. Fink, R., Müller, O. A., Scriba, P. C.: Specific N-terminal ACTH-radioimmunoassay after plasma extraction. *Fresenius Z. Analyt. Chem.* 301, 126 (1980)
19. Gallagher, T. E., Yoshida, K., Roffwarg, H. D., Fukushima, D. K., Weitzmann, E. D., Hellman, L.: ACTH and cortisol secretory patterns in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36, 1058 (1973)
20. Gewirtz, G., Yalow, R. S.: Ectopic ACTH production in carcinoma of the lung. *J. Clin. Invest.* 53, 1022 (1974)
21. Giordano, N. D., Sayers, G.: Isolated adrenal cells: Assay of ACTH in rat serum. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 136, 623 (1971)
22. Girard, J., Baumann, J. B., Bühler, U., Zuppinger, K., Haas, H. G., Staub, J. J., Wyss, H. I.: Cyproteronacetate and ACTH adrenal function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 47, 581 (1978)
23. Girard, J., Baumann, J. B., Zuppinger, K., Zurbrügg, R.: Suppressibility of plasma ACTH and intermediary steroids in congenital adrenal hyperplasia. *Acta Endocrinol. (Kbh.) Suppl.* 225, 48 (1979)
24. Gold, E. M.: The Cushing syndromes: Changing views of diagnosis and treatment. *Ann. Intern. Med.* 90, 829 (1979)
25. Havemann, K., Gropp, C.: Ektope Hormonproduktion beim kleinzelligen Bronchialkarzinom. Biologische und immunologische Aspekte. *Internist* 21, 84 (1980)
26. Hellman, L., Nakada, F., Curti, J., Weitzman, E. D., Kream, J., Roffwarg, H., Ellman, S., Fukushima, D. K., Gallagher, T. F.: Cortisol is secreted episodically by normal man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 30, 411 (1970)
27. Himsforth, R. L., Lewis, J. G., Rees, L. H.: A possible ACTH secreting tumour of the pituitary developing in a conventionally treated case of Addison's disease. *Clin. Endocrinol.* 9, 131 (1978)
28. Holdaway, I. M.: Suppression of plasma ACTH levels with corticosteroids in Addison's disease. *Clin. Endocrinol.* 2, 37 (1973)
29. Kehlet, H., Binder, C., Blichert-Toft, M.: Glucocorticoid maintenance therapy following adrenalectomy: assessment of dosage and preparation. *Clin. Endocrinol.* 5, 37 (1976)
30. Kennedy, A. L., Sheridan, B., Montgomery, D. A. D.: ACTH and cortisol response to bromocriptine, and results of longterm therapy in Cushing's disease. *Acta Endocrinol. (Kbh.)* 89, 461 (1978)
31. Kley, H. K.: Das ektopische ACTH-Syndrom. *Intern. Welt* 3, 81 (1980)
32. Kley, H. K., Betzholz, R., Stolze, T., Körfer, R., Krüskemper, H. L.: Differentialdiagnose zwischen dem hypothalamisch-hypophysären Cushing-Syndrom und dem ektopischen ACTH-Syndrom. *DMW* 103, 783 (1978)
33. Kley, H. K., Krüskemper, H. L.: Cortisol-Substitution bei Nebennieren-Insuffizienz. *DMW* 103, 155 (1978)
34. Kluge, F., Gerb, A. C., Boss, N., Fahlbusch, R., Scriba, P. C.: Eine verbesserte fluorimetrische Serum-Cortisol-Bestimmung im Serum. Diagnostische Bedeutung und therapeutische Folgerungen bei NNR-Insuffizienz. *Klin. Wschr.* 48, 929 (1970)
35. Köbberling, J., Blossey, H. C.: Cortisol-Substitution bei Nebennierenrinden-Insuffizienz. *DMW* 103, 432 (1978)
36. Krieger, D. T., Amorosa, L., Linick, F.: Cyproheptadine-induced remission of Cushing's disease. *N. Engl. J. Med.* 293, 893 (1975)
37. Krieger, D. T., Ganong, W. F. (Eds.): ACTH and related peptides: structure, regulation and action. *New York Acad. Sci.* 297 (1977)
38. Krieger, D. T., Gewirtz, G. P.: The nature of the circadian periodicity and suppressibility of immunoreactive ACTH levels in Addison's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 39, 46 (1974)
39. Krieger, D. T., Zimmerman, E. A.: The nature of CRF and its relationships to vasopressin. In Martini, L., Besser, G. M. (Eds.): *Clinical Neuroendocrinology*. Academic Press, New York-San Francisco-London 1977, p. 363
40. Labhart, A.: *Klinik der Inneren Sekretion*. Springer Berlin-Heidelberg-New York, 3. Aufl. 1978
41. Liddle, G. W., Island, E., Meador, C. L.: Normal and abnormal regulation of corticotropin secretion in man. *Recent Progr. Horm. Res.* 18, 125 (1962)
42. Lindholm, J., Kehlet, H., Blichert-Toft, M., Riishede, J., Hummer, L., Dinesen, B.: Discrepancy between ACTH and cortisol responses to insulin induced hypoglycaemia. *Clin. Endocrinol.* 9, 371 (1978)
43. Lipscomb, N. S., Nelson, D. H.: A sensitive biologic assay for ACTH. *Endocrinology* 71, 13 (1962)
44. Lucke, C., Mitzkat, H. J., von zur Mühlen, A.: Somatostatin. *Klin. Wschr.* 54, 293 (1976)
45. Lunenfeld, B., Glezevman, M.: Aspekte zur Differentialdiagnose von Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse unter besonderer Berücksichtigung der diagnostischen und therapeutischen Anwendung des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH). *Wien. Klin. Wschr.* 86, 233 (1974)
46. Meador, C. K., Liddle, G. W., Island, D. P., Nicholson, W. E., Lucas, C. P., Nuckton, J. G., Leutscher, J. A.: Cause of Cushing's syndrome in patients with tumors arising from non-endocrine tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 22, 693 (1962)
47. Moore, T. J., Dluhy, R. G., Williams, G. H., Cain, J. P.: Nelson's syndrome: Frequency, prognosis and effect of prior pituitary irradiation. *Ann. Intern. Med.* 85, 731 (1976)
48. Müller, O. A.: Cushing-Syndrom: Ausschluß und Differentialdiagnose. *Z. Allg. Med.* 53, 1457 (1977)
49. Müller, O. A.: ACTH im Plasma: Bestimmungsmethoden und klinische Bedeutung. Thieme-Copythek, Stuttgart 1980
50. Müller, O. A., Baur, X., Fahlbusch, R., Madler, M., Marguth, F., Uhlig, C., Scriba, P. C., Bayer, J. M.: Diagnosis and treatment of ACTH-producing pituitary tumors. In Fahlbusch, R., von Werder, K. (Hrsg.): *Treatment of Pituitary Adenomas*. Thieme, Stuttgart 1978, p. 343.
51. Müller, O. A., Fink, R., Baur, X., Ehbauer, M., Madler, M., Scriba, P. C.: ACTH im Plasma: Extraktion und Bestimmung. *GIT Labor-Medizin* 2, 117 (1978)
52. Müller, O. A., Fink, R., Scriba, P. C., Blaha, H., Reitz-Niethmann, C.: Paraneoplastische ACTH-Produktion bei Carcinom-Patienten. In: *Bestandsaufnahme Krebsforschung in der Bundesrepublik Deutschland, Bd. II. Deutsche Forschungsgemeinschaft*. Harald Boldt, Boppard 1979, S. 831
53. Müller, O. A., Fink, R., Scriba, P. C., Weil, J., Bidlingmaier, F., Knorr, D.: Diurnal plasma-ACTH-levels in corticosteroid treated patients with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Acta Endocrinol. (Kbh.) Suppl.* 225, 49 (1979)
54. Müller, O. A., Landgraf, R., Ziegler, R., Scriba, P. C.: Ectopic ACTH-syndrom. Effects of somatostatin on calcitonin and ectopic ACTH release in a patient with medullary thyroid carcinoma. *Acta Endocrinol. (Kbh.) Suppl.* 208, 49 (1977)

55. Müller, O. A., von Werder, K.: Diagnostik bei Hypophysentumoren. *Med. Klin.* 72, 1563 (1977)
56. Nelson, D. H., Meakin, J. W., Dealy jr., J. B., Matson, D. D., Emerson jr., K., Thorn, G. W.: ACTH-producing tumor of the pituitary gland. *N. Engl. J. Med.* 259, 161 (1958)
57. Nelson, D. H., Meakin, J. W., Thorn, G. W.: ACTH-producing pituitary tumors following adrenalectomy for Cushing's syndrome. *Ann. Intern. Med.* 52, 560 (1960)
58. Nichols, M. L., Brown, R. D., Granville, G. E., Cunningham, G. R., Tanaka, K., Orth, D. N.: Isolated deficiency of adrenocorticotropin (ACTH) and lipotropins (LPHs). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 47, 84 (1978)
59. Odell, W. D.: We don't look at hormones the way we used to. In: *Radioimmunoassay and related procedures in medicine 1977*. IAEA, Vienna, Vol. I, p. 3 (1978)
60. Orth, D. N.: Adrenocorticotrophic hormone and melanocyte stimulating hormone (ACTH and MSH). In Jaffe, B. M., Behrman, H. R. (Eds.): *Methods of Hormone Radioimmunoassay*. Academic Press, New York-London 1974, p. 125
61. Pickardt, C. R., Geiger, W., Fahlbusch, R., Scriba, P. C.: Stimulation der TSH-Sekretion durch TRF-Belastung bei hypothalamischen und hypophysären Krankheitsbildern. *Klin. Wschr.* 50, 42 (1972)
62. Ratcliffe, J. G., Knight, R. A., Besser, G. M., Landon, J., Stansfeld, A. G.: Tumor and plasma ACTH concentrations in patients with and without the ectopic ACTH-syndrome. *Clin. Endocrinol.* 1, 27 (1972)
63. Rees, L. H., Ratcliffe, J. G.: Ectopic hormone production by non-endocrine tumors. *Clin. Endocrinol.* 3, 263 (1974)
64. Rivarola, M. A., Mendilaharsu, H., Dahl, V., Heinrich, J. J., Spada, R. P., Mora, H., Bergada, C., Culler, M.: Pitfalls of functional tests for the establishment of the etiology of Cushing's syndrome in childhood and adolescence. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 31, 254 (1970)
65. Sayers, M. A., Sayers, G., Woodbury, L. A.: The assay of adrenocorticotrophic hormone by the adrenal ascorbic-acid-depletion method. *Endocrinology* 42, 379 (1948)
66. Sayers, G., Swallow, R. L., Giordano, N. D.: An improved technique for the preparation of isolated rat adrenal cells: A sensitive, accurate and specific method for the assay of ACTH. *Endocrinology* 88, 1063 (1971)
67. Scott, R. S., Donald, R. A., Espiner, E. A.: Plasma ACTH and cortisol profiles in Addisonian patients receiving conventional substitution therapy. *Clin. Endocrinol.* 9, 571 (1978)
68. Scriba, P. C., Hacker, R., Dieterle, P., Kluge, F., Hochhäuser, W., Schwarz, K.: ACTH-Bestimmungen im Plasma aus dem Bulbus cranialis venae jugularis. *Klin. Wschr.* 44, 1393 (1966)
69. Sofroniew, M. V., Madler, M., Müller, O. A., Scriba, P. C.: A method for the consistent production of high quality antisera to small peptide hormones. *Fresenius Z. Anal. Chem.* 290, 163 (1978)
70. Staub, J. J., Jenkins, J. S., Ratcliffe, J. G., Landon, J.: Comparison of corticotrophin and corticosteroid response to lysine-vasopressin insulin and pyrogen in man. *Br. Med. J.* 1, 267 (1973)
71. Vale, W., Rivier, C., Brown, M.: Regulatory peptides of the hypothalamus. *Ann. Rev. Physiol.* 39, 473 (1977)
72. Vaudry, H., Oliver, C., Usategui, R., Lebonlenger, F., Trochard, M. C., Vaillant, R.: Adsorption of polypeptide hormones to silicate powder: Development of reproducible methods for extracting ACTH and MSH from plasma. *Anal. Biochem.* 76, 281 (1976)
73. Werder, von K., Brendel, C., Eversmann, T., Fahlbusch, R., Müller, O. A., Rjosk, H. K.: Medical therapy of hyperprolactinemia and Cushing's disease associated with pituitary adenomas. In Faglia, G., MacLeod, R. M. (Eds.): *Pituitary Microadenomas*. Academic Press, London-New York-San Francisco 1980, p. 383
74. Werder, von K., Goebel, R., Müller, O. A.: Hirsutismus. Ursachen, Diagnostik, Therapie. *Internist* 20, 75 (1979)
75. West, C. D., Dolman, L. I.: Plasma ACTH radioimmunoassays in the diagnosis of pituitary-adrenal dysfunction. In Krieger, D. T., Ganong, W. F. (Eds.): *ACTH and related peptides. structure, regulation and action*. New York Acad. Sci. 297, 205 (1977)
76. Yalow, R. S., Berson, S. A.: Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J. Clin. Invest.* 39, 1157 (1960)
77. Yalow, R. S., Berson, S. A.: Adrenocorticotrophic hormone (ACTH). Radioimmunoassay. In Berson, S. A., Yalow, R. S. (Eds.): *Methods in Investigate and Diagnostic Endocrinology*. Vol. 2 A. North-Holland Publishing Company, Amsterdam-London 1973, p. 317
78. Yalow, R. S., Glick, S. M., Roth, J., Berson, S. A.: Radioimmunoassay of human plasma ACTH. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 24, 1219 (1964)
79. Yamamoto, H., Hirata, V., Matsukura, S., Imura, H., Nakamura, M., Tanaka, A.: Studies on ectopic ACTH-producing tumors. *Acta Endocrinol. (Kbh.)* 82, 183 (1976)

Priv. Doz. Dr. O. A. Müller
 Medizinische Klinik Innenstadt
 der Universität München
 Ziemssenstraße 1
 8000 München 2