

U° 285.59

Neu

1974/3

1975.2-1

Gerontologie

# Der Bayerische Internist

748-10

**Schwerpunkte 84**

**Nebennierenrinden-Überfunktion**

**Pneumologie**

**Leberzirrhose**

**Immunologie**

**Intensiv- und Notfallmedizin**

**Gerontologie/  
Geriatric**

Heft I	Heft II	Heft III	Heft IV	Heft V	Heft VI
--------	---------	----------	---------	--------	---------

182

18

# Inhalt

Zur Einführung D. Engelhardt	Seite 4
Die Androgenüberproduktion D. Jüngst	Seite 6
Das Cushing-Syndrom D. Engelhardt	Seite 13
Pressemeldung	Seite 18
Buchbesprechung	Seite 19
Das Phäochromocytom K. Mann	Seite 20
Das Conn-Syndrom D. Engelhardt	Seite 28
Abstracta – 11. Kongreß der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern Teil I, Teil II folgt in der nächsten Ausgabe	Seite 32
Veranstaltungsvorankündigungen	Seite 46
Motiv 1. Umschlagseite: Irmtraud Stengel, München	

das klassische  
Oral-Kortikoid  
mit dem eklatant  
günstigen Preis

**Decaprednil®**  
**20 mg** ————— Tabletten

20 mg Prednisolon/Tabl.  
**hochdosiert**

20 Tabl. **17,<sup>20</sup>**  
50 Tabl. **33,<sup>40</sup>**

**maßgenau für die  
zirkadiane und  
alternierende Therapie**

**Indikationen:** Gelenk rheuma, Asthma, Allergosen, Dermatosen.

**Kontraindikationen:** Magen- und Darmgeschwüre, psychiatrische Erkrankungen, latenter Diabetes (hier wenn unbedingt nötig, dann nur unter regelmäßiger und sorgfältiger Kontrolle des Glucosstoffwechsels), schwere Osteoporose, starker Hochdruck, Schwangerschaft (hier nur wenn absolut nötig und dann nur kurzfristig und in niedriger Dosierung – möglichst nicht in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten!); Glaukom; bakterielle und Amöbeninfektionen, Mykosen; Herpes simplex, Gürtelrose, Windpocken; vor und unmittelbar nach Schutzimpfungen; Kinderlähmung mit Ausnahme der bulbärenzephalitischen Form; Lymphome nach BCG-Impfung; Hornhautschäden des Auges, chronische Niereninsuffizienz; Thrombosen, Thrombophlebitiden; Herzinsuffizienz; Myasthenia Gravis.

**Nebenwirkungen, Begleiterscheinungen:** Neben den therapeutisch erwünschten Wirkungen können in manchen Fällen die bei Kortikosteroiden bekannten Begleiterscheinungen und Nebenwirkungen auftreten. Besonders bei hoher Dosierung und/oder Langzeittherapie ist auf folgende Nebenwirkungen zu achten: Cushing-Syndrom mit „Mondgesicht“ und Stammleitsucht; Hypophysenhormon-NM-Aktivität; Hautveränderungen (Ekchymosen, Striae, Akne; Hirsutismus); Knochenveränderungen (Osteoporose; asept. Knochennekrose); Magen- und Darmgeschwüre; psychische und nervöse Veränderungen; Augenveränderungen (Glaukom, subkapsuläre Katarakt); Störungen der Wundheilung, Erhöhung der Infektanfälligkeit; Gewichtszunahme, Wachstumsstörungen bei Kindern. Störungen des Zuckerstoffwechsels (Hyperglykämie); Muskelveränderung (Myopathie); Thromboembolien; Blutdruckanstieg, Elektrolytstörungen mit Kaliumverlust, Odembildung (Wasserretention).

**Besonderer Hinweis:** Bei Infektionskrankheiten, so z. B. bei aktiver Lungentuberkulose muß die Therapie grundsätzlich durch ausreichende Dosen spezifischer Chemotherapeutika bzw. Antibiotika abgesichert werden.

**Dosierung:** individuell. Anfangsdosen zwischen 20, 40 und 60 mg pro Tag. Erhaltungsdosen 5 bis 10 mg. Die gesamte Tagesdosis am frühen Morgen vor 8 Uhr, entweder zirkadian: jeden Morgen 10 mg, oder alternierend: am Morgen jeden zweiten Tages 20 mg.

**Handelsformen/Preise:**  
20 Tabl. DM 17,20    50 Tabl. DM 33,40



**dorsch**  
DORSCH KG., 8 MÜNCHEN 70

# Die Androgenüberproduktion

PD Dr. D. Jüngst

Die Symptome einer vermehrten Androgenproduktion, seien es Nebennierenrinden- oder Gonaden-Androgene, sind naturgemäß beim weiblichen Geschlecht viel eindrücklicher als beim männlichen. Sie führen bei Frauen zum Hirsutismus oder sogar zur Virilisierung, wobei diese Begriffe zunächst näher definiert werden sollen.

Man spricht von **Virilisierung**, wenn bei einem Mädchen oder einer Frau die sekundären Geschlechtsmerkmale weitgehend männlich sind, die weiblichen sekundären Geschlechtsmerkmale fehlen oder eine Regression erkennen lassen und eine Clitorishypertrophie vorliegt. Diese Symptomentrias kommt nur bei einer hochdosierten Testosteronbehandlung oder bei einer stark erhöhten Androgenproduktion vor, wobei es sich entweder um ein adrenogenitales Syndrom oder um androgenproduzierende Tumoren handeln kann.

Unter **Hirsutismus** versteht man eine dem männlichen Behaarungstypus entsprechend verstärkte Sexual-, Körper- und Gesichtsbehaarung bei Frauen, unter Umständen begleitet von einer Akne, ohne daß aber andere androgene Symptome wie Clitorishypertrophie oder männlich tiefe Stimme vorhanden sein müssen. Als **Hypertrichose** bezeichnet man eine verstärkte Körperbehaarung ohne Betonung der Sexualbehaarung, die auch bei Kindern vor der Pubertät vorkommen kann und offenbar von den androgenen Steroiden nicht beeinflußt wird.

Die Diagnostik von Hirsutismus und Virilisierung hat sich in den letzten Jahren durch die Entwicklung spezifischer RIAs zur Messung der Androgenspiegel im Plasma deutlich verbessert. Vor der Darstellung von Krankheitsbildern mit vermehrter Androgenproduktion soll zunächst auf die Androgene im Plasma bei normalen Frauen eingegangen werden.

## Androgene im Plasma bei normalen Frauen

Testosteron (T), Androstendion (A) und Dehydroepiandrosteron (DHEA) sind die wichtigsten Androgene. T ist das biologisch stärkste dieser Gruppe, etwa 5–10 x stärker als A und etwa 20 x stärker als DHEA. T zirkuliert im Plasma in loser Assoziation an Albumin und in spezifischer Bindung an Testosteron/Östradiol-bindendes Globulin (TeBG). Nur etwa 1% des Testosterons liegt in freier und damit biologisch aktiver Form vor. A und DHEA sind nur an Albumin und nicht an spezifische Plasma-Globuline gebunden, dabei liegt der weitaus größte Teil des DHEA im Plasma in sulfatierter Form als Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S) vor. Richtwerte im Plasma bei normalen Frauen liegen für Testosteron bei 0,2 bis 0,8 ng/ml und für DHEA-S vor der Pubertät bei 0,1 bis 0,6 mcg/ml, in der geschlechtsreifen Zeit bei 0,8 bis 3,4 mcg/ml und in der Zeit nach der Menopause bei 0,1 bis 0,6 mcg/ml<sup>1)</sup>. A kann routinemäßig noch nicht gemessen werden, der Mittelwert im Plasma

bei normalen Frauen für dieses Nebennierenrindenandrogen liegt bei 1,7 ng/ml. Ähnlich wie beim Cortisol besteht eine gewisse Tagesrhythmik für DHEA-S und A, jedoch kaum für T.

Daneben variieren die Plasmakonzentrationen von A und T während des Cyclus, mit einem Anstieg am Ende der folliculären Phase. Normalerweise kommen etwa 5–20% des Testosterons im Plasma aus den Ovarien und 1–30% aus den Nebennieren. Etwa die Hälfte des Testosterons entsteht dagegen durch periphere Konversion aus Androstendion, überwiegend in der Leber, der Muskulatur und der Haut. Androstendion wird bei Frauen jeweils etwa zur Hälfte von Ovarien und Nebennieren in den Blutkreislauf abgegeben. Nur ein geringer Anteil von etwa 6–7% entsteht durch Konversion aus DHEA. DHEA und DHEA-S werden zu etwa 80–90% von der NNR sezerniert.

## Ovarielle Androgenmehrsekretion

**Polycystische Ovarien** gehen charakteristischer Weise mit einer deutlich erhöhten ovariellen Sekretion von A und T einher, wie durch selektive Blutabnahmen aus den Ovarialvenen gezeigt werden konnte. Daneben gibt es auch einzelne Berichte über einen Anstieg von DHEA-S in den Ovarialvenen. Das Krankheitsbild der polycystischen Ovarien umfaßt eine heterogene Gruppe von Patienten mit normaler Periode und leichtem Hirsutismus bis hin zur kompletten Amenorrhoe und deutlichen Zeichen der Virilisierung.

**Goldzieher** und **Axelrod** fanden bei der Auswertung von über 1000 Patienten mit polycystischen Ovarien in 69% einen Hirsutismus, bei 74% eine Infertilität, bei 51% eine Amenorrhoe, bei 41% eine Adipositas und nur bei 12% eine normale Periode. Häufig erhöht findet man bei diesen Patienten das LH im Plasma bei gleichzeitiger Erniedrigung des FSH (Richtwerte für normale Frauen in der Follikelphase: FSH: 1,5 – 8,5 mIU/ml; LH: 2–15 mIU/ml). Selbst bei normalen LH-Spiegeln im Plasma ist das Verhältnis LH/FSH in der Regel deutlich erhöht (> 2). Die Androgenmehrsekretion bei polycystischen Ovarien scheint LH abhängig zu sein, da sich die erhöhten Androgene durch orale Kontrazeptiva mit Suppression des LH häufig senken lassen. Polycystische Ovarien sind sicher die häufigste Erkrankung bei familiärem Hirsutismus und wahrscheinlich auch die häufigste Ursache aller Fälle von Hirsutismus überhaupt. Obwohl die genaue Incidenz dieser Krankheit unbekannt ist, wird sie bis auf etwa 3% geschätzt. Die Androgenmehrsekretion bei polycystischen Ovarien kann durch orale Kontrazeptiva (z.B. Norethisteron 2 mg und Mestranol 0,1 mg, Ortho-Novum 2 mg<sup>®</sup>) behandelt werden. Dabei kann häufig erst nach einer Behandlung von 3 Wochen ein deutliches Absinken der Androgene im Plasma beobachtet werden. Die Auswirkungen dieser Behandlung auf den Hirsutismus treten erst nach 1/2 bis 1 Jahr auf, die Therapieresultate sind jedoch insbesondere bei schwererem Hirsutismus enttäuschend. Es ist daher wichtig mit einer Suppressionsbehandlung so früh wie möglich zu beginnen, um der Entwicklung eines deutlichen Hirsutismus vorzubeugen. Der Hilus des Ovars enthält Zellen, die morphologisch den Leydigzellen im Hoden ähneln. Eine Hyperplasie

1) Die Hormonbestimmungen erfolgten im Institut für Klinische Chemie des Klinikum Großhadern (Direktor Prof. Dr. M. Knedel), Bereich Endokrinologie (Prof. Dr. W. Vogt).

dieser Zellen führt zu einer Mehrproduktion von Testosteron und kann mit schweren Virilisierungserscheinungen einhergehen (Abb. 1). Die selektive Blutabnahme aus den Ovarialvenen (Abb. 2) konnte bei einer Patientin eine excessive gesteigerte Produktion von A und T aus den Ovarien bds. belegen. Histologisch bestand das Bild der bds. Hiluszellhyperplasie.

erkannt werden können. Zur Lokalisation ist daher unbedingt die selektive Blutabnahme aus den Ovarialvenen mit nachfolgender Bestimmung von T und A erforderlich.



Abb. 1): Gesichtsauschnitt einer 52jährigen Frau mit deutlichem Hirsutismus.

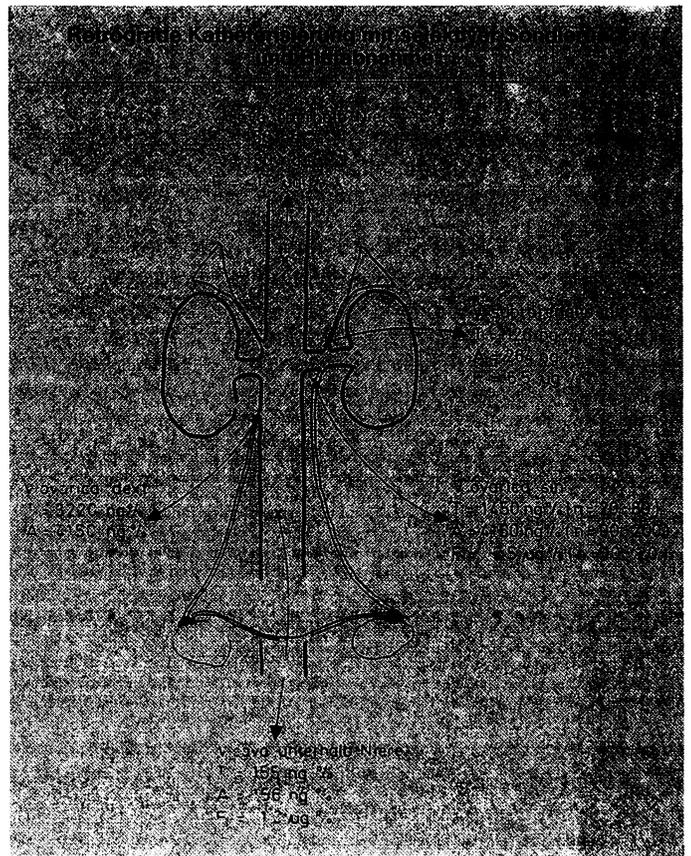


Abb. 2): Retrograde Katheterisierung mit selektiver Sondierung und Blutabnahme (T = Testosteron, A = Androstendion, F = Cortisol) bei einer Patientin mit Hiluscellhyperplasie beider Ovarien. (Die Bestimmungen von T, A und F wurden von Herrn Professor Dr. G. Knorr, Kinderklinik der Universität (ehem. Direktor Prof. Dr. Betke) durchgeführt).

## Adrenale Androgenmehrproduktion

Bei androgenproduzierenden Ovarialtumoren kann es sich um Arrhenoblastome, Hiluszelltumoren, Krukenberg- und Lipoidzelltumoren handeln. Sie sind außerordentlich selten und machen nur etwa 1–2% aller Ovarialtumoren aus. Diese Tumoren sind durch eine stark erhöhte Produktion von T und A gekennzeichnet, wobei die T-Werte im Plasma zwischen 3–10 ng/ml und die A-Werte über 50 ng/ml liegen können. Dabei können die Tumoren so klein sein, daß sie laparoskopisch nicht

Krankheitsbilder, die mit einer vermehrten Androgenproduktion der Nebenniere einhergehen, werden unabhängig von ihrer Ätiologie als adrenogenitale Syndrome bezeichnet. Aus pathogenetischen und therapeutischen Gründen unterscheidet man 3 Hauptformen. 1. das hereditäre adrenogenitale Syndrom bei kongenitaler Nebennierenrindenhypertrophie, 2. das adrenogenitale Syndrom bei erworbener Nebennierenrindenhypertrophie, 3. das adrenogenitale Syndrom als Folge eines Nebennierenrindentumors. Bei der kongenitalen Hypertrophie der Nebennierenrinden liegen Enzymdefekte (21- und 11-Hydroxylase) zugrunde, die zu einer primären Störung der Cortisolsynthese führen. Dies hat eine chronische ACTH-Überpro-

duktion mit entsprechend vermehrter Androgenbildung in den Nebennieren zur Folge. Die Häufigkeit liegt in der Schweiz etwa bei 1:5000, wobei das männliche und das weibliche Geschlecht etwa gleich häufig betroffen sind. Die verschiedenen Enzymdefekte sind genetisch voneinander unabhängig und werden alle autosomal recessiv vererbt. Weitaus am häufigsten ist der 21-Hydroxylasedefekt, der mit einer charakteristischen Erhöhung des 17- $\alpha$ -Hydroxyprogesterons im Plasma einhergeht. In den meisten Fällen von kongenitaler Hyperplasie der NNR ist der Enzymdefekt nicht vollständig, so daß dank der verstärkten ACTH-Stimulation noch genügend Cortisol produziert wird. Unter Streß oder bei zusätzlicher Stimulation durch exogenes ACTH kann aber die Cortisolproduktion nicht mehr weiter gesteigert werden, während die Androgenproduktion weiter zunimmt. Als Folge der chronischen ACTH-Wirkung kommt es zu einer diffusen Rindenhyperplasie, die zunächst diffus, später aber dann unregelmäßig knotig wird. Nicht nur das ortsständige, sondern auch ektopes Nebennierenrindengewebe hyperplasiert, das sich beim Mann durch knotige Hyperplasien im Bereich des Hodens und Nebenhodens bemerkbar machen kann. In der Regel sind die Hoden jedoch verkleinert und zeigen eine Reifung des Keimepithels nur bis zu den Spermatozyten I. Eine Normalisierung der Spermio-genese ist unter Glukocorticoidtherapie möglich. Bei Mädchen sind die Ovarien meist noch normal strukturiert, die Pubertätsreifung bleibt jedoch bei den ausgeprägten Fällen aus. Entscheidend für die Fertilität ist auch hier die frühzeitig einsetzende dauernde Steroidbehandlung. Auf Einzelheiten der Klinik, Diagnostik und Therapie der kongenitalen adrenogenitalen Syndrome soll hier jedoch nicht eingegangen werden.

Aus interner Sicht von größerer Bedeutung sind die erworbenen adrenogenitalen Syndrome beim Erwachsenen. Dieses Syndrom beruht auf einer erworbenen Hyperplasie der NNR oder auf einem NNR-Tumor und kommt vorwiegend bei Frauen vor. Klinisch steht ein Hirsutismus oder seltener eine Virilisierung im Vordergrund, im Gegensatz zur kongenitalen NNR-Hyperplasie ist aber das weibliche Genitale mit Ausnahme einer Clitorishypertrophie normal entwickelt. Der Körperbau ist weiblich und die Mammaentwicklung normal. Pubes-, Körper- und Gesichtsbehaarung sind vom männlichen Typ. Erst mit zunehmender Virilisierung stellt sich eine sekundäre Amenorrhoe ein, ovulatorische Zyklen und Fertilität können aber auch erhalten bleiben. Bei einem Teil der Fälle mit erworbener Hyperplasie der Nebennierenrinde handelt es sich offenbar um eine leichte Form des kongenitalen 21-Hydroxylase-Defektes. Hier finden sich dann leicht erhöhte Werte für das 17- $\alpha$ -Hydroxyprogesteron und insbesondere ein überschießender Anstieg nach intravenöser ACTH-Gabe. Auch ein Cushing-Syndrom kann mit einer vermehrten Androgenproduktion in den Nebennierenrinden einhergehen und sollte daher bei adipösen Frauen mit Hirsutismus immer ausgeschlossen werden.

Laborchemisch charakteristisch ist eine Erhöhung des DHEAS im Plasma sowohl bei der erworbenen NNR-Hyperplasie als auch beim Tumor. Werte über 8  $\mu\text{g/ml}$  für DHEA-S müssen als dringend tumorverdächtig angesehen werden. Auch

die Testosteronkonzentration kann im Plasma erhöht sein. Eine Untersuchung dieser Formen ermöglicht die Suppression der NNR-Androgene durch 2 mg Dexamethason tägl. über 3 Tage. Eine fehlende Normalisierung des DHEA-S spricht für eine autonome Hormonproduktion und damit eindeutig für einen NNR-Tumor. Ähnlich wie bei den Ovarialtumoren ist dann immer die Seitenlokalisation durch eine abdominelle Computertomographie erforderlich. In unklaren Fällen, bei kleinen Tumoren, kann zusätzlich noch die Bestimmung von DHEA-S in den Nebennierenvenen notwendig sein.

In (Abb. 3) ist eine Patientin mit schwerer Virilisierung dargestellt. Die Hormondiagnostik ergab eine excessive Erhöhung des DHEA-S im Plasma über 8  $\mu\text{g/ml}$  und damit den dringenden Verdacht auf einen NNR-Tumor, da durch Hemmung mit je 2 mg Dexamethason über 3 Tage kein Abfall des DHEA-S im Plasma erreicht werden konnte. Die Computer-Tomographie

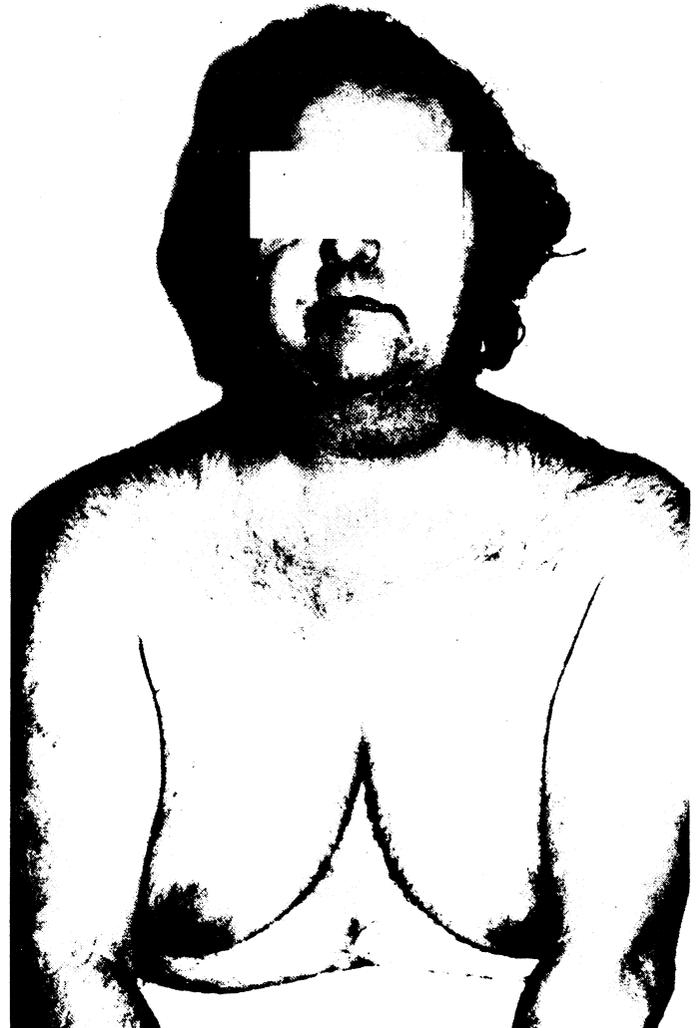
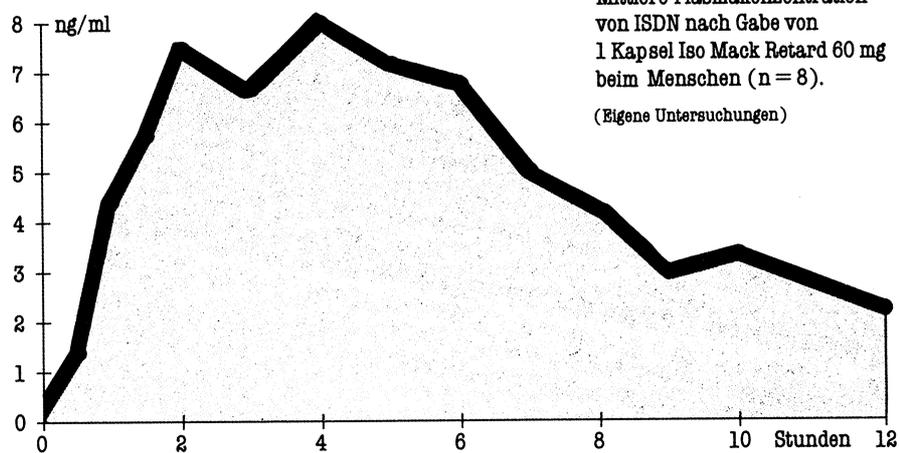


Abb. 3): Ausgeprägter Hirsutismus bei einer 56jährigen Patientin mit einem androgenproduzierendem NNR-Karzinom.

# Nitrat- Therapie aktuell

Iso Mack Retard 60 mg:

- Gute Compliance für Patienten mit hohem Nitratbedarf
- Hohe Wirkspiegel über lange Zeit durch spezielle Retard-Galenik



Iso Mack Retard 60 mg  
Zusammensetzung: 60 mg Iso-  
sorbid dinitrat, 100 mg Lactose,  
schwefelhaltige Glycerolester,  
Eventuell auftretendes Nebenwirkungssymptom  
Dosisanpassung: Die Dosis sollte  
Einnahmefrequenz möglich. Darmträgheit

# Iso Mack Retard 60 mg

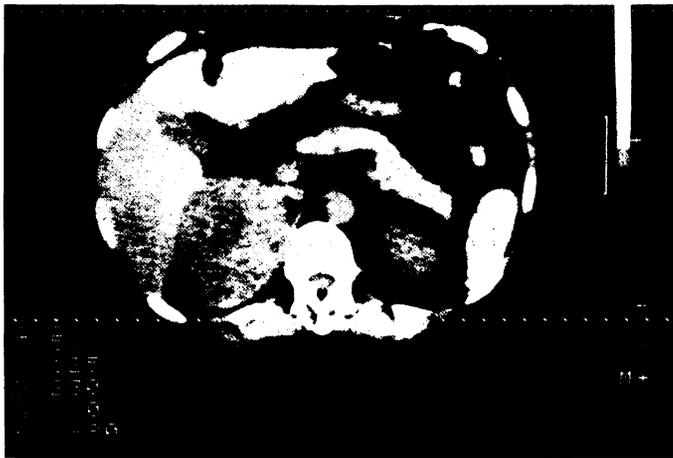


Abb. 4): Große Raumforderung im Bereich der rechten Nebenniere in der abdominalen Computertomographie bei einem NNR-Karzinom..

des Abdomens (Abb. 4) ergab eine große Raumforderung im Bereich der rechten Nebenniere. Bei der präoperativen Angiographie war dieser Tumor gefäßarm (Abb. 5), die Cavographie zeigte einen Kontrastmittelddefekt in der Höhe der Einmündung der Nebennierenvenen (Abb. 6)<sup>1)</sup>. Dieser Befund ließ bereits an ein Nebennierenkarzinom als Ursache der Raumforderung denken, das sich dann auch intraoperativ bestätigte. Postoperativ kam es zu einer vollständigen Normalisierung der erhöhten Androgenkonzentration im Plasma.

## Der idiopathische Hirsutismus

Früher wurden weitaus die meisten Fälle von Hirsutismus als idiopathisch angesehen. Arbeiten von *Kirschner* wiesen jedoch auf eine erhöhte Testosteronproduktion in über 90% dieser Patientengruppe hin, das vorwiegend ovarieller Genese ist. Hemmteste mit Corticoiden oder Antikonzeptiva zeigen dabei lediglich die LH oder ACTH-Abhängigkeit der Androgenproduktion, ermöglichen jedoch keine Unterscheidung zwischen Ovar oder NNR als Herkunftsort.

So geht aus neueren Untersuchungen eindeutig hervor, daß Testosteron und in noch größerem Maß Androstendion bei hirsuten Frauen zum größten Teil aus dem Ovar und nicht aus den Nebennieren stammt, auch bei eindeutiger Hemmung durch Dexamethason. Sicher gibt es eine große Zahl von Patienten mit idiopathischem Hirsutismus, bei denen frühe Formen des polycystischen Ovarsyndroms vorliegen. In den Fällen von Hirsutismus ohne nachweisbare Androgenmehrproduktion kann eine erhöhte Empfindlichkeit der Endorgane oder eine verminderte spezifische Proteinbindung der Androgene im Plasma vorliegen.

1) Die Computertomographie, Angiographie und Cavographie wurden in der Radiologischen Klinik des Klinikums Großhadern (Direktor Prof. Dr. J. Lissner) durchgeführt.

## Zur Diagnostik des Hirsutismus

Im Vordergrund stehen zunächst laborchemische Untersuchungen. Die frühere Basisuntersuchung war die Bestimmung der Ausscheidung der 17-Ketosteroide im 24-Stundenurin. Häufig ist diese jedoch trotz erhöhter Androgenwerte im Plasma normal, so daß nicht alle Zustände von Androgenmehrproduktion erfaßt werden können. Die Bestimmung der 17-Ketosteroide im Urin sollte daher heute nicht mehr angewandt werden. Zur Erfassung der adrenalen Androgenmehrsekretion ist die Bestimmung des DHEA-S geeignet. Die obere Normgrenze liegt etwa bei  $3,4 \mu\text{g/ml}$ , Werte über  $9 \mu\text{g/ml}$  müssen als sehr verdächtig für einen NNR-Tumor gelten. Die ovarielle Androgenmehrsekretion wird am besten durch die Testosteronbestimmung im Plasma erfaßt, wobei Werte über  $0,8 \mu\text{g/ml}$  als erhöht gelten, Werte über  $3,0 \text{ ng/ml}$  müssen als dringend tumorverdächtig eingestuft werden. Liegen diese beiden Werte bei Patientinnen mit Hirsutismus im Normbereich, erübrigen sich in der Regel weitere diagnostische Maßnahmen. Sind DHEA-S und Testosteron im Plasma erhöht oder DHEA-S alleine, sollte ein Dexamethasonhemmtest mit  $4 \times 0,5 \text{ mg tgl.}$  über 3 Tage durchgeführt werden, mit anschließender Bestimmung von DHEA-S und Testosteron im Plasma am 4. Tag. Eine Hemmung in den Normbereichen zeigt eine ACTH-abhängige Androgenmehrsekretion an ohne eine genaue Auskunft über deren Herkunft zuzulassen. Eine weitere Diagnostik ist entbehrlich, da eine autonome Androgenmehrproduktion ausgeschlossen ist. Gelingt die Senkung der Androgene nicht unter Dexamethason, muß ein NNR-Tumor oder ein Ovarialtumor in Betracht gezogen werden. Jetzt ist eine abdominelle Computertomographie zusätzlich zur gynäkologischen Diagnostik erforderlich. Falls keine eindeutige Seitenlokalisation gelingt, muß eine selektive Blutentnahme aus den Ovarialvenen und den Nebennierenvenen mit Bestimmung von DHEA-S, Testosteron und Androstendion erfolgen. Bei isoliert erhöhtem Testosteron im Plasma liegt die Ursache der Androgenmehrproduktion wahrscheinlich im Ovar. Dann sollte ein LRF-Test vorgenommen werden, wobei ein erhöhter LH/FSH-Quotient und eine überschießende LH-Stimulation auf ein zugrundeliegendes polycystisches Ovarsyndrom hindeutet. Zusätzlich ist ein LH-Suppressionstest wünschenswert, wobei orale Kontrazeptiva über 3 Wochen verabreicht werden. Bei fehlender Normalisierung der Testosteronwerte im Plasma muß ein Ovarialtumor in Betracht gezogen werden, im anderen Fall besteht eine LH-abhängige Androgenmehrproduktion. Die Diagnostik des Hirsutismus zielt zunächst auf die Erkennung erhöhter und wenn nachgewiesen autonomer Androgenproduktionszustände ab. Von größter therapeutischer Relevanz ist dabei die Diagnostik von NNR- und Ovarialtumoren. Der Nachweis der ACTH- oder LH-Abhängigkeit der Androgenmehrproduktion kann das weitere therapeutische Vorgehen beeinflussen.

## Therapie des Hirsutismus

Bei ausgeschlossenen Ovarial- oder Nebennierentumoren kann eine konservative Behandlung des Hirsutismus versucht werden. Die Corticoide (Dexamethason  $0,5 \text{ mg abds.}$  und  $0,25 \text{ mg morgens}$ ) haben, was den Hirsutismus betrifft, im all-



Abb. 5): Präoperative Angiographie des rechtsseitigen Nebennierenkarzinoms mit Darstellung eines gefäßarmen Tumors.

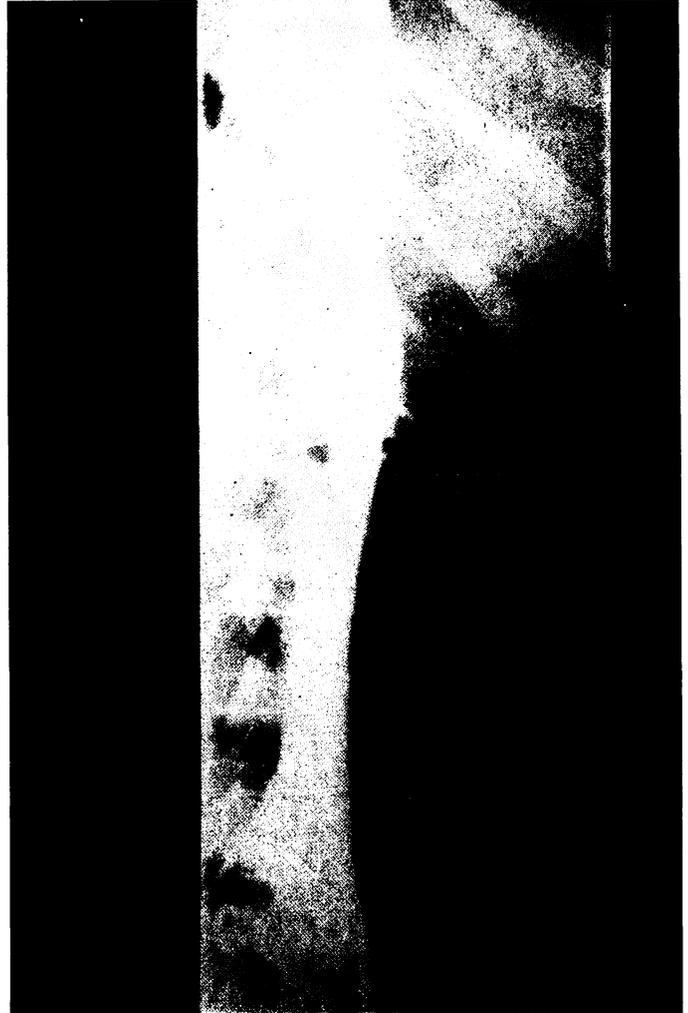


Abb. 6): Präoperative Cavographie des rechtsseitigen NNR-Karzinoms mit Darstellung einer Aussparung in Höhe der Einmündungsstelle der Nebennierenvene, die einem Tumorzapfen entspricht.

gemeinen enttäuscht. Erfolge werden in nur 10–30% der Fälle nach einer Behandlung von über einem Jahr erreicht. Hingegen gelingt es bei gleichzeitig bestehender Fertilitätsstörung ovulatorische Zyklen in etwa 50% wieder herzustellen. Die Behandlung der Androgenmehrproduktion mit Steroiden zielt also weniger auf das Symptom Hirsutismus, sondern auf die Wiederherstellung der Fertilität. Entsprechend kommt sie praktisch nur bei Frauen mit Kinderwunsch in Betracht. Ovulationshemmer, z.B. Norethisteron 2 mg und Mestranol 0,1 mg oder 10 mg Medroxyprogesteron und 0,05 mg Äthinylöstradiol an 21 von 28 Tagen, sollen in 50% wirksam sein. Auch hier sind die Erfolge jedoch eher enttäuschend. Die Unsicherheit des Erfolges und die Nebenwirkungen auch der niedrig dosierten Steroide rechtfertigen diese Art von Therapie heute im allgemeinen nicht mehr, mit Ausnahme der Corticoide bei anovulatorischen hirsuten Frauen mit Kinderwunsch. Das Cypro-

teronacetat ist neben der Hemmwirkung auf die Androgenrezeptoren ein sehr starkes Gestagen, das die LH-Produktion hemmt. Zur Behandlung des Hirsutismus wurde es zunächst nicht zugelassen, da bei unbemerkter Schwangerschaft der Frau ein männlicher Fetus in seiner männlichen Gestaltbildung gestört wird und als testikulär feminisierter Knabe zur Welt kommt. Cyproteronacetat in Kombination mit Äthinylöstradiol bildet einen starken Ovulationshemmer, der eine Schwangerschaft verhindert, die Testosteronbildung hemmt und gleichzeitig und vor allem in der Peripherie die Testosteronwirkung blockiert. Da das Cyproteronacetat lange nachwirkt, muß, um Abbruchblutungen zu erreichen, die sogenannte umgekehrte Sequenztherapie angewandt werden: 100 mg Cyproteronacetat werden vom 5. – 14. Cyklustag gegeben, 50 µg Äthinylöstradiol vom 5. – 21. Tag; 3–6 Tage später erfolgt jeweils eine Entzugsblutung.

Diese Behandlung wurde zuerst von *Hammerstein* empfohlen und hatte Erfolge in bis zu 75%. An Nebenwirkungen werden Übelkeit, Gewichtszunahme, Müdigkeit, Mastodynie, Depressionen und insbesondere Libidoverlust angegeben. Sicher ist es damit möglich, Patientinnen, die unter ihrem Hirsutismus schwer leiden, wirksam zu helfen. Man erkaufte dies jedoch durch temporäre Sterilität und zum Teil deutliche Nebenwirkungen. Man wird daher diese Therapie auf sorgfältig ausgewählte Patientinnen beschränken. Die am häufigsten angewandte Alternative bleibt die kosmetische Entfernung der unerwünschten Haare. Sehr erfolgreich ist die Elektrokoagulation mit Diathermie, die allerdings außerordentliche Geduld erfordert, da jeder Haarfollikel einzeln behandelt werden muß. Am einfachsten ist immer noch die Rasur, wobei die weit verbreitete Meinung, daß die Rasur den Haarwuchs fördere und die Konsistenz der Haare verändere, nicht bewiesen ist.

#### Literatur:

1. Goldzieher, J. W., Axelrod, L. R.: *Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. Fertil. Steril.* 14: 631, 1963.
2. Hammerstein, J., Cupceancu, B.: *Behandlung des Hirsutismus mit Cyproteronacetat. Dtsch. Med. Wschr.* 94: 829, 1969.
3. Kirschner, M. A., Bardin, C. W.: *Androgen production and metabolism in normal and virilized women. Metabolism* 21: 667, 1972.
4. Hammerstein, J., Meckies, J., Leo-Rossberg, I., Moltz, L., Zielske, F.: *Use of cyproterone acetate (CPA) in the treatment of acne, hirsutism and virilism. J. Ster Biochem.* 6: 827, 1975.
5. Givens, J. R.: *Hirsutism and hyperandrogenism. Adv. Intern. Med.* 21: 221, 1976.
6. Prader, A., Zachmann, M.: *Das adrenogenitale Syndrom. Aus: A. Labhart: Klinik der inn. Sekretion. Springer Verl., S. 363, 1978.*
7. Kaiser, E.: *Antiandrogene Behandlung bei Akne, Haarausfall und Hirsutismus. Münch. Med. Wschr.* 122: 975, 1980.
8. Maroulis, G. B.: *Evaluation of hirsutism and hyperandrogenemia. Fertil. Steril.* 36: 273, 1981.
9. Rigaud, C., Couzinet, B., Schaison, G.: *Treatment of hyperandrogenic states in women. Hormone Res.* 18: 135, 1983.
10. Touriaire, J., Pugeat, M.: *Strategic approach of hyperandrogenism in women. Hormone Res.* 18: 125, 1983.

Verfasseranschrift: PD Dr. D. Jüngst, Med. Klinik II der Universität Klinikum Großhadern, Marchioninstr. 15, 8000 München 70

Der private  Immobilienmarkt

**führt Käufer und Verkäufer direkt zusammen.**

Für Ihren Kauf »von Privat« erhalten Sie von uns die Objekte angeboten, die Ihren persönlichen Wünschen und Erfordernissen entsprechen; ausgewählt aus einem umfangreichen, bundesweiten, ständig aktualisierten Immobilienbestand von Wohn-, Gewerbe- und Anlageobjekten (s. Artikel im CAPITAL 11/83).

Grundstücksangebote aus dem ganzen Bundesgebiet.

ICV GmbH, Ginsterweg 8, 8012 Ottobrunn, Tel. 089/6096102 btx \* 79051 #

Ich bitte um Information über	<input type="checkbox"/> Kauf	<input type="checkbox"/> Verkauf
<input type="checkbox"/> Wohnobj.	<input type="checkbox"/> Anlageobj.	<input type="checkbox"/> Grundstücke <input type="checkbox"/> Gewerbeobj.
Name _____		
Straße _____		
PLZ/Ort _____		
		Telefon _____