

Zbl Arbeitsmed 2021 · 71:81–85
<https://doi.org/10.1007/s40664-020-00417-3>
Eingegangen: 6. Juli 2020
Überarbeitet: 2. Dezember 2020
Angenommen: 4. Dezember 2020
Online publiziert: 13. Januar 2021
© Der/die Autor(en) 2020



G. M. Oremek · K. Passek · M. H. Bendels · D. Ohlendorf

Abt. Labordiagnostik, Institut für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Umweltmedizin, Goethe Universität Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland

Der Biomarker adrenokortikotropes Hormon (ACTH)

Die vorliegende Übersicht über den Biomarker Adrenokortikotropes Hormon, auch als Kortikotropin bezeichnet (ACTH), ist Teil der Serie „Tumormarker“ des *Zentralblatts für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie* [1–4]. Vorliegende Übersicht basiert auf Grundlagen der „Recommendation European Group on Tumor Markers“, der „S2k-Leitlinie zur Operativen Therapie von Nebennierentumoren“, der „S1-Leitlinie zum Cushing-Syndrom“ [44], der „S1-Leitlinie zum Panhypopituitarismus“, der „S1-Leitlinie zur Nebennierenrindensuffizienz“, der „S1-Leitlinie zum Adrenogenitalen Syndrom“, des „Berichts zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 des Robert Koch-Instituts (ICD-10 C74)“, der „Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments“, des „Rates über In-vitro-Diagnostika“ sowie der Neufassung der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – Rili-BÄK“ [5–14].

Störungen der kortikotropen Achse

Die hypothalamisch-hypophysär-adrenale Achse dient als neuroendokriner Regelkreis zur Kontrolle der Glukokortikoidsekretion der Nebennierenrinde [4–7, 9, 14–18, 34]. Dabei setzt der Hypothalamus das „corticotropin releasing hormone“ (CRH) frei, welches über ein hypophysäres Pfortadersystem schnell und in hoher Konzentration den Hypophysenvorderlappen erreicht und dort wiederum die Hormonfreisetzung von ACTH reguliert. Dieses wiederum steuert die Glukokortikoidsynthese der

Zona fasciculata der Nebennierenrinde [4, 14–22, 34].

ACTH gehört zur Gruppe der Hormone. Diese vom Körper gebildeten Stoffe werden ins Blut abgegeben und steuern so die Funktion bestimmter Organe. Das Hormon ACTH wird von der Hypophyse (Hirnanhangsdrüse) gebildet und reguliert die Bildung der folgenden Nebennierenrindenhormone:

- Kortisol (sog. Glukokortikoide),
- Aldosteron (sog. Mineralkortikoide),
- Nebennierenrindenandrogene.

Auf die Bildung und Freisetzung von Kortisol hat ACTH die stärksten Effekte, so dass die Wirkungen von ACTH auf den Körper indirekt über die vielfältigen Effekte von Kortisol erfolgt [14–22, 34].

Die durch ACTH verursachte Produktion von Kortisol führt zur Ausbildung von männlichen Hormonen (Androgenen) in der Nebennierenrinde. Deshalb haben Frauen mit Morbus-Cushing-Symptomen eine erhöhte Androgenkonzentration im Blut. Eine erhöhte ACTH-Konzentration wird u. a. durch Interleukin-2, den Tumor-Nekrose-Faktor, Vasopressin oder Adrenalin verursacht. Eine verringerte ACTH-Konzentration ist u. a. auf Oxytocin, Alkohol oder Kortisol zurückzuführen [30–32, 36–38].

Morbus Cushing (MC)

Bei einem Morbus Cushing handelt sich in 80 % der Fälle um ein Mikroadenom der Hypophyse, welches das Hormon ACTH freisetzt. Dabei kann es sich sehr selten auch um eine Hyperplasie handeln [4, 5, 17, 23–26]. Infolgedessen kommt es zu einer gesteigerten Kortisolsynthese

der Nebennierenrinde, die zu einer Erhöhung der Morbidität und Mortalität führt [4, 5, 17, 23–26]. In über 50 % der Fälle handelt es sich um ein hypophysäres Mikroadenom mit einem Durchmesser von unter 5 mm, das in der bildgebenden Diagnostik schwer zu erkennen ist [17, 23, 26]. Nur in 10 % der Fälle kommt es zu Verdrängungserscheinungen durch den Tumor [26].

Symptome, die mit einem MC assoziiert sein können, umfassen u. a. Gewichtszunahme und Fettumverteilung (Mondgesicht, Büffelnacken), Hypertonie, rötlich gefärbte Dehnungsstreifen der Haut (Striae rubrae; **Abb. 1**), Ödeme der unteren Extremität, Schwäche der proximalen Muskulatur, gestörte Glukosetoleranz bzw. Diabetes mellitus Typ 2, Osteoporose, Hyperpigmentierung der Haut, manisch-depressive Psychosen, Depressionen, emotionale Instabilität, Demenz, sekundäre Amenorrhoe oder Veränderung des Behaarungstyps: Frauen wachsen verstärkt Haare im Gesicht, auf der Brust und am Bauch (*Hirsutismus*; **Abb. 2**).

Frauen mit einer Morbus-Cushing-Erkrankung können einen Überschuss an männlichen Hormonen produzieren, was zu einer Vermännlichung (Virilisierung) führt. Dies impliziert eine tiefere Stimme, männliche Körperproportionen oder eine vergrößerte Klitoris. Ferner resultieren Zyklusstörungen, eine beeinträchtigte Wundheilung oder ein erhöhtes Risiko der Entstehung von Traumen.

Des Weiteren sind eine einhergehende Leukozytose, Lymphopenie und ein gestörtes Immunsystem sowie damit einhergehend häufige Infektionen zu beobachten [5, 14, 15, 17, 23–26, 34].



Abb. 1 ▲ Dehnungsstreifen (Striae rubrae). (Nach Trifunović, Manojlović-Stojanoski und Ristić [42])

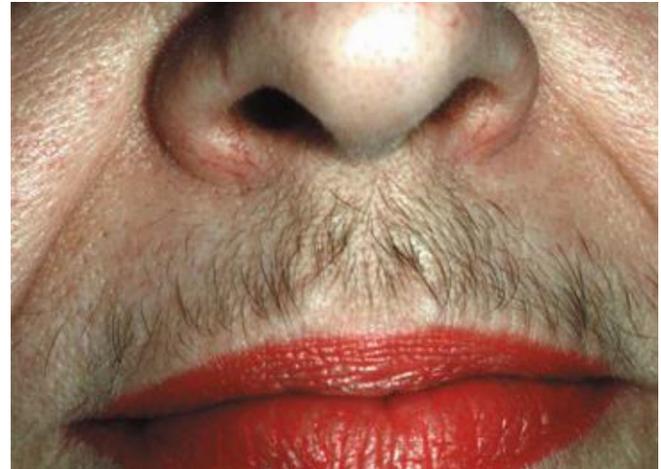


Abb. 2 ▲ Hirsutismus der Frau (normalerweise nur beim Mann behaarte Körperstellen). (Nach Tritos und Biller [43])

Außerdem können Patienten mit Morbus Cushing psychisch auffällig werden, z. B. durch Depressionen. Kinder mit Morbus Cushing leiden häufig an einem Wachstumsstillstand.

Mit einer Inzidenz von 1,2–1,7 Fällen pro einer Million Einwohner im Jahr und einem Erkrankungsgipfel in der 3. sowie 4. Lebensdekade zählt der MC zu den seltenen Erkrankungen. Die Prävalenz beträgt 40 Fälle pro einer Million Einwohner, wobei Frauen mit einer Verteilung von 9:1 deutlich häufiger betroffen sind als Männer [17, 23, 26, 27]. In Deutschland leben etwa 3000 diagnostizierte Patienten mit dieser Erkrankung. Die meisten Patienten versterben aufgrund des geschwächten Immunsystems durch zu hohe Kortisolkonzentrationen an einer Infektion. An allen Hypophysenadenomen hat der MC einen Anteil von 10–12% an den funktionellen und 5,3% an den nichtfunktionellen Adenomen [26].

Den Kortikotropin-produzierenden Adenomen liegen ursächlich in ca. 50% der Fälle Mutationen im Gen der Ubiquitin-spezifischen Protease 8 zu Grunde. Selten handelt es sich um genetische familiäre Syndrome wie der multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) oder einzelne genetische Mutationen [17, 23, 39].

Die Therapie besteht aus der chirurgischen Entfernung, Bestrahlung und me-

dikamentösen supportiven Therapie sowie als Ultima Ratio der bilateralen Adrenalektomie [4, 5, 24–26].

Exkurs

Die ACTH-Gabe wird in der Literatur als Therapie beim West-Syndrom (infantiles Epilepsie-Syndrom des Säuglingsalters) und beim idiopathischen nephrotischen Syndrom des Kindesalters sowie bei einem akuten therapieresistenten Gichtanfall diskutiert [36–38].

Das Cushing-Syndrom ist ein Krankheitsbild, welches durch eine Erhöhung von Glukokortikoiden im Blut hervorgerufen wird. Als Ursache dieser Störung werden folgende Aspekte diskutiert:

- medikamentöse Behandlung mit Glukokortikoiden (z. B. Kortison) über einen längeren Zeitraum (sog. exogenes oder iatrogenes Cushing-Syndrom),
- ACTH-produzierender Tumor,
- kortisolproduzierender Tumor.

Ein Mangel an ACTH bewirkt eine Atrophie der Nebennierenrinde. [17, 18, 34, 37].

Biochemie von ACTH

Das Hormon und Polypeptid ACTH wird aus einem Gykoprotein-Prohormon (Proopiomelanocortin [POMC])

in den kortikotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens durch Aufspaltung in ACTH und β -Lipoprotein gebildet [14, 15, 17, 34]. Es besitzt eine Molmasse von ca. 4,5 kDa und besteht aus 39 Aminosäuren, wobei die ersten 18 bis 24 für die biologische Aktivität verantwortlich sind [14, 15]. Therapeutisch wird ein chemisch synthetisiertes Polypeptid – das Tetracosactid – verwendet, das diese Aminosäuren aufweist [14, 15].

Die Sezernierung erfolgt pulsatil mit Überlagerung durch einen zirkadianen Rhythmus (höchste Werte um 6–8 Uhr), wobei die mittlere Pulsfrequenz bei der Frau 10 und beim Mann 18 pro 24h beträgt [14, 15]. Die Inaktivierung erfolgt durch Proteasen im Zielgewebe [14, 15].

Die Kortikotropin-Bestimmung sollte mit der Kortisol-Bestimmung und/oder den entsprechenden Funktionstests kombiniert werden [4, 5, 7, 14, 15, 17, 35]. Diese erfolgt mittels immunometrischen Assays oder Radioimmunoassays aus EDTA- oder Li-Heparinat-Plasma [14, 15, 35].

Der Referenzbereich beträgt für Erwachsene um 8–9 Uhr 5–60 pmol/l und um etwa 0 Uhr <10 pmol/l. Bei Kindern sind die Konzentrationen generell höher [14, 15, 17]. ACTH besitzt eine Halbwertszeit von 3–14 min, wobei das Plasma innerhalb von 4h bei Raumtemperatur von den Blutzellen getrennt werden sollte [14, 15, 28]. Ein Abfall der ACTH-

Konzentration um 10 % erfolgt, wenn das Plasma bei 4 °C über 24 h und bei 22 °C über 19 h gelagert wird [14].

Änderungen der ACTH-Konzentrationen

Erhöhte ACTH-Werte können beim hypothalamohypophysären Cushing-Syndrom und bei der primären Nebennierenrindeninsuffizienz auftreten [14, 15, 17, 23–27]. Besonders hohe Konzentrationen werden bei der ektopischen Sekretion von ACTH aus nichthypophysären Tumoren detektiert, wobei diese für 10–20 % des ACTH-abhängigen Cushing-Syndroms verantwortlich sind [4, 5, 14, 17, 23, 24, 26]. Das kleinzellige Bronchialkarzinom ist zu 50 % die Ursache, in jeweils 10 % der Fälle sind es Inselzellmalignome, Pankreastumoren oder Thymome [4, 5, 14, 17, 23, 24, 26].

Erniedrigte ACTH-Konzentrationen werden bei einem Cushing-Syndrom bei autonomen Nebennierenrindentumoren sowie bei der sekundären und tertiären Nebenniereninsuffizienz detektiert [7, 14, 15, 17].

Morbus-Cushing-Test Als spezifischer Test auf Morbus Cushing erwies sich der Dexamethason-Hemmtest. Dem Patienten wird abends vor dem Schlafengehen Dexamethason (ein Glukokortikoid wie Kortisol) verabreicht. Am nächsten Morgen sollte die körpereigene Kortisolkonzentration im Blut gefallen sein. So kann nachgewiesen werden, dass kein Hyperkortisolismus vorliegt. [28, 35].

Indikation zur Bestimmung von ACTH

Unter folgenden Bedingungen ist die Indikation der ACTH-Bestimmung gegeben:

- Differenzialdiagnose der Nebennierenrindeninsuffizienz
- Im Rahmen von Funktionstests in der Differenzialdiagnostik des Hyper- und Hypokortisolismus
- Verdacht auf ektople ACTH-Sekretion, z. B. bei bekanntem Tumorleiden mit Auftreten von Hypokaliämie und metabolischer Alkalose

Zbl Arbeitsmed 2021 · 71:81–85 <https://doi.org/10.1007/s40664-020-00417-3>
© Der/die Autor(en) 2020

G. M. Oremek · K. Passek · M. H. Bendels · D. Ohlendorf

Der Biomarker adrenokortikotropes Hormon (ACTH)

Zusammenfassung

Die vorliegende Übersicht über den Biomarker adrenokortikotropes Hormon (ACTH) wird im Rahmen der Serie „Tumormarker“ des *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie* publiziert, die sich mit dem immer häufigeren Gebrauch der Bestimmung von spezifischen Markern bei sog. Manager-Vorsorgen und Check-up-Untersuchungen beschäftigt. ACTH eignet sich grundsätzlich nicht für solch eine Vorsorgeuntersuchung, sondern ist ein Marker zur Therapie-, Verlaufs- und Rezidivkontrolle von Störungen der

kortikotropen Achse. Hier zeigt dieser eine hohe Sensitivität und Spezifität, wobei der Marker aber auf keinen Fall als Screening-Parameter zur Frühdiagnostik aufgrund der zirkadianen Rhythmik und Abhängigkeit von Stressoren eingesetzt werden soll.

Schlüsselwörter

Cushing-Syndrom · Adrenokortikotropes Hormon · Immunologische Methoden · Kortikotrope Achse · Diagnostik · Morbus Cushing Syndrom

The biomarker adrenocorticotrope hormone (ACTH)

Abstract

The present review of the biomarker adrenocorticotrophic hormone (ACTH) is published in the series “Tumor markers” of the *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie*, which deals with the increasing use of the determination of specific markers in so-called manager preventive and check-up examinations. In principle, ACTH is not suitable for such precautionary measures but is a marker for the treatment, progression and recurrence control of disorders of the

corticotropic axis. In this context it shows a high sensitivity and specificity but the marker should not be used as a screening marker for early diagnosis due to the circadian rhythm and dependence on stressors.

Keywords

Cushing’s syndrome · Adrenocorticotrophic hormone · Immunological methods · Corticotropic axis · Diagnostics

- Bei jedem kleinzelligen Bronchialkarzinom auch ohne klinische Zeichen des Hyperkortisolismus
- Differenzialdiagnose, Prognose, Therapiemonitoring und Nachsorge von Störungen der kortikotropen Achse
- Früherkennung eines Krankheitsrezidivs

In der Primärdiagnostik ist die Bestimmung von ACTH aufgrund einer zu geringen diagnostischen Sensitivität, Organ- und Tumorspezifität sowie eines geringen positiven prädiktiven Werts allerdings zum Screening asymptomatischer Patienten in Check-up-Untersuchungen generell ungeeignet [1, 4, 6, 8, 10, 14–17, 35, 40, 41, 45].

Ausblick

Werden die unterschiedlichsten Aspekte der arbeitsmedizinischen Vorsorge (■ **Infobox 1**), wie sie aktuell im *Zentralblatt für Arbeitsmedizin* publiziert und diskutiert werden, betrachtet, so wird klar, dass ACTH-Bestimmungen keine Berechtigung im Rahmen von iGeL-Leistungen bzw. Managerchecks im Kontext der Arbeitswelt haben, wohl aber im Bereich endokrinologischer Fragestellungen. In diesem Zusammenhang wäre es sinnvoll, darüber hinaus die gesamte Hormonsituation des Patienten, seine Entzündungsparameter und seine Stoffwechsellage zu untersuchen. Auf diese Weise wird die Funktionsfähigkeit seiner adrenokortikotropen Achse getestet.

Infobox 1 Erkrankungen der adrenokortikotropen Achse im Rahmen arbeits- und umweltmedizinischer Bedingungen

Im Tierversuch gelten Chlorbenzole, chronischer Alkoholkonsum und Chlorotriazine als Stoffe, die eine ACTH-Erhöhung auslösen können [29–31]. Aus arbeitsmedizinischer Sicht gilt ein stressiger (Schicht-)Beruf, wie beispielsweise der des Feuerwehrmanns, als Prädiktor, der zu einer Aktivierung der adrenokortikotropen Achse beiträgt [32, 33].

Fazit für die Praxis

- Die ACTH-Konzentrationsbestimmung eignet sich zur Diagnostik, Therapie-, Verlaufs- und Rezidivkontrolle sowie Nachsorge von Störungen der kortikotropen Achse und zeigt häufig Krankheitsrückfälle an, bevor diese überhaupt klinisch oder radiologisch detektierbar sind.
- Es besteht in der Regel eine gute Korrelation der Werte zum klinischen Verlauf unter therapeutischer Intervention.
- Die Konzentrationen unterliegen einer starken tageszeitlichen Schwankung und sollten nur in Kombination mit weiteren Parametern und entsprechenden Tests bestimmt werden.
- Analog zu anderen Biomarkern ist die Bestimmung von ACTH aufgrund der zu geringen Spezifität und Sensitivität nicht als Screening-Untersuchung geeignet, sondern sollte nur bei einer bereits vorliegenden Störung der kortikotropen Achse in Verbindung mit anderen Untersuchungen angewendet werden.
- Auf Basis der Erkenntnisse der ACTH-Bestimmungen können therapeutische Maßnahmen ergriffen werden. Zudem ist der Verlauf dieser Erkrankung besser zu regeln bzw. zu überwachen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. G. M. Oremek

Abt. Labordiagnostik, Institut für Arbeitsmedizin, Sozialmedizin und Umweltmedizin, Goethe Universität Frankfurt
Theodor Stern Kai 7, Haus 9B, 60590 Frankfurt am Main, Deutschland
gerhard-maximilian.oremek@kgu.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G.M. Oremek, K. Passek, M.H. Bendels und D. Ohlendorf geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführte Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Albani A, Theodoropoulou M, Reincke M (2018) Genetics of Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 88:3–12
2. Albani A, Perez-Rivas LG, Reincke M et al (2018) Pathogenesis of Cushing disease: an update on the genetics of corticotropinomas. *Endocr Pract* 24:907–914
3. Al-Malki AL, Rezaq AM, Al-Saedy MH (2008) Effect of fire smoke on some biochemical parameters in firefighters of Saudi Arabia. *J Occup Med Toxicol* 3:33
4. Buliman A, Tataranu LG, Paun DL et al (2016) Cushing's disease: multidisciplinary overview of the clinical features, diagnosis, and treatment. *J Med Life* 9:12–18
5. Bundesärztekammer (2014) Neufassung der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – Rili-BÄK“. *Dtsch Arztebl* 111:A1583–A1618
6. Brueggmann D, Löhlein L-K, Louwen F, Quarcioo D, Jaque J, Klingelhöfer D, Groneberg DA (2015) Caesarean section: a density-equalizing mapping study to depict its global research architecture. *Int J Environ Res Public Health* 12(11):14690–14708
7. Brueggmann D, Pulch K, Klingelhöfer D, Leigh Pearce C, Groneberg DA (2017) Ovarian cancer: density equalizing mapping of the global research architecture. *Int J Health Geogr* 16(1):3. <https://doi.org/10.1186/s12942-016-0076-2>
8. Brüggmann D, Richter T, Klingelhöfer D, Gerber A, Bundshuh M, Jaque J, Groneberg DA (2016) Global architecture of gestational diabetes research: density-equalizing mapping studies and gender analysis. *Nutr J* 15:36. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0154-0>
9. Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP (2014) Adrenal insufficiency. *Lancet* 383:2152–2167
10. Chirurgie L (2017) Sk2-Leitlinie Operative Therapie von Nebennierentumoren. Langversion Dezember 2017 AWMF-Register-Nummer: 088/008
11. Christensen M, Madsen RF, Møller LR et al (2016) Whole blood samples for adrenocorticotrophic hormone measurement can be stored at room temperature for 4 h. *Scand J Clin Lab Invest* 76:653–656
12. Clarke IJ (2015) Hypothalamus as an endocrine organ. *Compr Physiol* 5:217–253
13. Duffy MJ, Sturgeon CM, Soletormos G et al (2015) Validation of new cancer biomarkers: a position statement from the European group on tumor markers. *Clin Chem* 61:809–820
14. El-Farhan N, Rees DA, Evans C (2017) Measuring cortisol in serum, urine and saliva—Are our assays good enough? *Ann Clin Biochem* 54:308–322
15. Eynott PR, Groneberg DA, Caramori G, Adcock IM, Donnelly S, Kharitinov S, Barnes PJ, Chung KF (2002) Role of nitric oxide in allergic inflammation and bronchial hyperresponsiveness. *Eur J Pharmacol* 452(1):123–133. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(02\)02237-9](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(02)02237-9)
16. Fuchs S, Parthier K, Wienke A, Mau W, Klement A (2017) Fostering needs assessment and access to medical rehabilitation for patients with chronic disease and endangered work ability: protocol of a multilevel evaluation on the effectiveness and efficacy of a CME intervention for general practitioners. *J Occup Med Toxicol* 12:21. <https://doi.org/10.1186/s12995-017-0168-3>
17. Gerber A, Jäger M, Groneberg DA (2017) Tumor marker in der Vorsorge? *Zentralbl Arbeitsmed* 67:199–200. <https://doi.org/10.1007/s40664-017-0202-4>
18. Groneberg DA, Witt H, Adcock IM, Hansen G, Springer J (2004) Smads as intracellular mediators of airway inflammation. *Exp Lung Res* 30(3):223–250. <https://doi.org/10.1080/01902140490276320>
19. Hölzel D, Schubert-Fritschle G, Schmidt M et al (2016) Klinisch-epidemiologische Krebsregistrierung in Deutschland. *Onkologie* 22:61–78
20. Hong GK, Payne SC, Jane JA Jr (2016) Anatomy, physiology, and laboratory evaluation of the pituitary gland. *Otolaryngol Clin North Am* 49:21–32
21. Schweitzer R (2019) Krankheitssymptome: Auf den ersten Blick. <https://www.zeit.de/2019/34/krankheitssymptome-aerzte-diagnose>. Zugegriffen: 09.2019
22. Raab W (2012) Hypertrichosen und Hirsutismus. In: Haarerkrankungen in der dermatologischen Praxis. Springer, Berlin, Heidelberg https://doi.org/10.1007/978-3-642-20528-6_11
23. Robert Koch-Institut (2016) Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 (ICD-10 C74)

24. In-Vitro-Diagnostika EPURÜ (2009) Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates über In-vitro-Diagnostika
25. Joseph DN, Whirledge S (2017) Stress and the HPA axis: balancing homeostasis and fertility. *Int J Mol Sci* 8(10):2224. <https://doi.org/10.3390/ijms18102224>
26. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA et al (2015) Cushing's syndrome. *Lancet* 386:913–927
27. Laws SC, Hotchkiss M, Ferrell J (2009) Chlorotriazine herbicides and metabolites activate an ACTH-dependent release of corticosterone in male Wistar rats. *Toxicol Sci* 112:78–87
28. Lieberman KV, Pavlova-Wolf A (2017) Adrenocorticotrophic hormone therapy for the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children and young adults: a systematic review of early clinical studies with contemporary relevance. *J Nephrol* 30:35–44
29. Lindholm J (2015) Problems in Interpretation of the short ACTH test: an update and historical notes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 123(8):441–445. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1548817>
30. Mayer CM, Fick LJ, Gingerich S et al (2009) Hypothalamic cell lines to investigate neuroendocrine control mechanisms. *Front Neuroendocrinol* 30:405–423
31. Molnár Z, Pálföldi R, László A et al (2015) Effects of chronic and subtoxic chlorobenzenes on adrenocorticotrophic hormone release. *J Environ Sci (China)* 34:165–170
32. Nisar MK (2019) Crystallising the role of adrenocorticotrophic hormone in the management of acute gout: a review. *Clin Exp Rheumatol* 37:137–145
33. Pädiatrie L (2010) S1-Leitlinie Cushing-Syndrom. Langversion Januar 2010 AWMF-Register-Nummer: 027/033
34. Pädiatrie L (2011) S1-Leitlinie Panhypopituitarismus. Langversion Januar 2011 AWMF-Register-Nummer: 027/030
35. Pädiatrie L (2010) S1-Leitlinie Nebennierenrinden-Insuffizienz. Langversion Januar 2010 AWMF-Register-Nummer: 027/034
36. Pädiatrie L (2010) S1-Leitlinie Adrenogenitales Syndrom. Langversion Januar 2010 AWMF-Register-Nummer: 027/047
37. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M (2017) Cushing's disease: the burden of illness. *Endocrine* 56:10–18
38. Ragnarsson O, Olsson DS, Chantziachristos D et al (2019) The incidence of Cushing's disease: a nationwide Swedish study. *Pituitary* 22:179–186
39. Samarasinghe S, Emanuele MA, Mazhari A (2014) Neurology of the pituitary. *Handb Clin Neurol* 120:685–701
40. Schwyzer R, Sieber P (2008) Die Totalsynthese des β -Corticotropins (adrenocorticotropes Hormon; ACTH). *Helv Chim Acta* 49(1):134–158. <https://doi.org/10.1002/hlca.660490120>
41. Shumiloff NA, Lam WM, Manasco KB (2013) Adrenocorticotrophic hormone for the treatment of West Syndrome in children. *Ann Pharmacother* 47:744–754
42. Trifunović S, Manojlović-Stojanoski M, Ristić N (2013) Effects of prolonged alcohol exposure on somatotrophs and corticotrophs in adult rats: stereological and hormonal study. *Acta Histochem* 118:353–360
43. Tritos NA, Biller BM (2014) Cushing's disease. *Handb Clin Neurol* 124:221–234
44. Zaidi M, New MI, Blair H et al (2018) Actions of pituitary hormones beyond traditional targets. *J Endocrinol* 237:R83–R98
45. Zulauf N, Oremek GM, Groneberg DA (2016) Bone marker in women with breast cancer. *Curr Biomark* 6:61–68