

Transspheoidale Hypophysektomie bei einer Patientin mit einem ACTH-produzierenden Hypophysenadenom und einer »empty Sella« nach Vorbehandlung mit Etomidat

B. L. Herrmann¹, A. Mitchell², B. Saller¹, D. Stolke³, M. Forsting⁴, A. Frilling⁵, K. Mann¹

¹ Abt. für Endokrinologie (Direktor: Prof. Dr. K. Mann), Universitätsklinikum Essen

² Abt. für Nephrologie (Direktor: Prof. Dr. Th. Philipp), Universitätsklinikum Essen

³ Abt. für Neurochirurgie (Direktor: Prof. Dr. D. Stolke), Universitätsklinikum Essen

⁴ Abt. für Neuroradiologie (Direktor: Prof. Dr. M. Forsting), Universitätsklinikum Essen

⁵ Abt. für Allgemeinchirurgie (Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. mult. C. E. Broelsch), Universitätsklinikum Essen

Anamnese und klinischer Befund: Eine 70-jährige Patientin wurde mit dem klinischen und hormonanalytischen Verdacht eines adrenalen Cushing-Syndroms aufgenommen. Der initiale Verdacht stützte sich auf einen erhöhten Cortisolspiegel (834 nmol/l; Normalbereich 180–640), einer fehlenden Suppression des Cortisols im Dexamethason-Kurztest (632 nmol/l) und einer computertomographisch nachgewiesenen (19 × 34 mm) Raumforderung der linken Nebenniere.

Untersuchungen: Das ACTH (42 pg/ml; 17–52) war normwertig und das freie Cortisol im Urin (1915 nmol/l/24 h; 55–500) deutlich erhöht. Nach weiteren 4 × 2 mg Dexamethason/d kam es zu einer geringen Suppression des Serumcortisols (705 nmol/l), wobei das Urincortisol auf 101 nmol/24 h abfiel. Durch den Anstieg des Serumcortisols im CRH-Test von 895 auf 1475 nmol/l und des ACTH von 42 auf 68 pg/ml konnte die Diagnose des zentralen Cushing-Syndroms (M. Cushing) gestellt werden. In der kernspintomographischen Untersuchung der Hypophysenregion zeigte sich jedoch eine empty Sella ohne Nachweis eines Hypophysenadenoms. Das anschließende Sinus-petrosus-Sampling bestätigte die Diagnose eines M. Cushing (ACTH-Quotient zentral:peripher 7:1; normal < 2:1).

Therapie und Verlauf: Im Verlauf stieg das Serumcortisol bis auf Werte von 1070 nmol/l an und die Patientin entwickelte eine Tinea und eine beginnende beidseitige Pneumonie. Bis zur geplanten transspheoidalen Operation wurde der Cortisolsexzesses mit Etomidat behandelt, sodass die Pneumonie antibiotisch erfolgreich therapiert werden konnte. Postoperativ waren die cushingoiden Symptome rückläufig. Es bestand eine substituionspflichtige komplette Hypophysenvorderlappeninsuffizienz.

Folgerung: Eine genaue hormonanalytische Diagnostik ggf. unter Einbeziehung eines Sinus-petrosus-Sampling ist entscheidend zur Differentialdiagnose des Cushing-Syndroms. Auch bei fehlendem Nachweis eines Hypophysenadenoms bei einer empty Sella ist eine transspheoidale Resektion gerechtfertigt. Etomidat eignet sich zur präoperativen Senkung des Cortisols bei schwerkranken Cushing-Patienten.

Transspheoidal hypophysectomy of a patient with Cushing's disease and an empty sella after treatment with etomidate

History and admission findings: A seventy-year-old woman was admitted to our hospital under suspicion of an adrenal Cushing's syndrome. Initial laboratory values showed elevated cortisol (834 nmol/l; normal: 180-640) which could not be suppressed after administration of 2 mg dexamethasone (632 nmol/l). Computed tomography of the abdomen showed a 19 × 34 mm mass in the region of the left adrenal gland.

Investigations: ACTH levels were normal (42 ng/ml; 17-52). Serum cortisol remained high at 1021 nmol/l after administration of 8 mg dexamethasone. Four more doses of 2 mg dexamethasone were applied on 3 consecutive days, leading to a mild suppression of serum cortisol to 705 nmol/l, with urine cortisol levels dropping from 1915 to 101 nmol/l/24h. The CRH-test produced a rise of serum cortisol from 895 to 1475 nmol, with ACTH rising from 42 to 68 pg/ml, a laboratory constellation consistent with the diagnosis of centrally located Cushing's syndrome (Cushing's disease). MRI failed to show an adenoma of the pituitary gland so that sinus petrosus sampling was done to confirm the diagnosis (ACTH central/peripheral 7:1; normal range < 2:1).

Treatment and course: Serum cortisol rose to 1070 nmol/l and the patient developed pneumonia and contracted tinea. Prior to surgery we lowered the excessive cortisol levels with etomidate and successfully treated the pneumonia with antibiotics. Postoperatively clinical symptoms of Cushing's syndrome disappeared. The patient now presented with total insufficiency of the anterior pituitary.

Conclusion: Exact hormone testing that may involve sinus petrosus sampling is necessary in diagnosing Cushing's syndrome. Even if radiological procedures cannot show an adenoma of the pituitary, transspheoidal resection should be considered. Etomidate can lower excessive cortisol levels in seriously ill patients.

Die Differenzialdiagnose des Cushing-Syndroms ist gelegentlich schwierig und kann durch eine vorschnelle bildgebende Diagnostik zur Fehldiagnose führen. Einerseits kann bei einem Nebennierentumor und fehlender Suppression des Cortisols im Dexamethasonhemmtest nicht zwangsläufig von einem adrenalen (ACTH-unabhängigen) Cushing-Syndrom (ca. 15% aller Fälle) ausgegangen werden. Andererseits schließt der feh-

lende kernspintomographische Nachweis eines Hypophysenadenoms ein zentrales (ACTH-abhängiges) Cushing-Syndrom (M. Cushing, ca. 75–80% aller Fälle) nicht aus. Ca. 5–10% aller Cushing-Syndrome (1) entfallen auf das ektope ACTH-Syndrom (z.B. bei einem Bronchialkarzinom).

Im vorliegenden Fall berichten wir von einer Patientin mit einem Cushing-Syndrom, wobei bei der initialen Verdachtsdiagnose eines adrenalen Cushing-Syndroms eine linksseitige Nebennierenraumforderung nachgewiesen wurde und sich

aufgrund des weiteren Verdachtes eines zentralen Cushing-Syndroms in der Kernspintomographie eine empty Sella ohne Nachweis eines Hypophysenadenoms zeigte.

Kasuistik

Anamnese und klinischer Untersuchungsbefund

Bei einer 70-jährigen Patientin (71 kg, 153 cm, BMI 30,3 kg/m²) wurde in einem auswärtigen Krankenhaus wegen eines cushingoiden Habitus (Stammfettsucht, Vollmondgesicht, Myopathie, beidseitige Knöchelödeme, Hirsutismus und Striae rubrae distensae) der Verdacht auf ein Cushing-Syndrom erhoben. Der basale Cortisolwert lag bei 834 nmol/l; Normalbereich 180–640) und war im Dexamethasonhemmtest (2 mg) nicht supprimierbar (632 nmol/l; Normalbereich < 80). Anschließend wurde eine Computertomographie der Nebennieren durchgeführt, die eine Raumforderung von 19 × 34 mm nachwies. Aufgründessen wurde die Patientin mit der Diagnose eines adrenalen Cushing-Syndroms in unsere allgemein-chirurgische Abteilung zur linksseitigen Adrenalectomie verlegt. Zur weiterführenden hormonanalytischen Untersuchung erfolgte die Verlegung in unsere endokrinologischen Abteilung. Neben dem cushingoiden Aussehen bestand eine Osteoporose (Z-Wert: -3,1 nach DEXA) und eine arterielle Hypertonie (RR 160–200 mmHg systolisch; 85–95 mmHg diastolisch), die mit einem ACE-Hemmer (Ramipril) und einem Schleifendiuretikum (Furosemid) behandelt wurde.

Hormonanalytische und laborchemische Untersuchungen

Basales Cortisol (8.00 Uhr) im Serum: 834 nmol/l, (180–640)

Cortisol (24.00 Uhr) im Serum: 785 nmol/l, (50–140)

Urinocortisol: 1915 nmol/24 Std., (55–500)

Dexamethason-Kurztest (2 mg): 632 nmol/l, (< 80)

Basales ACTH: 42 pg/ml, (17–52)

Dexamethasonhemmtest (4 × 2 mg/die über 3 Tage):
705 nmol/l im Serum, 106 nmol/24Std. im Urin

CRH-Test: von 895 auf 1475 nmol/l

ACTH nach Gabe von CRH: von 38 auf 68 pg/ml

Das Blutbild wies eine Leukozytose (12,2/nl) bei einer Blutkörperchengeschwindigkeit von 50 mm n.W. in der 1. Stunde auf. Die Kernkörpertemperatur betrug 36,2°C. Lebertransaminasen, Pankreasenzyme, Plasmaglukose 101 mg/dl, Nierenretentionswerte sowie Elektrolyte und Gerinnungsparameter (TPZ, PTT, TZ, INR) waren unauffällig. Ausserhalb des Normbereiches lagen: LDH 542 U/l (< 250), γ -GT 122 U/l (< 18), AP 201 U/l (< 180). Bezüglich der Hypophysenfunktion war die gonadotrope Achse kompromittiert: LH (< 0,8 U/l) und FSH (< 0,6 U/l), TSH 0,37 mU/l (Normalbereich: 0,3–4,0), fT4 13 pmol/l (10–25), Gesamt-T4 67 nmol/l (58–154), Gesamt-T3 0,76 nmol/l (1,23–3,08) im Sinne eines Low T3-Syndroms. Prolaktin 11,8 ng/ml (< 25), IGF-1: 168 ng/ml (70–246). Für einen Diabetes insipidus ergab sich bei ausbleibender Polyurie, Polydipsie sowie einer normalen Serum- (285 mosm/kg) und Urinosmolalität (550 mosm/kg) keinen Anhalt. Die weiteren hormonanalytischen Untersuchungen bezüglich des Nebennierentumors zeigten keinen Hinweis auf eine

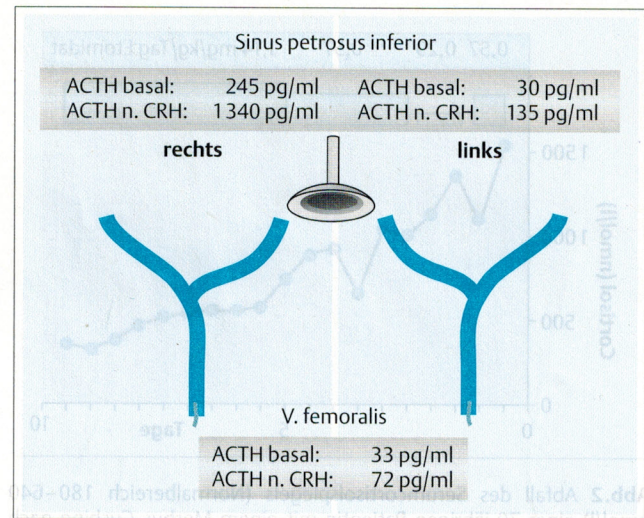


Abb.1 Sinus-petrosus-inferior-Sampling einer 70-jährigen Patientin mit einem Morbus Cushing.

Hormonaktivität (Noradrenalin 26,9 und 34,7 μ g/die (< 80); Adrenalin 1.1 mg/die (< 20); Aldosteron i.Pl. und Renin i.Pl. normwertig; DHEAS 79 μ g/dl (17–90).

Ergänzende Untersuchungen

Die kernspintomographische Untersuchung der Hypophysenregion zeigte eine empty Sella ohne Nachweis eines Hypophysenadenoms. Das anschließend durchgeführte Sinus petrosus Sampling (Messung von ACTH basal sowie nach Gabe von CRH und Bildung des Quotienten aus ACTH basal/peripher in der Vena femoralis, **Abb.1**) wies einen deutlichen Konzentrationsprung des ACTH von zentral (re. Sinus petrosus inf.) nach peripher (V. femoralis) nach (7:1; Normalbereich: < 2:1). Nach Gabe von CRH stieg sowohl ACTH als auch Cortisol deutlich an. Im Octreotid-Szintigramm ließ sich kein Somatostatin-Rezeptor-positives Tumorgewebe nachweisen.

Therapie und Verlauf

Während des stationären Aufenthaltes entwickelte sich eine Tinea im Bereich des Unterschenkels und des Bauches als auch eine beginnende beidseitige Pneumonie (14,15). Es folgten eine antimykotische Therapie mit Fluconazol und eine antibiotische Therapie mit Ceftriaxon. Die Myopathie der Patientin betraf im Verlauf die Muskulatur der Arme und Beine als auch die Atemmuskulatur, sodass in der Folgezeit eine Sauerstoffgabe notwendig wurde. Bis zur geplanten transssphenoidalen Hypophysenoperation wurde der Cortisolexzess durch intravenöse Gabe von Etomidat gesenkt (**Abb.2**). Zwei Tage nach der Hypophysektomie konnte die Patientin extubiert werden und zeigte fortan zufriedenstellende Blutgasparameter ohne Sauerstoffgabe. Die Tinea, die Pneumonie und auch die Myopathie waren rückläufig. Der Cortisolexzess war beseitigt und es bestand eine corticotrope, gonadotrope, thyreotrope und somatotrope Insuffizienz ohne Zeichen eines Diabetes insipidus. Histologisch bzw. immunzytochemisch ließ sich ein ACTH-produzierendes Hypophysenadenom nachweisen.

pe um Frau Schumm-Draeger beobachtete Entwicklung einer Zunahme der IC durch das Levothyroxinärmere und iodreichere Medikament B, deutete sich zwar an, war aber nicht zuletzt wegen der niedrigen Fallzahl und der großen interindividuellen Streubreite statistisch nicht sicher nachweisbar. Inwieweit die im Vergleich zu anderen Untersuchungen (15, 24) bereits vor der Studie relativ hohe IC der Patientinnen an der geringen Iodaufnahme in die Schilddrüse unter Therapie beteiligt ist, bleibt offen.

Der deutliche Zusammenhang zwischen einer niedrigen IC und der Schilddrüsengröße bzw. der posttherapeutischen Volumenzunahme bestätigt eindrücklich die heutige Vorstellung über die Pathogenese der euthyreoten Struma und die wichtige Rolle der IC.

Das Schilddrüsenvolumen gilt in der Praxis als das ausschlaggebende Kriterium in der Beurteilung der Effektivität einer Strumatherapie. Hier war zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied nachweisbar. Die im Vergleich zu anderen Studien (5, 11, 12, 19, 20) geringeren Volumenabnahmen lassen sich weitgehend durch die kleineren Ausgangsvolumina der Studienpatientinnen und die vergleichsweise kurze Therapiedauer erklären.

Unter Therapie konnte in beiden Gruppen eine signifikante Erhöhung der Iodausscheidung im Spontanurin und damit eine deutliche Verbesserung der Iodversorgung beobachtet werden, allerdings lag die Iodurie nach der Beobachtungsphase nur wenig über den Ausgangswerten. Zusammen mit der fehlenden Erhöhung der IC unter Therapie macht dieser Befund die Bedeutung der Rezidivprophylaxe mit Iodid nach erfolgter Strumatherapie deutlich.

Folgerung

In dieser Studie zur Wirksamkeit zweier verschieden dosierter Levothyroxin-Iodid-Kombinationspräparate konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Medikamenten festgestellt werden. Bei vergleichbar guter Wirksamkeit und Verträglichkeit schneidet die 1:2 Kombination (75 µg Levothyroxin + 150 µg Iodid) wegen des geringeren TSH-Anstiegs nach Behandlung geringfügig besser ab. Eine längere Behandlungsdauer von sechs Monaten oder länger und eine Rezidivprophylaxe mit Iodid nach erfolgreicher Behandlung scheinen in Anbetracht der Entwicklung der intrathyreoidalen Iodkonzentration, des Schilddrüsenvolumens und der Iodurie vorteilhaft.

Danksagung: Wir danken den Kollegen Dres. M. Scheubeck, J. U. Eberhard, F. Jost und G. Ruppert sowie der Fa. Henning Berlin GmbH für ihren wertvollen Beitrag zum Gelingen dieser Studie.

Literatur

- 1 Bottermann P. Strumatherapie mit Schilddrüsenhormonen oder Jodid? *Inn Med* 1990; 17: 59-62
- 2 Bray GA. Increased sensitivity of the thyroid in iodine-depleted rats to the goitrogenic effects of thyrotropin. *J Clin Invest* 1968; 47: 1640-1647
- 3 Brunn J, Block U, Ruf G, Kunze WP, Scriba PC. Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-time-Sonographie. *Dtsch Med Wschr* 1981; 106: 1338-1340
- 4 Derwahl M. Von der diffusen Struma zur Knotenstruma. *Internist* 1998; 39: 577-583

- 5 Förster G, Krummenauer F, Hansen C, Beyer J, Kahaly G. Individuell dosiertes Levothyroxin mit 150mg Jodid versus 100mg Levothyroxin kombiniert mit 100mg Jodid. *Dtsch Med Wschr* 1998; 123: 685-689
- 6 Gärtner R. Strumatherapie mit Schilddrüsenhormonen oder Jodid? *Dtsch Med Wschr* 1987; 112: 987-989
- 7 Gärtner R, Bechtner G, Rafferzeder M, Greil W. Comparison of urinary iodine excretion and thyroid volume in students with or without constant iodized salt intake. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105: 43-45(Suppl 4)
- 8 Gärtner R, Dugrillon A. Vom Jodmangel zur Struma. *Pathophysiologie der Struma. Internist* 1998; 39: 566-573
- 9 Goretzki PE, Koob R, Koller C, Roher HD. Thyrotropin (TSH) stimulates cell growth and DNA synthesis in monolayer cultures of human thyrocytes independent of the adenylate-cyclase system. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1987; 281: 273-280
- 10 Hampel R, Kühlberg Th, Klein K et al. Strumaprävalenz in Deutschland grösser als bisher angenommen. *Med Klinik* 1995; 90: 324-329
- 11 Hotze A, Bockisch A, Briele B, Horst M, Ruhlmann J, Biersack HJ. Therapie der Jodmangelstruma mit Levothyroxin und einer Kombination aus Jodid und Levothyroxin. *Nuc Compact* 1989; 20: 166-170
- 12 Klemenz B, Förster G, Wieler H et al. Studie zur Kombinationstherapie der endemischen Struma mit zwei unterschiedlichen Thyroxin/Iodkombinationen. *Nuklearmedizin* 1998; 37: 101-106
- 13 Koutras DA, Karaiskos KS, Pipingos GD et al. Treatment of endemic goitre with iodine and thyroid hormones, alone or in combination. *Endocrinol Exp* 1986; 20: 57-65
- 14 Kreisig T, Pickardt CR, Knesewitsch P. Einfluss der Jodidtherapie auf Jodgehalt und Volumen der diffusen Struma im Erwachsenenalter. In: Röher HD, Weinheimer B, editors. *Schilddrüse 1991*. Walter de Gruyter, Berlin, 1992: 48-55
- 15 Leisner B. Treatment of diffuse simple goitre with iodide. In: Reinwein D, Scriba PC, editors. *Treatment of endemic and sporadic goitre*. Schattauer, Stuttgart, 1985: 203-212
- 16 Leisner B, Henrich B, Knorr D, Kantlehner R. Effect of iodide treatment on iodine concentration and volume of endemic non-toxic goitre in childhood. *Acta Endocrinol* 1985; 108: 44-50
- 17 Liesenkötter KP, Kiebler A, Stach B, Willgerodt H, Grüters A. Small thyroid volumes and normal iodine excretion in Berlin schoolchildren indicate full normalization of iodine supply. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105: 46-50
- 18 Many MC, Denef J-F, Hamudi S, Cornette C, Hamout S, Beckers C. Wirkung von Jodid und Thyroxin auf Jod-defiziente Schilddrüse der Maus: Eine morphologische und funktionelle Studie. *J Endocr* 1986; 110: 203-210
- 19 Olbricht Th, Hoff H-G, Benker G, Wagner R, Reinwein D. Sonographische Volumetrie der Schilddrüse zur Verlaufskontrolle bei der Thyroxin- und Jodidbehandlung der blanden Struma. *Dtsch Med Wschr* 1985; 110: 863-866
- 20 Pfannenstiel P. Therapie der endemischen Struma mit Levothyroxin und Jodid. *Dtsch Med Wschr* 1988; 113: 326-331
- 21 Reiners C, Hänscheid H, Lassmann M et al. X-ray fluorescence analysis (XFA) of thyroidal iodine content (TIC) with an improved measuring system. *J Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106: 31-33
- 22 Rendl J, Seybold S, Börner W. Urinary Iodide Determined by Paired-Ion Reverse-Phase HPLC with Electrochemical Detection. *Clin Chem* 1994; 40: 908-913
- 23 Rönnefarth G, Kauf E, Deschner F, Forberger M. Therapie der Jodmangelstruma bei Jugendlichen mit Jodid oder einer Kombination von Jodid und Levothyroxin unter besonderer Berücksichtigung der Lipidparameter. *Klin Pädiatr* 1996; 208: 123-128
- 24 Saller B, Hoermann R, Ritter MM, Morell R, Kreisig T, Mann K. Course of thyroid iodine concentration during treatment of endemic goitre with iodine and a combination of iodine and levothyroxine. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 125: 662-667
- 25 Scriba PC. Epidemiologische Einteilung der endemischen Struma. *Dtsch Med Wschr* 1974; 89: 299-300
- 26 Willgerodt H, Keller E, Perschke C, Stach B. The status of iodine nutrition in newborn infants, schoolchildren, adolescents and adults in former East Germany. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105: 38-42

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Chr. Reiners
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-5869
Fax: 0931/201-2247

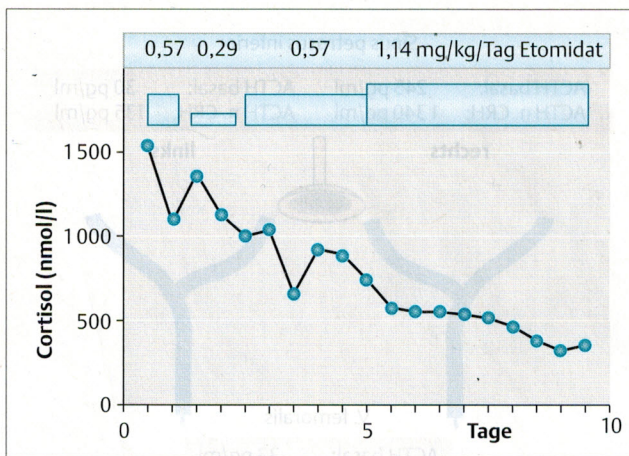


Abb. 2 Abfall des Serumcortisolspiegels (Normalbereich 180–640 nmol/l) einer 70-jährigen Patientin mit einem Morbus Cushing nach intravenöser Gabe von Etomidat.

Diskussion

Die Inzidenz eines Inzidentaloms der Nebenniere liegt zwischen 1,4–8,7% (2). Bei dem Verdacht eines Cushing-Syndroms darf somit nicht zwangsläufig die Diagnose eines adrenalen Cushing-Syndroms ohne Bestimmung des ACTH gestellt werden (3). Erst nach Abschluss der hormonanalytischen Untersuchungen ist die bildgebende Diagnostik sinnvoll (4). Da im vorliegenden Fall eine empty Sella vorlag, wurde zur genaueren Verifizierung ein Sinus-petrosus-Sampling durchgeführt, welches bei einem ACTH-Quotienten (zentral:peripher) von 7:1 (Normalbereich < 2:1) die Diagnose eines ACTH-produzierenden Hypophysenadenoms bestätigte. Das Sinus-petrosus-Sampling ist somit ein geeignetes Verfahren zur Differenzierung zwischen einem ACTH-produzierenden Hypophysenadenom und einem ektopten ACTH-Syndrom (5, 6, 7).

Unter einer empty Sella (»intraselläre Arachnoidozele«) ist eine Herniation der basalen Zisternen in die Sella turcica zu verstehen. Röntgenologisch und kernspintomographisch stellt sich der Sella-Boden liquordicht dar. Die Hypophyse kann an den Sella-Boden komprimiert sein, wobei endokrinologische Defizite jedoch selten sind (8, 9, 10).

Neben der empty Sella, das den Hypophysentumor wie im vorliegenden Fall an den Sella-Boden drücken kann, muss an die Möglichkeit eines parasellären Adenoms gedacht werden bei dem nach erfolgter Hypophysektomie das Cushing-Syndrom persistiert. Differentialdiagnostisch ist auch an ein sogenanntes zyklisches Cushing-Syndrom zu denken (12, 13).

Zur medikamentösen Vorbehandlung und Beseitigung des Cortisolüberschusses wird zwischen Pharmaka zur Hemmung der ACTH-Freisetzung (z.B. Octreotid) und Pharmaka zur Hemmung der Cortisolfreisetzung unterschieden. Letztere lassen sich in adrenotoxische (z.B. Mitotane) und adrenostatische (z.B. Etomidat) Pharmaka einteilen. Etomidat wirkt bereits in submarkotischer Dosierung adrenostatisch und hat nach dem Absetzen den Vorteil der erhaltenen Nebennierenfunktion (16, 17, 18).

Literatur

- 1 Newell-Price J, Jorgensen JO, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Horm Res* 1999; 51: 81–94(Suppl 3)
- 2 Reincke M, Fassnacht M, Vath S, Mora P, Allolio B. Adrenal incidentalomas: a manifestation of the metabolic syndrome? *Endocr Res* 1996; 22: 757–761
- 3 Oelkers W. Diagnostic puzzle of the adrenal »incidentaloma«. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 419–421
- 4 Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 43–56
- 5 Lange M, Efsen F, Mathiesen ER, Feldt-Rasmussen UF. Diagnosis of ACTH-producing tumors. Can sinus petrosus catheterization be avoided? *Ugeskr Laeger* 2000; 162: 1401–1402
- 6 Frey H, Torjesen PA, Enge IP, Stiris MG, Reinlie S. Analysis of blood from the inferior sinus petrosus in patients with Cushing syndrome and acromegaly. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1994; 114: 2257–2261
- 7 Schulte HM, Allolio B, Gunther RW, Benker G, Windeck R, Winkelmann W, Reinwein D. Bilateral and simultaneous sinus petrosus inferior catheterization in patients with Cushing's syndrome: Plasma-immunoreactive-ACTH-concentrations before and after administration of CRF. *Horm Metab Res Suppl* 1987; 16: 66–67
- 8 Gsponer J, De Tribolet N, Deruaz JP, Janzer R, Uske A, Mirimanoff RO, Reymond MJ, Rey F, Temler E, Gaillard RC, Gomez F. Diagnosis, treatment, and outcome of pituitary tumors and other abnormal intrasellar masses. Retrospective analysis of 353 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 236–269
- 9 Buchfelder M, Nistor R, Fahlbusch R, Huk WJ. The accuracy of CT and MR evaluation of the sella turcica for detection of adrenocorticotrophic hormone-secreting adenomas in Cushing disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993; 14: 1183–1190
- 10 Spagnoli W, Ramponi C, Davi MV, Francia G. Cushing's disease associated with empty sella: a clinical case treated for years with ketoconazole. *Ann Ital Med Int* 1996; 11: 275–278
- 11 Pluta RM, Nieman L, Doppman JL, Watson JC, Tresser N, Katz DA, Oldfield EH. Extrapituitary parasellar microadenoma in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2912–2923
- 12 Calvo-Romero JM, Morales-Perez F, Diaz-Perez J. Cyclic Cushing's disease associated with primary empty sella. *Eur J Intern Med* 2000; 11: 168–170
- 13 Sakaguchi H, Inoue D, Kataoka K, Koshiyama H, Aoki N, Nakao K. Two cases of empty sella syndrome with variable dexamethasone-suppressibility of ACTH and cortisol. *Endocr J* 1996; 43: 417–422
- 14 Kim DS, Park SK, Choi WH, Kim TW, Choi YY, Jeon SC, Ryu JS. Pneumocystis carinii pneumonia associated with a rapid reduction of cortisol level in a patient with ectopic ACTH syndrome treated by octreotide and ketoconazole. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 146–150
- 15 Bakker RC, Gallas PR, Romijn JA, Wiersinga WM. Cushing's syndrome complicated by multiple opportunistic infections. *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 329–333
- 16 Drake WM, Perry LA, Hinds CJ, Lowe DG, Reznick RH, Besser GM. Emergency and prolonged use of intravenous etomidate to control hypercortisolemia in a patient with Cushing's syndrome and peritonitis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3542–3544
- 17 Engelhardt D. Steroid biosynthesis inhibitors in Cushing's syndrome. *Clin Invest* 1994; 72: 481–488
- 18 Engelhardt D, Weber MM. Therapy of Cushing's syndrome with steroid biosynthesis inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 49: 261–267

Korrespondenz

Dr. Burkhard L. Herrmann
Abt. für Endokrinologie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45122 Essen
Tel.: 0201/723–2854
Fax: 0201/723–5972
E-Mail: burkhard.herrmann@uni-essen.de