

D. Schyra, G. Ehninger, M. Breidert

Diagnostik und Therapie neuroendokriner Tumoren

TU Dresden
Medizinische Fakultät
Medizinische Klinik und Poliklinik I

Untersuchungsergebnisse von Patienten aus dem Raum Dresden 1993-1999

Zusammenfassung:

Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes stellen aufgrund ihrer Seltenheit, ihrer biologischen Vielfalt und der unterschiedlichen Wachstumskinetik eine große Herausforderung für Diagnostik und Therapie dar. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Krankenakten von über 60 Patienten aus dem Raum Dresden ausgewertet. Anhand dieser Daten werden die Besonderheiten neuroendokriner Tumoren bezüglich Symptomatik, Krankheitsverlauf, Erkrankungsdauer, Zweiterkrankungen und Prognose dargestellt und die angewandten diagnostischen Mittel und Therapien mit dem aktuellen Wissensstand verglichen. So werden z.B. die Tumormarker Chromogranin und Neuronenspezifische Enolase (NSE) in ihrem diagnostischen Wert beurteilt.

Bei einer großen Anzahl therapeutischer Möglichkeiten wurde die Metajodbenzylguanidintherapie (MIBG) bei diesem Patientengut sehr häufig und mit guten Erfolgen angewandt.

Entscheidend für die erfolgreiche Therapie ist eine zeitige Tumordiagnose. Oft sind Symptome neuroendokriner Tumoren jedoch sehr unspezifisch. Deshalb ist bei geringstem Tumorverdacht eine richtige Diagnostik, unter anderem bestehend aus bildgebenden Verfahren, Tumormarker- (Chromogranin) und Hormondiagnostik (Serotonin, 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES)), sehr wichtig. Eine zeitige Diagnose erhöht die Chancen einer kurativen chirurgischen Therapie.

Schlüsselwörter: Neuroendokrine Tumoren, Diagnostik, kurative und palliative Therapie, Zweittumoren

Einleitung

Die heutigen Erkenntnisse über die Entstehung neuroendokriner Tumoren sind noch sehr jung. Zum besseren Verständnis ihres klinischen Erscheinungsbildes, aber auch der Möglichkeiten von Diagnostik und Therapie soll deshalb kurz auf die Pathogenese eingegangen werden. Embryologisch gesehen lassen sich die verschiedenen neuroendokrinen Zellen des Gastrointestinaltraktes einem System mit gemeinsamem Ursprung in der Neuralleiste zuordnen (Pearse et al, 1996). Diese wiederum geht aus dem Ektoderm hervor. Im Laufe der Embryonalentwicklung wandern Neuralleistenzellen aus und verteilen sich im gesamten Körper (zum Beispiel Herz, Lunge Gastrointestinaltrakt). Neuroendokrine Zellen des Gastrointestinaltraktes entstammen damit alle dem gleichen Keimblatt und bilden den peripheren endokrinen Anteil des Nervensystems. Dementsprechend sind sie in der Lage, eine Vielzahl von biogenen Aminen (Stoffklassen, welche durch Decarboxylierung von Aminosäuren entstehen, z.B. Tryptamin zu Serotonin, Tyrosin zu Dopamin, Adrenalin oder Noradrenalin) und Peptidhormonen (z.B. Calcitonin, Insulin) zu synthetisieren und über Axone in den Blutstrom zu sezernieren. Entartete Zellen des von Pearse beschriebenen endokrinen Systems leiten sich also von spezialisierten epithelialen Zellen ab. Tumoren dieses Systems können sich – ebenso wie gesunde neuroendokrine Zellen – hinsichtlich ihres Entstehungsortes, ihrer Sekretionsprodukte und ihrem biologischen Verhalten unterscheiden.

Nach diesen Gesichtspunkten erstellten Capella et al. 1994 eine Systematik neuroendokriner Tumoren (welche in die WHO-Klassifikation

aus dem Jahre 2000 eingegangen ist) unter der Verwendung folgender Kriterien:

- Tumorlokalisation
- Tumorgröße
- Gefäßinvasion
- Proliferationsaktivität
- funktionale Aktivität
- histologische Differenzierung.

Das klinische Erscheinungsbild neuroendokriner Neoplasien kann einmal durch die Lokalisation der Tumoren und ihrer Metastasen, zum anderen aber durch die erhöhte Konzentration biogener Amine im Blut geprägt werden. Die klassische Form dieses Erscheinungsbildes stellt das Karzinoidsyndrom mit seiner Symptomtrias Diarrhoe, Flush und Rechtsherz- endokardfibrose dar. Es tritt insgesamt nur bei etwa 5% aller Patienten auf (Burke et al, 1997). Die überwiegende Mehrzahl der Patienten leidet unter weniger spezifischen Beschwerden wie z.B. Schmerzen, Obstipation, Gewichtsverlust, aber auch an der zum Karzinoidsyndrom zählenden Diarrhoe. Aus diesem Grund ist die Diagnostik neuroendokriner Tumoren, auch bei ausgeprägter klinischer Symptomatik, oft sehr schwierig. So ist das weitere therapeutische Vorgehen häufig vom Zeitpunkt der Diagnose des neuroendokrinen Tumors abhängig. Die zentrale Stellung in der Behandlung neuroendokriner Tumoren nimmt das operative Vorgehen ein. Bei lokal begrenzten Tumoren sind kurative, radikale Resektionen möglich, während Patienten mit metastasierten Neoplasien aufgrund des langsamen Tumorwachstums noch von „Debulking“-Operationen (Tumormassenreduktion) profitieren können (Martin et al, 1983).

Neben der chirurgischen Therapie spielt die palliative Behandlung eine große Rolle. Hier stehen mehrere Therapeutika wie z.B. Somatostatinanaloga, Metajodbenzylguanidin (MIBG), Interferon und Chemotherapeutika zur Verfügung. Allerdings setzt der optimale Einsatz aller diagnostischen und therapeutischen Mittel bei einem so heterogenen Krankheitsbild ein hohes Maß an interdisziplinärer Zusammenarbeit voraus. Es bedarf der Kooperation der Endokrinologen mit den Gastroenterologen und Onkologen, aber auch mit dem Chirurgen, Pathologen und Nuklearmediziner – und nicht zuletzt – mit dem Hausarzt der Patienten. In dieser Arbeit werden die Besonderheiten neuroendokriner Tumoren bezüglich Symptomatik, Krankheitsverlauf, Erkrankungsdauer, Zweiterkrankungen und Prognose dargestellt und die angewandten diagnostischen Mittel und Therapien mit dem aktuellen Wissensstand verglichen. Neuroendokrine Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems stellen mit einer Inzidenz von 1/100.000 Einwohner/Jahr eine sehr seltene Tumorerkrankung dar. Dennoch konnten im Raum Dresden 75 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren erfasst werden (1993/6-1999). Angaben über Hormonaktivität, Symptome, Therapien und Überlebenszeit waren bei 60 dieser Patienten verfügbar. Die Patientendaten wurden Krankenakten medizinischer Einrichtungen aus dem Raum Dresden entnommen.

Ergebnisse

Geschlecht und Erkrankungsalter

Neuroendokrine Tumoren sind oft lange Zeit indolent. Dadurch wird die Diagnostik sowie die Bestimmung der Inzidenz und des Erkan-

Tabelle 1: Diagnostischer Weg bis zum endgültigen Befund eines neuroendokrinen Tumors

Ausgangssituation/ Fallzahl	Diagnose eines NET durch Histologie/ Immunhistochemie einer Tumorbiopsie
Tumorerkennung durch Ultraschall 13	13
Tumorerkennung durch Gastroskopie 6	6
Tumorerkennung durch Koloskopie 6	6
Tumorerkennung durch Pelviskopie 1	1
Tumorerkennung durch Rektalpalpation 1	1 bei nachfolgender Koloskopie
kein Tumorverdacht bei OP- Präparat 8	8 (Routinebiopsie Appendix, Rektumpolyp)
Operation bekannter Tumoren unklaren zytologischen Ursprungs 21	21
Operation bekannter Tumoren bekannten zytologischen Ursprungs 2	2 (zusätzlicher NET)
unbekannte Ausgangssituation 2	2

kungsalters erschwert (Bajetta et al, 2000). Aus diesem Grund wurde das Alter der Patienten (Männer n = 31, Frauen n = 29) bei

endgültiger Diagnosesicherung als Erkrankungsalter definiert. Statistisch konnte bei einem p-Wert von $p = 0,25$ ein signifikanter Unterschied bezüglich des Erkrankungsalters zwischen Männern und Frauen nicht festgestellt werden ($p > 0,05$).

Diagnostik

Der diagnostische Weg bis zur histologisch sicheren Krankheitserkennung war bei 52 Patienten nachvollziehbar (Tabelle 1):

– Eine internistische Diagnostik wurde bei 21 Patienten beschritten. Sie erfolgte nicht in jedem Falle primär aus einem Tumorverdacht heraus. Häufigste diagnostische Mittel waren der Ultraschall (13 Anwendungen) sowie die Gastroskopie und Koloskopie (je 6 Anwendungen). Kuwada et al. (2000) bemerken dazu: „Wenn die Indikationen zur gastrointestinalen Endoskopie zunehmen würden, so könnten mehr neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes entdeckt werden. Die Diagnostik und das anfängliche „Krankheitsmanagement“ lägen damit in den Händen der Gastroenterologen“.

– Bei weiteren 31 Patienten wurde die Erkrankung postoperativ anhand eines Operationspräparates erstmalig diagnostiziert. In 8 Fällen war die Diagnose des neuroendokrinen Tumors wiederum zufällig. Eine endgültige, sichere Diagnose stellte bei allen 60 Patienten der Pathologe anhand von Gewebeproben. Die histologischen bzw. immunhistochemischen Untersuchungen wurden 21x vom Internisten und 31x vom Chirurgen angefordert.

Lokalisation des Primärtumors

Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes werden in Abhängigkeit von der Lokalisation des primär befallenen Organs, als Fore-, Mid- oder Hindguttumoren bezeichnet. Zum Zeitraum der Datenerhebung standen uns von 75 Patienten Informationen über die Tumorprimärlokalisation zur Verfügung (Tabelle 2).

Tumormetastasen

Neuroendokrine Tumoren metastasieren bevorzugt in Leber und Lymphknoten; jedoch können Tochtergeschwülste fast überall im Körper vorkommen (Maton et al, 1995). In der vorliegenden Studie waren bei mehr als 50% der Patienten (n = 33) Metastasen bekannt. Bei 23 Patienten konnten Lebermetastasen und bei 18 Patienten Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. Fünf Patienten litten an Lungen- und 2 Patienten an Knochenmetastasen.

Therapie

Patienten mit neuroendokrinen Karzinomen haben eine hohe 5-Jahres-Überlebensrate. Ursache dafür ist nicht nur die langsame Ausbreitungstendenz maligner neuroendokriner Zellen, sondern auch die große Anzahl therapeutischer Möglichkeiten. So erhielten 54 Patienten (90%) eine Therapie (Tabelle 3). Aus nachfolgenden Gründen (Tabelle 4) sind die einzelnen Therapiemöglichkeiten nur beschränkt einsetzbar.

Neuroendokrine Tumoren und maligne Zweittumoren

Bei 8 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren konnten zusätzliche maligne Zweiterkran-

Tabelle 2: Primärlokalisation und Häufigkeit neuroendokriner Tumoren (n = 75)

Darmabschnitt und Anzahl der Primärlokalisationen	Organ des jeweiligen Darmabschnittes	Anzahl der Primärlokalisationen pro Organ	Prozentualer Anteil der Tumoren pro Organ bzgl. aller 75 Primärtumoren
Foregut (n = 15) (20%)	Duodenum	0	0
	Magen	12 (80%)	16%
	Lunge	3 (20%)	4%
Midgut (n = 41) (54,7%)	Pankreas	9 (22%)	12%
	Jejunum	1 (2,4%)	1,3%
	Ileozökal	21 (51,2%)	28%
	Appendix	9 (21,5%)	12%
	Kolon ascendenz	1 (2,4%)	1,3%
Hindgut (n = 11) (14,7%)	Kolon descendenz	0	0
	Rektum	11 (100%)	14,7%
CUP (n = 8) (10,6%)	CUP	8 (100%)	10,6%

Tabelle 3: Therapie neuroendokriner Tumoren bei 54 Patienten

Therapieart	Anzahl Frauen	Durchschnittsalter bei Therapiebeginn	Anzahl Männer	Durchschnittsalter bei Therapiebeginn
Operation	24	51,8	20	57
Octreotid	4	66	8	62
Interferon	2	57	4	65,5
Chemotherapie	3	51,5	4	58
MIBG	6	60,5	12	59,5
Chemoembolisation	1	58	0	0
Mistelpräparate	0	0	2	60,5
keine Therapie	2	65	4	65,5

Tabelle 4: Ursachen für Therapieabbrüche bzw. Therapieunterlassungen (n = 25)

Therapieart	Ursachen für Therapieabbruch bzw. Therapieunterlassung	Anzahl der Patienten
Sandostatin/ Octreotid	keine Octreotidrezeptoren	4
	Unverträglichkeit	1
Operation	Inoperabilität	8
MIBG	keine Speicherung	5
	Unverträglichkeit	3
Chemo	kein Ansprechen	1
	Unverträglichkeit	1
Interferon	kein Ansprechen	0
	Unverträglichkeit	2

Tabelle 5: Lokalisation neuroendokriner Tumoren und maligner Zweitumoren (n = 8)

Lokalisation des neuroendokrinen Tumors	Lokalisation des zusätzlichen malignen Tumors
Lunge	Lunge (Adeno-Ca)
Lunge	Lunge (Adeno-Ca)
Magen	Gallenblase
Magen	Magen (Adeno Ca)
Coeccum	Ovar
distales Ileum	Rektum
distales Ileum	Kolon-Flexur
Appendix	Lunge (Adeno Ca)

kungen festgestellt werden (Tabelle 5). In 6 Fällen wurde der neuroendokrine Tumor zufällig bei der Diagnostik oder Therapie eines anderen malignen Prozesses entdeckt.

Diskussion

Zwischen dem Auftreten erster Symptome und der Feststellung der Diagnose „Neuroendokriner Tumor“ vergehen im Durchschnitt 4,5 Jahre (Kaplan et al. 1995). Diese Diagnoseverzögerung ist neben der Spätsymptomatik ein weiterer Grund für die geringen Chancen einer kurativen Therapie symptomatischer neuroendokriner Tumoren.

Wesentliche Diagnoseverzögerungen wurden in der vorliegenden Arbeit in 12 Fällen beob-

achtet (von einem Monat bis hin zu 5 Jahren). Dafür gibt es folgende Gründe:

1. Der neuroendokrine Tumor ist eine kleine Neubildung und entzieht sich damit einer raschen Diagnostik.
2. Infolge langsamen Tumorwachstums kommt es erst spät zu einer entsprechenden Symptomatik und dem damit verbundenen Leidensdruck des Patienten.
3. Die Symptomatik neuroendokriner Tumoren kann sehr unspezifisch sein (Diarrhoe, Bauchschmerzen, Obstipation). Der Patient vermutet für gewöhnlich nur harmlose Krankheiten etwa im Sinne einer Gastroenteritis. Die Vorstellung bei einem Arzt wird dadurch verzögert.
4. Neuroendokrine Tumoren sind selten (1-2/100000). Für ihre Diagnostik kann daher die Sensibilisierung des Arztes für dieses Krankheitsbild fehlen.

Die endgültig sichere Diagnose wurde bei allen Patienten vom Pathologen gestellt.

Bei dem Verdacht auf das Vorliegen eines neuroendokrinen Tumors ist die Labordiagnostik von Hormonen und Tumormarkern sehr hilfreich. Hier sind sowohl die vom Tumor in gesteigertem Maße produzierten Hormone (z.B. Serotonin, Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, 5-HIES), als auch die Tumormarker (z.B. NSE, Chromogranin) von Bedeutung. Aussagekraft und Spezifität der genannten Parameter hinsichtlich Diagnostik, Prognose und Verlauf neuroendokriner Tumoren sind jedoch sehr unterschiedlich. Bei pathologischen Werten der Hormone Noradrenalin, Adrenalin und/oder Dopamin erfolgte immer eine zusätzliche Bestimmungen des Serotoninwertes bzw. der 5-HIES. Therapeutische und oder diagnostische Konsequenzen (z.B. Rezidiv- oder Metastasensuche, Neueinstellung einer Sandostatintherapie) erfolgten jedoch immer in Anlehnung an die Werte von Serotonin und der 5-HIES i.U.. Es kann also geschlussfolgert werden, dass die Diagnostik von Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin durch die Bestimmung der Parameter Serotonin und/oder 5-HIES häufig ersetzt werden könnte.

Bezüglich der Tumormarker konnte sich Chromogranin A als universeller Marker für die verschiedensten neuroendokrinen Tumoren bisher nicht durchsetzen. Dagegen wurde NSE als Marker fast doppelt so häufig verwendet (n=18). In 10 von 18 Fällen war NSE

deutlich erhöht. Chromogranin A wurde bei 10 Patienten bestimmt und war in 8 Fällen stark erhöht. Als Verlaufsparemeter wurde Chromogranin A bei 6 Patienten wiederholt bestimmt. In allen Fällen zeigten diese Werte deutliche therapiebedingte Änderungen. Damit hat Chromogranin A als Marker für neuroendokrine Tumoren einen großen Wert. Die NSE-Bestimmung ist nicht sinnvoll und sollte daher unterlassen werden.

Trotz Metastasierung haben neuroendokrine Tumoren einen relativ günstigen Verlauf mit hoher 5-Jahresüberlebensrate. Viele Patienten leben lange Zeit mit ihrer Erkrankung, ohne in ihrer Lebensqualität eingeschränkt zu sein. C.G. Moertel prägte deshalb den Satz: "For many patients-for most of them early on-no treatment is the best treatment". (Für viele Patienten ist keine Therapie die beste Therapie)(Moertel et al, 1992).

Solange jedoch die Möglichkeit einer gänzlichen Tumorbeseitigung besteht, ist die chirurgische Therapie das Mittel der Wahl. Die Operation stellt die einzige kurative Therapiemöglichkeit neuroendokriner Tumoren dar (Adams et al, 2000). Sie hat zudem einen hohen Stellenwert bei der Vorbeugung bzw. Linderung von Symptomen (z.B. Debulkingoperation). In der vorliegenden Studie war die Operation die häufigste genutzte Therapie. Bei 49 Patienten (81,6%) wurde ein chirurgischer Eingriff vorgenommen. In 5 Fällen musste die Operation bei inoperablem Tumor abgebrochen werden. Somit konnte bei 44 Patienten (73,3%) der chirurgische Eingriff als Therapie angesehen werden. Bei 31 von Ihnen blieb der chirurgische Eingriff die einzige therapeutische Maßnahme. Bei Sechzehn operierten Patienten konnte man bis zum Abschluss der Datenerhebung von einer Krankheitsheilung ausgehen. Eine Inoperabilität wurde bei 8 Patienten beschrieben – 5x intraoperativ und 3x präoperativ.

Für alle nicht kurativ behandelbaren Patienten standen weitere therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung. Dabei hatten die Beherrschung der Tumorsymptomatik und die Beeinflussung des Tumorwachstums Priorität. Im einzelnen wurden folgende palliative Behandlungsmethoden in abnehmender Häufigkeit angewandt:

- MIBG (Metajodbenzylguanidin)
- Somatostatinanaloge (Sandostatin/Octreotid)

- Chemotherapie
- Interferon
- Chemoembolisation
- Mistelpräparate

Von ursprünglich 21 Patienten boten nur 13 die Voraussetzung für wiederholbare und damit suffiziente MIBG Therapien. In allen 13 Fällen konnte eine Besserung der Tumorsymptomatik erreicht werden. Bei 7 Patienten wurde zusätzlich eine Tumorregression bzw. ein Aufhalten der Tumorprogression beschrieben. Mit Somatostatin wurden zwölf Patienten behandelt. Somatostatin (auch Somatotropin release-inhibiting factor (SRIF) genannt) inhibiert die Synthese und Freisetzung biogener Amine und regulatorischer Peptide via sst-2 Rezeptor (Benali et al, 2000). Außerdem fungiert es als Neurotransmitter/Neuromodulator und kann antiproliferative Wirkungen erzielen (Bystander Effekt)(Rault et al, 1994, Ducreux et al, 2000). Die hemmende Wirkung synthetischer Somatostatinanaloga auf die Hormonenfreisetzung übertrifft die des natürlichen Somatostatins (Afargan et al, 2001). Damit sind Somatostatinanaloga besonders gut zur Therapie hormonbedingter Tumorsymptome geeignet. Dabei geht eine Dosiserhöhung mit verbesserter Kontrolle von Flush, Diarrhoe und den 5-HIES Spiegeln einher (Harris et al, 1995). Obwohl eine große Anzahl von Nebenwirkungen auftreten kann, wird die Therapie meist gut vertragen und stellt damit ein sehr erfolgreiches Behandlungsprinzip dar (Gregor et al, 2000). So konnten 11 Patienten dieser Studie erfolgreich mit Somatostatinanaloga behandelt werden. Bei allen wurde eine Besserung der Tumorsymptomatik dokumentiert. Eine Tumorregression wurde nicht beschrieben. Sieben Patienten wurden chemotherapeutisch behandelt. Fünf verschiedene Chemotherapeutika kamen zur Anwendung – allein und in Kombination. In keinem Fall wurden Therapieerfolge dokumentiert. Vier Patienten sind bereits verstorben. Diese Aussagen verdeutlichen, dass der Einsatz einer Chemotherapie häufig als letzte Therapiemöglichkeit angesehen wird. Um den Patienten in einem späten Stadium seiner Erkrankung nicht zusätzlich – oder gar unnötig – mit unerwünschten Nebenwirkungen zu belasten, sollte der Einsatz von Chemotherapeutika sorgfältig überprüft werden.

Sechs Patienten wurden palliativ mit Interferon behandelt. Drei erhielten zusätzlich eine Chemotherapie. In 2 Fällen musste die Inter-

ferontherapie wegen Unverträglichkeit abgebrochen werden. Ein Therapieerfolg wurde nur bei einer Patientin beschrieben. Ähnlich wie Chemotherapeutika wurde auch Interferon nur in wenigen Fällen eingesetzt. Die Ergebnisse lassen infolge zu geringer Behandlungszahlen keine verallgemeinernden Schlüsse hinsichtlich Therapieerfolg und Nebenwirkungen zu.

Benigne neuroendokrine Tumoren wurden bei 13 Patienten (22%) diagnostiziert. Dabei wurden die Kriterien der Benignität nur von sehr kleinen Tumoren, die noch keine Tochtergeschwülste hervorgebracht haben, erfüllt. Da diese Neoplasien nur lokale Symptome verursachen können, entsteht der Verdacht auf das Vorliegen eines neuroendokrinen Tumors zumeist sehr spät. Die Diagnostik benigner neuroendokriner Tumoren ist daher sehr schwierig. Sie werden meist zufällig entdeckt etwa bei Untersuchungen (z.B. Gastroskopie, Koloskopie, Rektoskopie) aus verschiedenen Indikationen heraus. Bei 17 Patienten war die Diagnostik eines neuroendokrinen Tumors ein Zufallsbefund. In 12 Fällen konnten die Tumoren als benigne klassifiziert werden. Die endgültig sichere Klassifizierung gelang jedoch erst durch eine spätere histologische Diagnostik.

Benigne Tumoren sind sicher kurativ behandelbar. Die Wahrscheinlichkeit der malignen

Entartung bei Ausbleiben einer Therapie ist nicht vorherzusagen. So können z.B. nicht entdeckte neuroendokrine Tumoren der Appendix mit zunehmendem Alter kalzifizieren – sie weisen dann nur noch wenige Tumorzellen auf (Wiedenmann et al, 1999).

Neuroendokrine Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems sind aufgrund ihrer Seltenheit, ihrer biologischen Vielfalt und der unterschiedlichen Wachstumskinetik weiterhin eine große Herausforderung für Diagnostik und Therapie. Entscheidend für die erfolgreiche Behandlung sind individuelle Therapieansätze, orientiert am Spontanverlauf der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Tumorproliferation. Um den diagnostischen und therapeutischen Herausforderungen gerecht zu werden, sind eine enge Zusammenarbeit aller betroffenen medizinischen Fachbereiche und eine fundierte Kenntnis dieses seltenen Krankheitsbildes von großer Bedeutung.

Literatur beim Verfasser:

Korrespondenzadresse:
 Privatdozent Dr. med. habil. M. Breidert
 Medizinische Klinik und Poliklinik I
 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
 Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
 Tel.: 0351 4584194, Fax: 4584394