

B. Manfras | S. Diederich  
W.A. Mann | C. Land  
C. Keck (Hrsg.)

# Praxis- handbuch Endokrinologie



Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft

B. Manfras | S. Diederich | W.A. Mann  
C. Land | C. Keck (Hrsg.)

## **Praxishandbuch Endokrinologie**



Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft



B. Manfras | S. Diederich | W.A. Mann  
C. Land | C. Keck (Hrsg.)

# Praxishandbuch Endokrinologie

mit Beiträgen von

A. Barthel | G. Benker | A. Böhme | A. Braner | N. Brenner | C. Bullmann  
S. Diederich | I. Dornauf | S. Gaissmaier | B. Gerbert | K. Golombeck-Banse  
M.A. Graf | O.E. Janßen | K. Jungheim | C. Keck | D. Kunze | C. Land  
K.-P. Liesenkötter | S. Lojewski | B. Manfras | W.A. Mann | M. Morlot  
M. Motamedi | C.-J. Partsch | M.M. Ritter | S.E. Segerer | M. Shahin  
H. Siggelkow | N. Stahnke | B. Stamm | K.-H. Usadel | K. von Werder  
R.P. Willig | A. Wüsthof



Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft

## Die Herausgeber

**PD Dr. med. Burkhard Manfras, MBA**  
MVZ endokrinologikum Ulm  
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen und  
Infektiologie  
Keltergasse 1  
89073 Ulm

**Prof. Dr. med. Sven Diederich**  
endokrinologikum Berlin am Gendarmenmarkt  
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen,  
internistische, gynäkologische und Kinder-Endokrinologie,  
Rheumatologie  
Friedrichstr. 76 (Q 207)  
10117 Berlin

**PD Dr. med. W. Alexander Mann**  
endokrinologikum Frankfurt am Main  
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen  
Rheumatologie, Osteologie und gynäkologische Endokrinologie  
Streseemannallee 1/3  
60596 Frankfurt

**PD Dr. med. Christof Land**  
MVZ endokrinologikum München  
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen  
Promenadeplatz 12  
80333 München

**Prof. Dr. med. Christoph Keck**  
endokrinologikum Hamburg  
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen,  
Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie  
Lornsenstraße 4-6  
22767 Hamburg

MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG  
Unterbaumstr. 4  
10117 Berlin  
www.mwv-berlin.de

ISBN 978-3-95466-379-8 (eBook: PDF)

### Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Informationen sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Berlin, 2015

Dieses Werk ist einschließlich aller seiner Teile urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Die Verfasser haben große Mühe darauf verwandt, die fachlichen Inhalte auf den Stand der Wissenschaft bei Drucklegung zu bringen. Dennoch sind Irrtümer oder Druckfehler nie auszuschließen. Daher kann der Verlag für Angaben zum diagnostischen oder therapeutischen Vorgehen (zum Beispiel Dosierungsanweisungen oder Applikationsformen) keine Gewähr übernehmen. Derartige Angaben müssen vom Leser im Einzelfall anhand der Produktinformation der jeweiligen Hersteller und anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Eventuelle Errata zum Download finden Sie jederzeit aktuell auf der Verlags-Website.

Produkt-/Projektmanagement: Susann Weber, Berlin  
Lektorat: Monika Laut-Zimmermann, Berlin  
Layout, Satz, Herstellung: eScriptum GmbH & Co KG – Publishing Services, Berlin

Zuschriften und Kritik an:

MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG, Unterbaumstr. 4, 10117 Berlin, [lektorat@mwv-berlin.de](mailto:lektorat@mwv-berlin.de)

## Vorwort

Die Endokrinologie gehört zu den zentralen Disziplinen der Medizin. Die Anzahl der Menschen mit Hormon- oder Stoffwechselerkrankungen ist hoch. Das breite Spektrum endokriner Störungen umfasst „Volkskrankheiten“ wie Diabetes und Schilddrüsenerkrankungen sowie die pädiatrische und gynäkologische Endokrinologie, einschließlich der Thematik des „unerfüllten Kinderwunsches“. In endokrinologischen Zentren werden darüber hinaus eher seltene Entitäten diagnostiziert und behandelt – oftmals ist hierzu ein interdisziplinäres Vorgehen erforderlich. Der Nachweis oder Ausschluss endokriner Störungen erfordert einen zielorientierten diagnostischen Ansatz mit differenzierter Anamnese, körperlicher Untersuchung und Labordiagnostik.

Das Praxishandbuch Endokrinologie vermittelt – anders als klassische Lehrbücher – einen symptomorientierten Zugang zu diagnostischen Pfaden und therapeutischen Entscheidungen unter Anwendung zahlreicher Algorithmen und Tabellen.

Alle Autoren haben ihre Beiträge vor dem Hintergrund einer jahrzehntelangen klinischen Tätigkeit und des aktuellen Wissensstandes verfasst und mit wertvollen Praxistipps versehen. Den Autoren sei für ihr unermüdliches Engagement gedankt.

Unser besonderer Dank gilt Frau Frauke Budig für die Planung und Koordination sowie die Lektoratsarbeit.

Wir hoffen, nicht nur dem endokrinologisch versierten Experten, sondern besonders dem in endokrinologischen Fragestellungen weniger erfahrenen Arzt mit diesem Buch eine Orientierungshilfe in der täglichen Praxis zu geben.

*Burkhard Manfras  
Sven Diederich  
W. Alexander Mann  
Christof Land  
Christoph Keck*

## Die Autoren

**Prof. Dr. med. Andreas Barthel**

MVZ endokrinologikum Ruhr  
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen  
Alter Markt 4  
44866 Bochum

**Prof. Dr. med. Georg Benker**

MVZ endokrinologikum Ruhr  
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen  
Alter Markt 4  
44866 Bochum

**PD Dr. med. Angelika Böhme**

onkologikum Frankfurt am Museumsufer  
Schaubstr. 16  
60596 Frankfurt

**Dr. med. Axel Braner**

endokrinologikum Frankfurt am Main  
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen  
Rheumatologie, Osteologie und gynäkologische  
Endokrinologie  
Stresemannallee 3  
60596 Frankfurt

**Dr. med. Niki Brenner**

endokrinologikum Berlin am Gendarmenmarkt  
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen,  
internistische, gynäkologische und Kinder-Endokrinologie,  
Rheumatologie  
Friedrichstr. 76 (Q 207)  
10117 Berlin

**Dr. med. Catharina Bullmann**

amedes MVZ Hamburg – Facharztzentrum  
Mönckebergstr. 10  
20095 Hamburg

**Prof. Dr. med. Sven Diederich**

endokrinologikum Berlin am Gendarmenmarkt  
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen,  
internistische, gynäkologische und Kinder-Endokrinologie,  
Rheumatologie  
Friedrichstr. 76 (Q 207)  
10117 Berlin

**Dr. med. Imke Dornauf**

endokrinologikum Frankfurt am Main  
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen  
Rheumatologie, Osteologie und gynäkologische  
Endokrinologie  
Stresemannallee 1/3  
60596 Frankfurt

**Dr. med. Sibylle Gaismaier**

MVZ endokrinologikum München  
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen  
Promenadeplatz 12  
80333 München

**Dr. med. Birgit Gerbert**

MVZ endokrinologikum Dresden  
Prager Straße 2a  
01069 Dresden

**Dr. med. Kirstin Golombeck-Banse**

endokrinologikum Hannover am Raschplatz  
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen  
Rundestraße 10  
30161 Hannover

**PD Dr. med. Michael A. Graf**

endokrinologikum Hamburg  
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen,  
Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie  
Lornsenstraße 4–6  
22767 Hamburg

**PD Dr. med. Onno E. Janßen**

MVZ endokrinologikum Hamburg  
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen,  
Reproduktionsmedizin und pränatale Medizin  
Lornsenstr. 4–6  
22767 Hamburg

**Dr. med. Kerstin Jungheim**

endokrinologikum Frankfurt am Main  
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen  
Rheumatologie, Osteologie und gynäkologische  
Endokrinologie  
Stresemannallee 1/3  
60596 Frankfurt

**Prof. Dr. med. Christoph Keck**

endokrinologikum Hamburg  
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen,  
Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie  
Lornsenstraße 4–6  
22767 Hamburg

**Prof. Dr. med. Detlef Kunze**

Kinderendokrinologische Praxis  
Kratzerstr. 22  
80638 München

**PD Dr. med. Christof Land**

MVZ endokrinologikum München  
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen  
Promenadeplatz 12  
80333 München

**Dr. med. Klaus-Peter Liesenkötter**

endokrinologikum Berlin am Gendarmenmarkt  
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen  
Friedrichstraße 76 (Q 207)  
10117 Berlin

**Dr. med. Stefanie Lojewski**

endokrinologikum Frankfurt am Main  
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen  
Rheumatologie, Osteologie und gynäkologische  
Endokrinologie  
Stresemannallee 1/3  
60596 Frankfurt

**PD Dr. med. Burkhard Manfras, MBA**

MVZ endokrinologikum Ulm  
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen und  
Infektiologie  
Keltergasse 1  
89073 Ulm

**PD Dr. med. W. Alexander Mann**

endokrinologikum Frankfurt am Main  
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen  
Rheumatologie, Osteologie und gynäkologische  
Endokrinologie  
Stresemannallee 1/3  
60596 Frankfurt

**Dr. med. Michel Morlot**

endokrinologikum Hannover am Raschplatz  
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen  
Rundestraße 10  
30161 Hannover

**Dr. med. Mandana Motamedi**

Kinderwunschzentrum Altonaer Straße  
im Gynaecologicum Hamburg  
Medizinisches Versorgungszentrum GbR  
Altonaer Straße 59  
20357 Hamburg

**Prof. Dr. med. Carl-Joachim Partsch**

endokrinologikum Hamburg  
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen,  
Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie  
Lornsenstraße 4–6  
22767 Hamburg

**Prof. Dr. med. Dipl.-Biochem. Michael M. Ritter**

HELIOS Klinikum Berlin-Buch  
Diabetologie und Endokrinologie  
Schwanebecker Chaussee 50  
13125 Berlin

**PD Dr. med. Sabine Elisabeth Segerer**

endokrinologikum Hamburg  
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen,  
Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie  
Lornsenstraße 4–6  
22767 Hamburg

**Dr. med. Manal Shahin**

endokrinologikum Frankfurt am Main  
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen  
Rheumatologie, Osteologie und gynäkologische  
Endokrinologie  
Stresemannallee 1/3  
60596 Frankfurt

**Prof. Dr. med. Heide Siggelkow**

MVZ endokrinologikum Göttingen  
Zentrum für Hormon und Stoffwechselerkrankungen,  
Nuklearmedizin und Humangenetik  
Ambulantes Osteologisches Schwerpunktzentrum DVO  
Osteologisches Studienzentrum DVO  
Von-Siebold-Str. 3  
37075 Göttingen  
und  
Universitätsmedizin Göttingen  
Osteologisches Universitätsforschungszentrum DVO für den  
Bereich Experimentelle Osteologie  
Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie  
Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie  
Robert-Koch-Str. 40  
37075 Göttingen

**Prof. Dr. med. Nikolaus Stahnke**

MVZ endokrinologikum Hamburg  
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen,  
Reproduktionsmedizin und pränatale Medizin  
Lornsenstraße 4–6  
22767 Hamburg

**Dr. med. Bettina Stamm**

endokrinologikum Saarbrücken  
Europaallee 15  
66113 Saarbrücken

**Prof. Dr. med. Klaus-Henning Usadel**  
endokrinologikum Frankfurt am Main  
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen  
Rheumatologie, Osteologie und gynäkologische  
Endokrinologie  
Stresemannallee 1  
60596 Frankfurt

**Prof. Dr. med. Klaus von Werder, FRCP**  
Birkensteinstr. 81  
83730 Fischbachau

**Prof. Dr. med. Rolf Peter Willig**  
Süderfeldstr. 46 A  
22529 Hamburg

**Dr. med. Achim Wüsthof**  
endokrinologikum Hamburg  
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen,  
Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie  
Lornsenstraße 4–6  
22767 Hamburg

# Inhalt

<b>I Hypophyse</b>	<b>1</b>
1 Hyperprolaktinämie <i>Klaus von Werder</i>	3
2 Akromegalie <i>Birgit Gerbert</i>	9
3 Diagnostik und Therapie des Cushing-Syndroms <i>Niki Brenner und Sven Diederich</i>	15
4 Hypophysäre Tumoren bei Kindern/Jugendlichen <i>Nikolaus Stahnke</i>	29
5 Diabetes insipidus <i>Catharina Bullmann und Sven Diederich</i>	35
6 Hyponatriämie <i>Catharina Bullmann und Sven Diederich</i>	43
<b>II Wachstum und Entwicklung</b>	<b>51</b>
1 Kleinwuchs (KW) <i>Nikolaus Stahnke</i>	53
2 Entwicklungsstörungen: Hochwuchs bei jugendlichen Mädchen und Jungen – Diagnostik, Differenzialdiagnose und Therapie <i>Rolf Peter Willig</i>	59
3 Ullrich-Turner-Syndrom (UTS) <i>Nikolaus Stahnke</i>	63
4 Skelettdysplasien <i>Detlef Kunze</i>	67
5 Pubertas praecox <i>Carl-Joachim Partsch</i>	73
6 Pubertas tarda <i>Carl-Joachim Partsch</i>	81
7 Prämatüre Teilentwicklungen <i>Carl-Joachim Partsch</i>	93

<b>8 Pubertätsgynäkomastie</b>	<b>97</b>
<i>Rolf Peter Willig</i>	
<b>9 Konnatales adrenogenitales Syndrom (AGS)</b>	<b>101</b>
<i>Rolf Peter Willig und Achim Wüsthof</i>	
<b>III Schilddrüse</b>	<b>105</b>
<b>1 Euthyreote Struma und Knoten</b>	<b>107</b>
<i>Georg Benker und Andreas Barthel</i>	
<b>2 Autoimmunthyreoiditis (AIT)</b>	<b>123</b>
<i>Georg Benker und Onno E. Janßen</i>	
<b>3 Hypothyreose</b>	<b>129</b>
<i>Georg Benker</i>	
<b>4 Hyperthyreose</b>	<b>141</b>
<i>Georg Benker</i>	
<b>5 Endokrine Orbitopathie</b>	<b>161</b>
<i>Georg Benker</i>	
<b>6 Subakute Thyreoiditis und andere Thyreoiditiden</b>	<b>173</b>
<i>Klaus-Henning Usadel, Onno E. Janßen und Georg Benker</i>	
<b>7 Differenziertes Schilddrüsenkarzinom</b>	<b>185</b>
<i>Georg Benker und Andreas Barthel</i>	
<b>8 C-Zellkarzinom</b>	<b>195</b>
<i>Andreas Barthel und Georg Benker</i>	
<b>9 Sonstige maligne Schilddrüsentumoren</b>	<b>205</b>
<i>Georg Benker</i>	
<b>10 Schilddrüse und Schwangerschaft</b>	<b>211</b>
<i>Georg Benker und Onno E. Janßen</i>	
<b>11 Angeborene Störungen der Schilddrüse</b>	<b>227</b>
<i>Michel Morlot</i>	
<b>12 Besonderheiten im Kindesalter</b>	<b>233</b>
<i>Michel Morlot</i>	

<b>IV Nebenniere</b>	<b>237</b>
1 Primärer Hyperaldosteronismus/Mineralokortikoidhypertonie _____ <i>Sven Diederich</i>	239
2 Phäochromozytom _____ <i>Sven Diederich</i>	249
3 Adrenogenitales Syndrom (AGS)/congenital adrenal hyperplasia (CAH) vom Typ 21-Hydroxylase-Mangel _____ <i>Klaus-Peter Liesenkötter</i>	255
4 Nebennierenrindeninsuffizienz _____ <i>Sven Diederich</i>	267
5 Zufällig entdeckte Nebennierenraumforderung _____ <i>Sven Diederich</i>	277
<b>V Knochen und Knochenstoffwechsel</b>	<b>285</b>
1 Osteoporosedefinition: Einleitung und Übersicht _____ <i>Heide Siggelkow</i>	287
2 Primäre Osteoporose _____ <i>Heide Siggelkow</i>	291
3 Primäre und sekundäre Osteoporose im Kindes- und Jugendalter _____ <i>Christof Land</i>	299
4 Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT) _____ <i>Birgit Gerbert</i>	307
5 Sekundäre Osteoporose: sekundärer Hyperparathyreoidismus _____ <i>Heide Siggelkow</i>	311
6 Störungen des Kalziumphosphat-Metabolismus im Kindes- und Jugendalter _____ <i>Christof Land</i>	317
7 Störungen des Phosphatstoffwechsels _____ <i>Bettina Stamm</i>	327
8 Seltene Osteopathien _____ <i>Heide Siggelkow</i>	333

<b>VI Andrologie</b>	<b>339</b>
1 Gynäkomastie	341
<i>Burkhard Manfras</i>	
2 Hypogonadismus des Mannes	349
<i>Burkhard Manfras</i>	
3 Sexuelle Dysfunktion des Mannes: erektile Dysfunktion, Libidomangel und Ejakulationsstörungen	361
<i>Burkhard Manfras</i>	
4 Transsexualität, Geschlechtsdysphorie, Geschlechtsidentifizierungsstörung	367
<i>Burkhard Manfras</i>	
5 Hodentumoren	375
<i>Burkhard Manfras</i>	
<b>VII Gynäkologie</b>	<b>383</b>
1 Zyklusstörungen	385
<i>Michael A. Graf</i>	
2 Das Syndrom der polyzystischen Ovarien	397
<i>Onno E. Janßen und Christoph Keck</i>	
3 Ovarielle Stimulation	419
<i>Christoph Keck</i>	
4 Ovarielles Überstimulationssyndrom	435
<i>Christoph Keck</i>	
5 Habituelle Aborte	445
<i>Sabine Elisabeth Segerer</i>	
6 Endometriose	455
<i>Stefanie Lojewski</i>	
7 Kutane Androgenisierungserscheinungen	461
<i>Imke Dornauf</i>	
8 Kontrazeption	465
<i>Sabine Elisabeth Segerer</i>	
9 Menopause und Klimakterium	477
<i>Mandana Motamedi</i>	
10 Abklärung bei Libidostörung	485
<i>Kirstin Golombeck-Banse</i>	

<b>VIII Polyglanduläre Syndrome</b>	<b>497</b>
1 Autoimmune polyglanduläre Syndrome (APS) <i>Manal Shahin und W. Alexander Mann</i>	499
<b>IX Neuroendokrine Tumoren</b>	<b>507</b>
1 MEN (Multiple endokrine Neoplasie) <i>Kerstin Jungheim</i>	509
2 Neuroendokrine Tumoren des Pankreas und des Gastrointestinaltrakts (GEP-NET) <i>Burkhard Manfras</i>	513
<b>X Metabolismus</b>	<b>535</b>
1 Diabetes mellitus <i>Burkhard Manfras und Sibylle Gaissmaier</i>	537
2 Gestationsdiabetes <i>Burkhard Manfras</i>	593
3 Adipositas im Erwachsenenalter <i>W. Alexander Mann</i>	605
4 Adipositas im Kindes- und Jugendalter <i>Detlef Kunze</i>	613
5 Fettstoffwechselstörungen <i>Michael M. Ritter und W. Alexander Mann</i>	617
6 Hereditäre Hämochromatose <i>Axel Braner</i>	627
7 Sekundäre Hämochromatose <i>Angelika Böhme</i>	631
<b>XI Symptombezogene Differenzialdiagnostik</b>	<b>635</b>
1 Störungen des Magnesiumstoffwechsels <i>Bettina Stamm</i>	637
2 Hyperhidrose <i>Bettina Stamm</i>	641
Sachwortverzeichnis	646





# Hypophyse

1	<b>Hyperprolaktinämie</b> _____	3
	<i>Klaus von Werder</i>	
2	<b>Akromegalie</b> _____	9
	<i>Birgit Gerbert</i>	
3	<b>Diagnostik und Therapie des Cushing-Syndroms</b> _____	15
	<i>Niki Brenner und Sven Diederich</i>	
4	<b>Hypophysäre Tumoren bei Kindern/Jugendlichen</b> _____	29
	<i>Nikolaus Stahnke</i>	
5	<b>Diabetes insipidus</b> _____	35
	<i>Catharina Bullmann und Sven Diederich</i>	
6	<b>Hyponatriämie</b> _____	43
	<i>Catharina Bullmann und Sven Diederich</i>	



# 1 Hyperprolaktinämie

Klaus von Werder

## 1.1 Definition

Bei einer *Hyperprolaktinämie* liegt der morgendliche basale Prolaktinspiegel oberhalb der Norm.

Bei der *Grenzhyperprolaktinämie* liegen die Prolaktinspiegel im oberen Normbereich. Dazu besteht eine auf die Prolaktinerhöhung zurückführbare Klinik.

Bei der *Makroprolaktinämie* ist der Prolaktinspiegel erhöht, ohne dass eine Klinik auftritt.

## 1.2 Physiologie

### 1.2.1 Biologische Aktivität

Prolaktin (PRL) ist ein einkettiges Eiweißhormon mit 199 Aminosäuren und drei Disulfidbrücken, Molekülmasse 23.000 Dalton.

Im Blut zirkulieren neben monomerem PRL dimere und polymere PRL-Formen. Bei dem Makroprolaktin, das keine biologische Aktivität aufweist, handelt es sich um einen PRL-Autoantikörperkomplex.

Bei der Frau ist Prolaktin ein wichtiges Reproduktionshormon, das postpartal Laktation und Anovulation aufrechterhält. Eine physiologische Bedeutung ist beim Mann nicht bekannt (von Werder 2005).

### 1.2.2 Prolaktinsekretion

PRL wird in den laktotrophen Zellen des Hypophysenvorderlappens (HVL) gebildet. Es steht unter vornehmlich inhibitorischer dopaminerger Kontrolle. PRL-Spiegel unterliegen einem Tagesrhythmus. Morgendliche PRL-Spiegel liegen bei Frauen zwischen 5 und 25 ng/ml, bei Männern unter 15 ng/ml. Die Halbwertszeit beträgt 50 Minuten, die Produktionsrate ca. 400 µg pro Tag. Während der Schwangerschaft kommt es östrogenbedingt zu einem Anstieg der PRL-Spiegel, die vor dem Geburtstermin zehnfach höher liegen als vor der Konzeption. Dabei blockieren die plazentaren Steroidhormone die biologische PRL-Wirkung an der Brust. Nach deren postpartalem Abfall kommt

es innerhalb von 24 Stunden zur Manifestation des PRL-Effekts, d.h. die Milch schießt ein. Der Östrogenentzug führt zu einer Reduktion des Hypophysenvolumens und Abfall der PRL-Spiegel, die nach vier Wochen den Ausgangswert erreichen. Der Saugreiz führt zu intermittierenden PRL-Anstiegen, die die Laktation und Anovulation unterhalten (von Werder 2005).

### 1.3 Pathophysiologie

Die Hyperprolaktinämie, bei der Frau häufiger als beim Mann, ist die häufigste HVL-Hormon-Mehrsekretion des Menschen (s. Tab. 1). 80% der Prolaktinome bei der Frau sind Mikroprolaktinome, 20% Makroprolaktinome. Bei Männern werden Mikroprolaktinome seltener beobachtet, in 95% der Fälle handelt es sich um Makroprolaktinome (Bevan et al. 1992). Prolaktinome können im Rahmen der Multiplen endokrinen Neoplasie Typ I auftreten.

Selten sind maligne Prolaktinome (PRL-Zellkarzinome).

Neben dem Prolaktinom kann die Störung der hypothalamischen Dopaminfreisetzung bzw. die Obstruktion des portalen Blutflusses zur Hyperprolaktinämie führen (s. Tab. 1). Selten ist eine primäre Hypothyreose Ursache der Hyperprolaktinämie. Dagegen ist eine durch Pharmaka hervorgerufene Hyperprolaktinämie häufig. Findet sich kein HVL-Adenom oder eine andere Erklärung, wird die Hyperprolaktinämie als funktionell bezeichnet. Wahrscheinlich handelt es sich auch um sehr kleine Mikroadenome, die mit dem MRT nicht entdeckt werden können. Eine ektope PRL-Sekretion ist in der Literatur nicht dokumentiert.

### 1.4 Klinik der Hyperprolaktinämie

Erhöhte PRL-Spiegel führen bei Frauen zur Galaktorrhoe und über die Unterdrückung der pul-

Tab. 1 Ursachen der pathologischen Hyperprolaktinämie

Autonome hypophysäre Prolaktinsekretion	Mikroprolaktinom
	Makroprolaktinom
Gestörte hypothalamische Dopaminfreisetzung oder Transport zu den laktotrophen HVL-Zellen	Hypothalamische Tumoren (z.B. Kraniopharyngiome)
	nicht-PRL sezernierende HVL-Adenome („Pseudoprolaktinom“)
	Granulomatöse Erkrankungen der basalen Meningen (z.B. Sarkoidose)
	Trauma (Hypophysenstielabriss)
Stimulation der laktotrophen Zelle, die physiologische Inhibition überwiegt	Hypothyreose (TRH)
Arzneimittel	Dopaminrezeptor-Antagonisten (Benzamide, Phenothiazine, Butyrophenone)
	Monoamindepletoren (Reserpin)
	Monoaminsynthese-Hemmer (Alpha-Methyl-dopa)
	Monoamin-uptake-Hemmer (trizyklische Antidepressiva)
	Östrogene (hohe Dosierung, z.B. Transsexuelle)
Andere Ursachen	Nierenversagen (Rezeptordefekt an der laktotrophen Zelle)
	Leberzirrhose (Neurotransmitter-Dysfunktion?)
	Erkrankung der Thoraxwand
Idiopathische funktionelle Hyperprolaktinämie	

satilen GnRH-Freisetzung zum Hypogonadismus bei Mann und Frau. Bei Männern kommt es zu Libido- und Potenzverlust, seltener zur Galaktorrhoe (s. Tab. 2). Bei der Frau reichen die Störungen der Ovarialinsuffizienz von Gelbkörperschwäche über anovulatorische Zyklen bis zur Amenorrhoe. Zwischen 15–20% der sekundären und bis 10% der primären Amenorrhoe haben als Ursache eine Hyperprolaktinämie.

**!** Deswegen sollte die PRL-Bestimmung die erste Hormonbestimmung bei Zyklusstörungen sein.

Der Östrogenmangel kann zur Osteoporose und bei Persistieren der Androgenfreisetzung zu Hirsutismus und Seborrhoe führen (von Werder 2005).

Darüber hinaus können Makroprolaktinome zu einer Störung der HVL-Funktion bzw. über supraselläre Extension zur Gesichtsfeldein-

schränkung und anderen neurologischen Symptomen führen.

## 1.5 Diagnostik der Hyperprolaktinämie

Die PRL-Bestimmung sollte in der Regel vormittags unter Ruhebedingungen erfolgen, da Stress die PRL-Spiegel ansteigen lässt.

**!** Keine gynäkologische oder Brustuntersuchung vor der Blutabnahme!

Besteht eine Klinik mit Verdacht auf Hyperprolaktinämie und liegt der erstgemessene Spiegel im oberen Normbereich, sollten zwei weitere PRL-Spiegel in mindestens stündlichen Abständen gemessen werden. Finden sich auch hier PRL-Spiegel im obersten Normbereich, ist die Indikation zur Prolaktin-suppressiven Therapie gegeben.

Mit der immunologischen Bestimmung wird auch Makroprolaktin (PRL-Gammaglobulin-Komplex) miterfasst, das biologisch nicht wirksam ist. In diesem Fall muss die PRL-Bestimmung nach PEG-Fällung wiederholt werden.

Kompliziert wird die Situation, wenn makroprolaktinämische Patienten auch ein Prolaktinom haben (Bronstein 2012). Hier ist eine Therapie indiziert, wobei eine völlige Normalisierung der PRL-Spiegel nicht erreicht werden muss.

Tab. 2 Klinische Symptomatik der Hyperprolaktinämie

Frauen	Männer
Amenorrhoe	Libidostörung
Oligomenorrhoe	Potenzstörung
Corpus-Luteum-Insuffizienz	Hypogonadismus mit und ohne Gynäkomastie
Anovulation	Galaktorrhoe (selten)
Galaktorrhoe	
Libidoverlust	
Androgenisierung (z.B. Seborrhoe, Hirsutismus)	
Osteopenie	
<b>Zeichen eines Hypophysentumors</b>	
Hypophysenvorderlappeninsuffizienz	
Gesichtsfeldeinschränkung	
Kopfschmerzen	
zerebrale Störungen (z.B. Foramen-Monroi-Blockade)	

### Definition von Makroprolaktinämie

- mäßig erhöhter PRL-Spiegel (< 250 ng/ml)
- keine entsprechende Klinik (normale Gonadenfunktion)
- Nachweis von „big-big“ Prolaktin
  - Gelfiltration (= Referenzmethode)
  - PEG-Fällung und Messung von PRL im Überstand
    - < 40% des vor der Fällung gemessenen PRL = Makroprolaktinämie
    - 60% Makroprolaktinämie unwahrscheinlich
    - 40–60% „Graubereich“
- Die Makroprolaktinämie persistiert über Jahre (keine Therapie erforderlich).

Tab. 3 Diagnostisches Vorgehen bei Hyperprolaktinämie

Prolaktinsekretion	
Basales Prolaktin	meist diagnostisch
Suppressions- oder Stimulationstest	nicht indiziert
Differenzialdiagnose	
Höhe des Prolaktinspiegels	> 250 ng/ml ist auf Tumor hinweisend
Medikamentenanamnese	z.B. Dopamin-Antagonisten
basales TSH	Hypothyreose
bildgebende Verfahren der Sella bzw. des Suprasellaraumes	Tumorgroße und -lokalisierung
Bildgebende Verfahren	
Kernspintomographie (Magnetic Resonance Tomography = MRT)	Methode der Wahl
Computertomographie	alternative Methode
Gesichtsfelduntersuchung	Verlaufsuntersuchungen

Ist die Hyperprolaktinämie gesichert, muss der Ursache nachgegangen werden (s. Tab. 3). Sind Medikamente, eine primäre Hypothyreose oder andere Ursachen ausgeschlossen, erfolgt die bildgebende Diagnostik mit dem MRT.

Die Höhe des PRL-Spiegels korreliert zur Prolaktinomgröße. Liegt der basale PRL-Spiegel über 250 ng/ml, ist ein im MRT nachweisbares Prolaktinom wahrscheinlich. Makroprolaktinome haben zum Teil extrem hohe PRL-Spiegel bis über 20.000 ng/ml (Brevan et al. 1992).

Bei großen Makroadenomen, insbesondere bei jüngeren Männern mit mäßig erhöhten PRL-Spiegeln, muss ein Hook-Effekt ausgeschlossen werden, d. h. die Serumprobe in einer Verdünnung von 1:100 muss noch einmal gemessen werden. So können die wahren, zum Teil extrem erhöhten PRL-Spiegel entdeckt werden.

## 1.6 Therapie

Die Hyperprolaktinämie lässt sich mit Dopamin-Agonisten (s. Tab. 4) effektiv behandeln. Die DA-Agonisten hemmen nicht nur die PRL-Sekretion, sondern führen auch in über 85% der Fälle zu einer Schrumpfung des Hypophysentumors (Bevan et al. 1992). Die Pharmako-

therapie ist deshalb die Therapie der ersten Wahl.

Dopamin-Agonisten haben Nebenwirkungen wie orthostatische Hypotension, Schwindel, Übelkeit, trockene Nase, Verstopfung, selten Psychosen und digitale Vasospasmen. Die Verträglichkeit der neuen Dopamin-Agonisten, insbesondere Cabergolin, ist in der Regel besser als die von Bromocriptin, dem Medikament, das zuerst zur Behandlung der Hyperprolaktinämie zur Verfügung stand (von Werder 2005). Allerdings sind bei Parkinsonpatienten, die Cabergolin in hoher Dosierung (> 2,0 mg pro Tag) erhalten haben, Störungen der Herzklappenfunktion, insbesondere Insuffizienzen, beobachtet worden. Obwohl Prolaktinompatien nicht mit solchen Dosen behandelt werden, wird immer dann eine Echokardiographie mit Verlaufskontrolle empfohlen, wenn 2 mg Cabergolin und mehr pro Woche gegeben werden (Molitch 2008). Bei Quinagolid, dem einzigen „Nicht-Ergot“-DA-Agonisten, sind kardiale Nebenwirkungen nicht zu erwarten.

Bei Cabergolinresistenz kann ein anderer DA-Agonist versucht werden (s. Tab. 5) oder muss operiert werden. Ist die Ursache der Dopamin-Agonistenresistenz ein Prolaktinzellkarzinom, ist nach Operation und eventuell Be-

Tab. 4 Dopamin-Agonisten zur Behandlung der Hyperprolaktinämie

Präparat	Handels-Präparat	Dosierung (mg)	Einnahme-Intervall	Bemerkungen*
Bromocriptin	Pravidel® Kirim® Bromocriptin®	1,25–20	1–3 x/Tag	Goldstandard, erster DA-Agonist für die Behandlung der Hyperprolaktinämie
Lisurid	Dopergin®	0,2–2,6	2–3 x/Tag	
Quinagolid	Norprolac®	0,075–0,75	1 x/Tag	DA-Agonist der 2. Generation, kein Ergotpräparat
Cabergolin	Dostinex® Cabergolin®	0,5–2,0	2–4/Woche	DA-Agonist der 2. Generation
Metergolin	Liserdol®	4–16	3 x/Tag	DA-Agonist und partieller Serotoninantagonist, nur bei mäßig ausgeprägter Hyperprolaktinämie

\* Die Therapie wird abends nach dem Essen in niedriger Dosierung (z.B. 1,25 mg Bromocriptin pro Tag oder 0,25 mg Cabergolin pro Woche) begonnen und langsam unter Kontrolle des PRL-Spiegels gesteigert.

Tab. 5 Therapie der Hyperprolaktinämie

Intraselläres, nicht invasives Prolaktinom			Invasives Makroprolaktinom	
Kurze DA-Agonisten-Behandlung			Kurze DA-Agonisten-Behandlung	
Elektive transphenoidale Operation nur wenn:	Langzeit-DA-Agonisten	Östrogene oder Beobachtung	Langzeit-DA-Agonisten	bei Intoleranz/Resistenz Versuch, den DA-Agonisten zu wechseln
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ erfahrener Chirurg vorhanden ist</li> <li>■ der Patient es vorzieht</li> </ul> oder	Auslassversuch nicht vor zwei Jahren	PRL-Bestimmung	nach drei Jahren probatorischer Auslassversuch	bei maligner Transformation zusätzlich zu DA-Agonisten:
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ DA-Agonisten-Intoleranz oder -Resistenz</li> </ul>				Operation Temozolomid Radiotherapie

strahlung eine Therapie mit Temozolomid angezeigt (Whitelaw et al. 2012).

Die Prolaktinomtherapie (s. Tab. 5) muss nicht lebenslang erfolgen. Nach Normalisierung der PRL-Spiegel und Verschwinden des Hypophysentumors im MRT kann bei Mikroprolaktinom nach zwei, bei Makroprolaktinom nach drei bis fünf Jahren, ein Auslassversuch gemacht werden (Colao et al. 2003). Nach Absetzen der DA-Agonisten muss initial der PRL-Spiegel in zweimonatigen Intervallen kontrolliert werden. Nach Wiederanstieg der PRL-Spiegel, mit dem bei der Mehrzahl der Patienten zu rechnen ist (Dekkers et al. 2010), muss die Therapie wieder aufgenommen werden.

Bei DA-Agonisten-Unverträglichkeit kann ein operativer Eingriff durchgeführt werden,

um ein Mikroprolaktinom selektiv zu entfernen bzw. bei Makroprolaktinomen eine Reduzierung der Tumormasse zu erreichen. Bei Patienten mit Mikroprolaktinom und Kinderwunsch, die DA-Agonisten gar nicht vertragen, kann eine pulsatile GnRH-Therapie die Schwangerschaft ermöglichen (s. Tab. 6). Mikroprolaktinom-Patientinnen ohne Kinderwunsch können mit Östrogen/Gestagen-Präparaten behandelt werden. In der Postmenopause ist keine Therapie erforderlich. In beiden Fällen dient die jährliche Messung der PRL-Spiegel als Marker für die Adenomentwicklung. Ist das Therapieziel die Fertilität, werden Mikroprolaktinome und intraselläre Makroprolaktinome medikamentös behandelt. Ist die Schwangerschaft eingetreten, werden die DA-Agonisten abge-

Tab. 6 Therapieziel: Schwangerschaft

Intraselläres, nicht invasives Prolaktinom		Invasives Makroprolaktinom	
Kurze DA-Agonisten-Behandlung		Kurze DA-Agonisten-Behandlung	
elektive t.s.-Operation	Langzeit-DA-Agonisten evtl. GnRH oder Gonadotropine	t.s.-Operation (zur Beseitigung der Raumforderung, nicht zur Normalisierung des PRL-Spiegels)	oder Langzeit-DA-Agonisten
bei Schwangerschaft übliche Schwangerenbetreuung		DA-Agonisten	
		wenn schwanger:	wenn nicht schwanger:
		DA-Agonisten absetzen	DA-Agonisten-Gabe weiter
PRL-Spiegel-Kontrolle in der 20.–25. SSW			

setzt. Suprasellär extendierende Makroprolaktinome, die unter Östrogeneinfluss während der Schwangerschaft an Größe zu nehmen und zur Visusstörung und Adenomeinblutung mit Hypophysenapoplexie führen können, müssen entweder vor der Fertilitätstherapie operiert werden (Adenomverkleinerung) oder während der Schwangerschaft mit DA-Agonisten behandelt werden (s. Tab. 6).

**Literatur**

Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF (1992) Dopamine agonists and tumour shrinkage. *Endocr Rev* 13: 220–240  
 Bronstein MD (2012) Editorial: Is macroprolactin just a diagnostic pitfall? *Endocrine* 41: 169–170

Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G (2003) Withdrawal of longterm cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *New Eng J Med* 349: 2023–2033  
 Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jørgensen JO, Romijn JA, Pereira AM (2010) Recurrence of Hyperprolactinemia after Withdrawal of Dopamine Agonists: Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Endocr. Metab.* 95: 43–51  
 Molitch ME (2008) The Cabergoline-Resistant Prolactinoma Patient: New Challenges *J. Clin. Endocr. Metab.* 93:4643–4645  
 Werder K von (2005) *Klinische Neuroendokrinologie*. Springer Berlin, Heidelberg  
 Whitelaw BC, Dworakowska D, Thomas NW, Barazit S, Riordan-Eva P, King AP, Hampton T, Landau DB, Lipscomb D, Buchanan CR, Gilbert JA, Aylwin SJB (2012) Temozolomide in the management of dopamine agonist-resistant prolactinomas. *Clin. Endocr.* 76: 877–886



Prof. Dr. med. Klaus von Werder, FRCP

Professor Klaus von Werder ist Facharzt für Innere Medizin und Endokrinologie. Nach dem Medizinstudium 1960–1966 in Heidelberg, Berlin und Zürich verfasste er seine Doktorarbeit 1968 an der Münchner Medizinischen Universitätsklinik über ein experimentell endokrinologisches Thema. 1968–1970 arbeitete er als wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Metabolic Research Unit der Universität von Kalifornien, San Francisco, 1970–1988 als Assistent, dann als Oberarzt an der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München. 1980 folgte die Ernennung zum Professor auf Lebenszeit. 1988–2005 war er als Chefarzt der Inneren Medizin am akademischen Lehrkrankenhaus Schlosspark-Klinik der Charité in Berlin tätig. Von 2005 bis Ende 2014 war er im endokrinologikum München tätig, seit 2015 berät er Patienten mit Hormonstörungen in Fischbachau. Professor von Werder erhielt für seine Arbeit mehrere Ehrungen und Preise und ist darüber hinaus Mitglied zahlreicher, auch internationaler Gesellschaften für Endokrinologie.

# 2 Akromegalie

Birgit Gerbert

## 2.1 Epidemiologie

Jährliche Inzidenz 3–5/1 Million Einwohner. Erkrankungsmaximum zwischen dem 45. und 50. Lebensjahr.

## 2.2 Ätiologie

- gesteigerte GH-Sekretion
- Hypophysentumor (98%), davon 60% GH-Zell-, 25% GH- und Prolaktin-Zell- und 10% mammosomatotrophe-Zell-Adenome, 5% plurihormonale Hypophysenadenome, Karzinome, MEN 1, McCune-Albright-Syndrom, ektope Hypophysentumoren
- gesteigerte GHRH-Sekretion
- < 1% zentral ektop: hypothalamische Hamartome, Choristoma, Ganglioneurome
- 1% peripher ektop: Bronchialkarzinom, Pankreastumor, kleinzelliges Lungenkarzinom
- Nebennierentumoren, medulläres Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom

## 2.3 Klinisches Bild

Das klinische Bild wird durch die Intensität und Dauer der Überproduktion an Wachstumshormon geprägt.

- **Lokale Tumoreffekte:** Hypophysenvergrößerung, Gesichtsfelddefekt, Ausfall von Hirnnerven, Kopfschmerz
- **Skelettsystem:** Wachstum der Akren, Gigantismus, Prognathie, Arthralgie, Arthritis, Karpaltunnelsyndrom, Parästhesien in den Akren, proximale Myopathie, Hypertrophie ossis frontalis
- **Haut und gastrointestinales System:** Hyperhidrosis, Kolonpolypen, Verdickungen der Haut, Seborrhoe
- **Herz-Kreislauf-System:** linksventrikuläre Hypertrophie, Kardiomyopathie, arterielle Hypertonie, Vitien, Schlafapnoe-Syndrom, Narkolepsie, Schlafstörungen, Visceromegalie
- **Endokrines und metabolisches System:** Menstruationsstörungen, Galaktorrhoe, Libidoverlust, Impotenz, niedriges SHBG, Störungen

der Glukosetoleranz, Insulinresistenz und Hyperinsulinismus, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörung, Hyperkalziurie, erhöhter Vitamin D<sub>3</sub>-Spiegel, Strumabildung, endokrine Neoplasie im Rahmen eines MEN 1-Syndroms

Es bestehen bei unbehandelter Akromegalie ein um das Doppelte bis Vierfache gesteigertes Mortalitätsrisiko und eine reduzierte Lebenserwartung.

## 2.4 Diagnostik



### **Basisdiagnostik (s. Abb. 1):**

- *Anamnese, klinische Untersuchung*
- *Labor: HGH, IGF1, 75-g-OGTT mit HGH-Bestimmung, Hypophysenvorder- und -hinterlappenfunktion, Weiteres entsprechend der bereits bestehenden klinischen Manifestationen*

### **Bildgebende Diagnostik:**

*MRT der Sellaregion, bei ektopem Tumor-Staging entsprechend der Lokalisation des Verdachtes des Primärtumors*

### **Zusätzliche Untersuchungen:**

*Perimetrie, Echokardiografie, EKG, Koloskopie, ggf. Schlaflabor, Weiteres entsprechend der bereits bestehenden klinischen Manifestationen*

Selten tritt die Akromegalie als Teil eines genetischen Syndroms auf. Dazu gehören die Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN 1), das McCune-Albright-Syndrom, der Carney-Komplex und die familiäre Akromegalie. Bei bis zu 4% der Patienten gelingt der Nachweis von Keimbahnmutationen im AIP-Gen, v.a. bei Patienten, bei denen sich die Erkrankung vor dem 40. Lebensjahr manifestiert.

## 2.5 Therapie

Therapie der ersten Wahl ist bei fast allen Patienten die transsphenoidale Resektion des Hypophysenadenoms. Selten ist eine transkraniale Operation erforderlich. Die Erfolgsraten hängen wesentlich von der Größe und Art des Tumors sowie der Erfahrung des Neurochirurgen bzw. des neurochirurgischen Zentrums ab. Kontraindikationen für die Operation sind eine schwere Kardiomyopathie oder eine schwere pulmonologische Erkrankung.

Bei 40–60% der Makroadenome kann operativ keine Remission erreicht werden, eine medikamentöse Therapie ist postoperativ erforderlich.

Zur medikamentösen Therapie stehen die Somatostatin-Analoga Octreotide, Lanreotide und Pasireotide, Cabergolin und bei unzureichender Wirkung oder Unverträglichkeit der Somatostatin-Analoga der GH-Rezeptorantagonist Pegvisomant zur Verfügung. Somatostatin-Analoga können auch mit Cabergolin kombiniert werden.

Zur Kombinationstherapie Somatostatin-Analagon mit Pegvisomant liegen noch keine ausreichenden Erfahrungen vor, diese Kombination ist aktuell noch als Off-Label einzuordnen und bleibt Ausnahmefällen vorbehalten.

Eine Therapie mit Somatostatin-Analoga ist auch präoperativ möglich und wird in verschiedenen Studien empfohlen, die Evidenz dieser Therapie zur Verbesserung des postoperativen Outcomes ist noch nicht ausreichend belegt.

### 2.5.1 Präparate

- Octreotide (Sandostatin LAR Monatsdepot®): Therapiebeginn mit 20 mg im Intervall von 4 Wochen i. m.
- Lanreotide (Somatuline Autogel®): Therapiebeginn mit 90 mg im Intervall von 4 Wochen tief s. c.
- Pasireotide (Signifor): Therapiebeginn mit 40 mg im Intervall von 4 Wochen i. m.

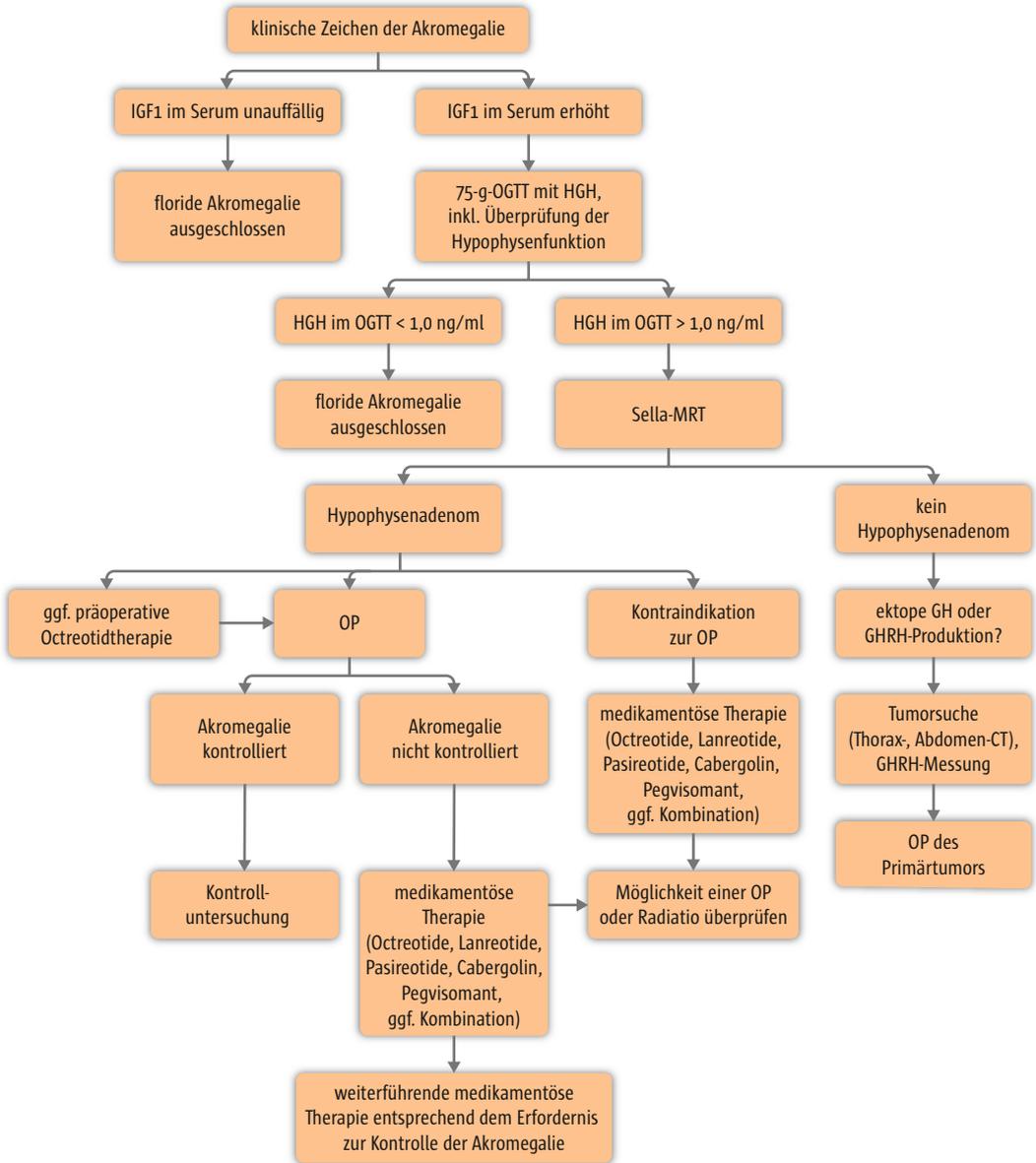


Abb. 1 Management in der Diagnostik und Therapie der Akromegalie

- Cabergolin (Dostinex®, Generika Cabergolin 0,5 mg): Therapiebeginn mit 2 x 0,25 mg wöchentlich p.o.
- Pegvisomant (Somavert®): Therapiebeginn mit 10 mg tgl. s.c. (Depotpräparat in Entwicklung)

### 2.5.2 Hinweise

Monotherapie mit Cabergolin nur in < 10% effektiv. Sandostatin in der täglichen s.c.-Applikation ist im Erwachsenenalter unzureichend effektiv. Aufgrund der höheren Affinität von Pasireotide zum Somatostatinrezeptor-Typ 5 im Vergleich zu Octreotide und Lanreotide kann eine Therapie bei nicht kontrollierter Akromegalie unter Octreotide/Lanreotide durchaus erfolgreich sein. Das erhöhte Risiko einer Diabetesentwicklung unter Pasireotide muss aber beachtet werden.

Additive Therapie entsprechend der bereits aufgetretenen Komorbiditäten, den Komplikationen der Akromegalie, da die Erkrankung häufig erst nach Jahren diagnostiziert wird.

### 2.5.3 Bestrahlung

Bei unter medikamentöser Therapie biochemisch nicht kontrollierbarer Akromegalie oder hoher Tumorrezidivneigung (Expression von ki67) besteht die Möglichkeit einer fraktionierten stereotaktischen Strahlentherapie oder der Radiochirurgie mittels Gamma-Knife®, Linearbeschleuniger oder Cyber-Knife®.

Die maximale Response nach Bestrahlung ist nach 10–15 Jahren erreicht. Die 5-Jahres-Remissionsrate nach Gamma-Knife-Therapie beträgt 29–60%. Die medikamentöse Therapie ist in dieser Latenzzeit fortzusetzen.

### 2.5.4 Therapieziel

Biochemische Kontrolle der Akromegalie (HGH < 2,5 ng/ml und IGF1 im alters- und geschlechtsspezifischen Normbereich; Suppression von HGH im 75-g-OGTT < 1,0 ng/ml).

Ein spontan gemessener GH < 0,4 ng/ml bei im Normbereich liegendem IGF1 spricht für Remission.

Unter Therapie mit Somatostatin-Analoga ist ein Tumor Shrinkage um bis zu 20% (50% im Einzelfall) möglich. Unter der Therapie mit Pegvisomant wurde bisher kein Tumor Shrinkage beobachtet, bei bis zu 95% der Patienten konnte aber IGF1 normalisiert werden. Die Therapie mit Cabergolin führt bei < 40% der Patienten zu einer Normalisierung des IGF1, zur Tumorgröße unter Therapie liegen keine Daten vor.

**Cave:** Unter Therapie mit Pegvisomant werden erwartungsgemäß sehr hohe HGH-Spiegel gemessen.

### 2.5.5 Follow-up

- direkt postoperativ Kontrolle der Hypophysenfunktion
- nach 3–4 Monaten postoperativ 75-g-OGTT mit HGH
- bei kontrollierter Akromegalie Follow-up jährlich über 5 Jahre, dann alle 2–3 Jahre
- Koloskopie bei Diagnosestellung, bei Nachweis von Kolonpolypen Kontrolluntersuchungen entsprechend der internationalen Leitlinie für Kolonkarzinom
- Sella-MRT-Kontrollen (3–4 Monate nach OP und dann in Abhängigkeit von dem Vorhandensein von Resttumorgewebe und der biochemischen Kontrolle)

## 2.6 Versorgungsstruktur

Informationen zu Selbsthilfegruppen und zur Erkrankung unter [www.glandula-online.de](http://www.glandula-online.de) und zum deutschen Akromegalie-Register unter: <http://www.akromegalie-register.de/>.

### Literatur

- Castinetti F, Morange I, Dufour H, Regis J, Brue T (2009) Radiotherapy and radiosurgery in acromegaly. *Pituitary* 12: 3–10
- Cazabat L, Bouligand J, Salenave S, Bernier M, Gaillard S, Parker F, Young J, Guiochon-Mantel A, Chanson P (2012) Germline AIP mutations in apparently sporadic pituitary adenomas: prevalence in a prospective single-center cohort of 443 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 97(4): E 663–70
- Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, Fleseriu M, van der Lely AJ, Farrall AJ, Hermosillo Reséndiz K, Ruffin M, Chen Y, Sheppard M, Pasireotide C2305 Study Group (2014) Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab*. 99(3): 791–9
- Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA, Endocrine Society (2014) Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 99(11): 3933–51
- Melmed S (2009) Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 119(11): 3189
- Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, Clemmons D, Chanson P, Laws E, Schlechte J, Vance ML, Ho K, Giustina A (2009) Guidelines for Acromegaly Management: An Update. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1509–1517
- van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, Buchfelder M, Ghigo E, Gomez R, Hey-Hadavi J, Lundgren F, Rajjic N, Strasburger CJ, Webb SM, Koltowska-Häggström M (2012) Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab*. 97(5): 1589



Dr. med. Birgit Gerbert

Studium der Humanmedizin in Berlin, Dresden und St. Petersburg. Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin an der Universitätsklinik der TU Dresden. 1995 Promotion. 1997 Facharztprüfung Innere Medizin. 1998 Spezialisierung Endokrinologie. 2006 Prüfartz GCP. 2009 Spezialisierung Andrologie. 1997–2006 Oberärztin für Endokrinologie an der Medizinischen Klinik III der Universitätsklinik der TU Dresden. Seit 2006 Ärztliche Leiterin des MVZ endokrinologikum Dresden. Schwerpunkt: Hypophysenerkrankungen.



# 3 Diagnostik und Therapie des Cushing-Syndroms

Niki Brenner und Sven Diederich

## 3.1 Definition, Terminologie

Das Cushing-Syndrom (CS) ist ein Krankheitsbild, das die Folge einer überschießenden oder prolongierten Einwirkung von Glukokortikoiden auf den Organismus ist. Es äußert sich durch eine große Gruppe klinischer Merkmale und Symptome. Daher stellen Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie des CS nach wie vor erhöhte Anforderungen an den Endokrinologen. Insbesondere bei Vorliegen eines milden Hyperkortisolismus ist die klinische und biochemische Differenzierung zwischen einem CS, einem Pseudo-CS (kein Cushing-Syndrom trotz laborchemisch positiver Tests) und einem Metabolischen Syndrom schwierig.

## 3.2 Epidemiologie, Klassifikation

### 3.2.1 Inzidenz und Altersverteilung

Das Cushing-Syndrom ist, abgesehen vom exogenen, medikamentös bedingten CS, eine sel-

tene Erkrankung. Die Inzidenz liegt bei 0,7–2,4 Neuerkrankungen pro 1 Millionen Einwohner pro Jahr. Der Häufigkeitsgipfel liegt um das 20. bis 40. Lebensjahr. Frauen sind ungefähr 3-mal häufiger betroffen als Männer.

Erhöhte Aufmerksamkeit gilt folgenden Krankheitsbildern, bei denen ein CS vermutet werden kann:

- 10% der Patienten mit einem Inzidentalom der Nebennieren (minimale autonome Kortisol-Hypersekretion bzw. subklinischer Hyperkortisolismus)
- 9% der Patienten mit einem Hypophysenadenom (> 2 cm)
- 2–5% der Patienten mit Metabolischem Syndrom und schlecht eingestelltem Diabetes mellitus
- milder Hyperkortisolismus bei 3% der Osteoporosepatienten
- erhöhte Koinzidenz bei Patientinnen mit einem Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS)