

Aus der Klinik für Endokrinologie und Diabetologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Schott

**Vergleich unterschiedlicher Diagnosekriterien
zur Erfassung einer latenten Hyperthyreose
bei hypophysärer Insuffizienz**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Deborah Kasterke

2015

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Erstgutachter: Prof. Dr. Willenberg

Zweitgutachter: Prof. Dr. Müller

In Dankbarkeit und Liebe meinen Eltern gewidmet.

Zusammenfassung

Die Hyperthyreose ist in Deutschland eine häufige Erkrankung. Die Bestimmung des basalen TSH-Wertes im Serum ist der erste und wesentliche Schritt in der Diagnostik bei Verdacht auf eine thyreoidale Erkrankung. Bei Vorliegen einer Hypophyseninsuffizienz kann eine niedrige Konzentration des TSH im Serum Hinweis sowohl auf eine thyreotrope Insuffizienz als auch auf eine hyperthyreote Stoffwechsellaage sein. Anhand der Laborparameter allein kann nicht sicher zwischen beiden Möglichkeiten unterschieden werden, insbesondere bei normalen Konzentrationen der peripheren Schilddrüsenhormone.

Bisher gab es in den medizinischen Datenbanken keine systematische Auswertung von Patienten, die bei gesichertem Vorliegen einer Hypophyseninsuffizienz die Diagnose einer Hyperthyreose bekamen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Akten von 402 Patienten mit Hypophyseninsuffizienz, die in der Klinik für Endokrinologie und Diabetologie des Universitätsklinikums Düsseldorf im Zeitraum von 01/2000 bis 12/2008 in Behandlung waren, nach der Koinzidenz von Hyperthyreose und Hypophyseninsuffizienz durchgesehen. Dabei wurden insgesamt neun Patienten mit dieser seltenen Konstellation identifiziert und einer näheren Analyse zugeführt.

Jeder dieser neun Patienten erhielt eine weiterführende Diagnostik, um den Funktionsstatus der Schilddrüse zu erheben. In acht von neun Fällen konnte die Diagnose mittels Sono- und Szintigraphie gesichert werden. Im Zusammenhang mit positiven Titern der Schilddrüsen-Autoantikörper reichte die Sonographie für die Diagnostik aus beziehungsweise ist eine bildgebende Diagnostik nicht zwingend notwendig. Bei bleibender Unsicherheit in der Sonographie konnte die Szintigraphie endgültige Ergebnisse liefern.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass Patienten, die im Rahmen einer hypophysären Insuffizienz eine erniedrigte TSH-Konzentration im Serum aufweisen, auch bei Fehlen entsprechender Symptomatik einer weiterführenden Diagnostik zugeführt werden sollten, um eine thyreotrope Insuffizienz von einer Hyperthyreose differenzieren und adäquat behandeln zu können.

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
CT	Computertomographie
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
ft3	freies Trijodthyronin
ft4	freies Thyroxin
GH	<i>Growth Hormone</i>
GHF1	<i>Growth Hormone Factor 1</i>
GnRH-Rez.	Gonotropin- <i>Releasing Hormone</i> -Rezeptor
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HP	Hypophyse
IGF-1	<i>Insulin-like Growth Factor-1</i>
LH	Luteinisierendes Hormon
MRT	Magnetresonanztomographie
PCO-Syndrom	Polyzystische Ovarien
PRL	Prolaktin
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
STH	Somatotropes Hormon
TRH	Thyroxin- <i>Releasing Hormone</i>
TPO-AK	Thyreoidale-Peroxidase-Antikörper
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
Tc-99m-Pertechn.	Technetium-99m-Pertechnetat

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Schilddrüse	1
1.1.1 Epidemiologie der Schilddrüsenerkrankungen.....	1
1.1.2 Definition, Ätiologie und Klinik der Hyperthyreose	1
1.1.3 Geschichte der Hyperthyreose	2
1.1.4 Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Regelkreis	3
1.1.5 Diagnostik der Hyperthyreose.....	4
1.1.5.1 <i>In vitro</i> -Diagnostik	4
1.1.5.2 <i>In vivo</i> -Diagnostik	9
1.2 Hypophyse.....	11
1.2.1 Epidemiologie der Hypophyseninsuffizienz.....	11
1.2.2 Definition, Ätiologie und Klinik der Hypophyseninsuffizienz	12
1.2.3 Diagnostik der Hypophyseninsuffizienz	15
1.2.3.1 <i>In vitro</i> -Diagnostik	15
1.2.3.1 <i>In vivo</i> -Diagnostik	16
1.3 Hypophyseninsuffizienz und Hyperthyreose	16
2 Hypothese.....	17
3 Ziel	17
4 Methodik	18
4.1 Literaturrecherche.....	18
4.2 Eigene Patienten	18
5 Ergebnisse	20
5.1 Literatur.....	20
5.2 Fälle am Universitätsklinikum Düsseldorf	20
5.3 Klinische Daten der Patienten mit Hypophyseninsuffizienz und Hyperthyreose	30
5.4 Symptome und Eintritts-Diagnose.....	31
5.5 Betroffene hypophysäre Achsen.....	33
5.6 Ätiologie der hypophysären und thyreoidalen Erkrankung	33
5.7 Diagnostik	33
5.7.1 <i>In vitro</i> -Diagnostik	33
5.7.2 <i>In vivo</i> -Diagnostik	35
6 Diskussion	37

Literaturverzeichnis.....	41
Anhang	47

1 Einleitung

1.1 Schilddrüse

1.1.1 Epidemiologie der Schilddrüsenerkrankungen

Erkrankungen der Schilddrüse sind in Deutschland häufig. Die von der Schilddrüseninitiative Papillon in den Jahren 2001 und 2002 durchgeführte Studie an rund 10.000 Probanden einer arbeitenden Bevölkerung ergab, dass die Prävalenz der Schilddrüsenerkrankungen trotz ergriffener Maßnahmen wie die Jodierung des Speisesalzes immer noch hoch ist (Reiners *et al.*, 2004): 33% der durch Ultraschalluntersuchungen gescreenten Studienteilnehmer wiesen einen abnormen Schilddrüsenbefund auf, wobei es keine Geschlechtsunterschiede gab. Eine Untersuchung von 572 der insgesamt 96.278 Studienteilnehmer zeigte, dass die Prävalenz für eine latente Hyperthyreose mit erniedrigtem TSH-Wert und peripherer Euthyreose bei 4,5% lag, für eine manifeste Hyperthyreose mit erniedrigtem TSH und erhöhten Schilddrüsenhormon-Konzentrationen bei 0,4%.

Die Häufigkeit der latenten Hyperthyreose bei Erwachsenen jeden Alters lag laut einer 1996 veröffentlichten Studie bei 2-4% (Charkes, 1996).

Die an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald durchgeführte Langzeitstudie SHIP (Study of Health in Pommerania), in deren Rahmen auch die Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen in der deutschen Bevölkerung erhoben wurde, zeigte niedrigere Ergebnisse. Von insgesamt 3941 Studienteilnehmern konnte bei 1,8% eine latente, bei 0,4% eine manifeste Hyperthyreose nachgewiesen werden (Völzke *et al.*, 2003). Die Parameter, die zur Diagnosesicherung herangezogen wurden, waren TSH basal, fT3, fT4, TPO-Antikörper in der Serumanalyse sowie die morphologischen Aspekte der Schilddrüse in der Sonographie.

1.1.2 Definition, Ätiologie und Klinik der Hyperthyreose

Die Hyperthyreose ist definiert als autonom gesteigerte Produktion und Sekretion der Schilddrüsenhormone (Auernhammer *et al.*, 2004), was zum gesteigerten Stoffwechsel im gesamten Organismus führt.

Ursachen einer Hyperthyreose können eine Stimulation des TSH-Rezeptors durch Autoantikörper (Immunhyperthyreose vom Typ Basedow), eine thyreoidale Autonomie in Folge eines Tumors

(autonomes Schilddrüsenadenom) oder eine Zerstörung der Schilddrüsenfollikel mit Freisetzung gespeicherter Schilddrüsenhormone im Rahmen entzündlicher Schilddrüsenerkrankungen sowie exogen zugeführte Schilddrüsenhormone sein.

Der der Hyperthyreose synonym gebrauchte Begriff der Thyreotoxikose wurde ursprünglich als jeder Zustand von beeinträchtigten Patienten mit Tachykardie, warmer, feuchter Haut und erhöhter Körpertemperatur beschrieben (Cooper, 2003). Die Schilddrüsenhormone Thyroxin und Triiodthyronin steuern den Ablauf unterschiedlicher physiologischer Vorgänge im Körper und aktivieren Stoffwechselprozesse. Sie regulieren Energie- und Wärmeproduktion, ermöglichen eine gesunde Entwicklung des zentralen Nervensystems und bestimmen Geschwindigkeit und Ausmaß des Körperwachstums. Weiter spielen sie eine wichtige Rolle bei den Veränderungen in der Pubertät und beeinflussen hepatische, kardiale, neurologische und muskuläre Funktionen (Cooper, 2003). So beschleunigen sie wesentlich die Verarbeitung von Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen und steuern die neuromuskuläre Übertragung. Die Liste der Symptome bei Vorliegen einer Schilddrüsenüberfunktion ist entsprechend lang und individuell sehr unterschiedlich.

1.1.3 Geschichte der Hyperthyreose

Ein historischer Rückblick lässt erkennen, dass die Gelehrten sich schon früh mit Schilddrüsenerkrankungen beschäftigten. Bereits Aristoteles und Xenophon erwähnten im fünften Jahrhundert in ihren Schriften einen Exophthalmus (Sawin, 1998). Persische Ärzte im 12. Jahrhundert beschrieben erstmals eine Struma (Henzen, 2003). 1656 wurde das bisher nicht speziell bezeichnete Organ am Hals als „*thyroid gland*“ bezeichnet (Wharton, 1664).

Der italienische Arzt Flajani beschrieb 1802 Palpitationen im Zusammenhang mit Schilddrüsenerkrankungen (Henzen, 2003). Während des 19. Jahrhunderts behandelte ein aus Edinburgh stammender und in der Schweiz tätiger Arzt namens Coindet zum ersten Mal erfolgreich eine Struma mit Jod (Sawin, 2000).

Robert James Graves und Carl Adolph von Basedow beschrieben als Erste eine Thyreotoxikose mit den Symptomen Struma, Tachykardie und Exophthalmus, obwohl anfangs eine kardiale Ursache vermutet wurde (Graves, 1835, Sawin, 2000, Weetman, 2000).

Zehn Jahre zuvor hatte auch Caleb Parry einen detaillierten Fall der gleichen Symptomatik beschrieben (Weetman, 2000).

Allerdings wurde von einer Schilddrüsenerkrankung nie im Zusammenhang mit einer hypophysären Dysfunktion berichtet.

1.1.4 Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Regelkreis

Die Entdeckung des Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Regelkreises war ein wesentlicher Schritt in Verständnis, Diagnostik und Therapie thyreoidaler Erkrankungen. Die Sekretion von Schilddrüsenhormonen wird über den im Zwischenhirn gelegenen Hypothalamus und die mit ihm über das Infundibulum verbundene Hypophyse gesteuert. Aus dem Hypothalamus wird *Thyreotropin-Releasing Hormone* (TRH) freigesetzt und gelangt zur Hypophyse. Diese synthetisiert daraufhin Thyreotropin (Thyroidea-stimulierendes Hormon, TSH), welches über den Blutweg zur Schilddrüse gelangt, an seinen G-Protein gekoppelten Rezeptor bindet und über den cAMP/Proteinkinase A-Signalweg die Synthese und Sekretion von Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3) stimuliert. Die Abbildung 1 zeigt diese Zusammenhänge bildhaft.

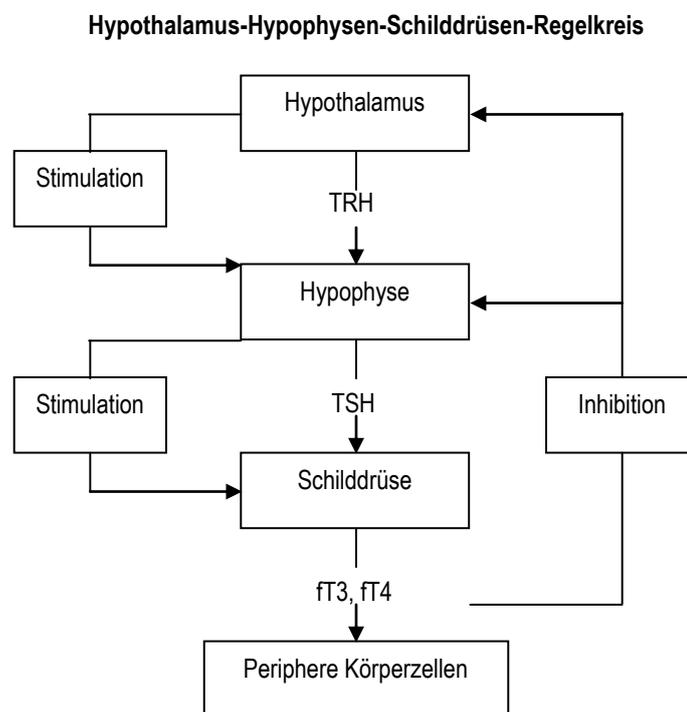


Abb. 1: Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Regelkreis

TRH=Thyreotropin-Releasing Hormone, TSH=Thyroidea-stimulierendes Hormon

ft3=freies Trijodthyronin, ft4=freies Thyroxin

Die Schilddrüsenhormone gelangen über den Blutweg zu ihren Zielzellen. Es entsteht eine funktionelle Verbindung zwischen Hypothalamus, Hypophyse und Schilddrüse, die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse. Steigende Konzentrationen von freiem Trijodthyronin (ft3) und Thyroxin (ft4) inhibieren zunehmend die Sekretion von TRH und TSH (Hedge *et al.*, 1981).

Es wird angenommen, dass es ein individuelles Gleichgewicht zwischen Hypophyse und Schilddrüse gibt, das genetisch bedingt ist (Meikle *et al.*, 1988, Hansen *et al.*, 2004). Dadurch können im Vergleich von Patienten mit ähnlichen Werten von TSH oder peripheren Schilddrüsenhormonen sehr verschieden ausgeprägte Symptome auftreten. Eine Erkrankung kann auch bei normwertigen Hormonen nicht immer ausgeschlossen werden (Andersen *et al.*, 2002).

1.1.5 Diagnostik der Hyperthyreose

1.1.5.1 *In vitro*-Diagnostik

Schilddrüsenerkrankungen können sowohl zu strukturellen Veränderungen am Organ selbst als auch zu Störungen der Funktion führen. Dabei müssen strukturelle und funktionelle Veränderungen nicht zwingend gleichzeitig vorliegen.

Während früher ausschließlich klinische Parameter zur Diagnose herangezogen werden konnten, steht heute eine Reihe labortechnischer Tests zur Verfügung, um verschiedene Funktionszustände der Schilddrüse richtig zu beurteilen. Neben einer gründlichen Anamnese, der körperlichen Untersuchung sowie der Sonographie und Szintigraphie sind sie heute wesentlicher Bestandteil der Diagnose thyreoidaler Erkrankungen.

Eine definierte Funktionslage wie die Hyperthyreose kann verschiedene strukturelle Ursachen haben. Umgekehrt kann eine einzige Ursache wie beispielsweise eine Thyreoiditis verschiedene Funktionslagen bedingen. Aus diesem Grund ist es wichtig, die Schilddrüsen-Diagnostik mehrgleisig durchzuführen. Diese beinhaltet neben der kundigen Anamnese und körperlichen Untersuchung auch eine Funktionsdiagnostik sowie die ursachen-orientierte morphologische Diagnostik.

Basales TSH

Die Freisetzung von TSH reguliert zentral und sensibel die Sekretion von Schilddrüsenhormonen. Die Bestimmung des basalen TSH-Wertes ist geeignet, indirekt die aktuelle Hormonsekretion von und die Versorgung der peripheren Organe mit Schilddrüsenhormonen zu beurteilen (Ladenson *et al.*, 2000, Brabant und Kahaly *et al.*, 2006).

Kleinste Veränderungen der Schilddrüsenhormon-Konzentration, auch innerhalb des Referenzbereiches, führen über den Feedback-Mechanismus bereits zu einer Reaktion des TSH. Eine Veränderung des TSH-Werts innerhalb des Normbereichs kann schon ein Hinweis auf eine thyreoidale

Erkrankung sein. TSH-Konzentrationen außerhalb des Referenzbereiches weisen auf eine bereits länger vorliegende Veränderung der peripheren Schilddrüsenhormonkonzentration hin.

Erhöhte Konzentrationen der Schilddrüsenhormone führen zu einem Absinken des basalen TSH-Wertes. Die TSH-Bestimmung ist damit erster und wesentlicher Schritt in der rationellen Labordiagnostik bei Verdacht auf eine Schilddrüsenerkrankung und wird für Screening-Programme zur Ermittlung morphologischer Schilddrüsenveränderungen benutzt (Schumm-Draeger und Müller, 2003, Surks *et al.*, 1990).

Ein erniedrigtes TSH bei normwertigen peripheren Schilddrüsenhormon-Konzentrationen wird als latente-, bei gleichzeitig erhöhten peripheren Schilddrüsenhormon-Konzentrationen als manifeste Hyperthyreose bezeichnet. Niedrige TSH-Spiegel können aber auch auf andere Ursachen zurückzuführen sein:

Eine schwere nicht-thyreoidale Erkrankung (Wehmann *et al.*, 1985), eine psychische Erkrankung (Biondi und Cooper, 2008) oder die Einnahme von Medikamenten wie Glukokortikoide, Dopamin oder Amiodaron (Cooper, 2003, Biondi und Cooper, 2008, Spencer *et al.*, 1987) können mit erniedrigten TSH-Konzentrationen einhergehen. Auch das körpereigene Somatostatin und körpereigene Somatostatinrezeptoranaloga führen zu einer geringeren TSH-Sekretion (Hedge. *et al.*, 1981).

Gegen Ende des ersten Schwangerschafts-Trimenons kommt es bei 20% aller Frauen zu einem TSH-Abfall, da die erhöhten Konzentrationen von humanem Choriongonadotropin (HCG) eine thyreotrope Wirkung haben und zu einer erhöhten Konzentration der Schilddrüsenhormone führen können (Glinioer *et al.*, 1993).

Immunglobuline, Jod in physiologischen Konzentrationen und adrenerge Reize stimulieren die Schilddrüsenfunktion und bedingen niedrige Werte für TSH (Hedge *et al.*, 1981). Nicht zuletzt muss bei niedrigen TSH-Spiegeln auch an eine hypothalamische oder hypophysäre Dysfunktion gedacht werden (Cooper, 2003, Biondi und Cooper, 2008).

Eine klare Definition des Normwertes für TSH ist umstritten und wird vielfach diskutiert (Baloch *et al.*, 2003, Dayan *et al.*, 2002, Brabant *et al.*, 2006, Wartofsky und Dickey, 2005, Surks *et al.*, 2005). Als Referenzbereich wird 0,4 – 4 mIU/l angegeben (Spencer *et al.*, 1996). Die Werte variieren in Abhängigkeit von den benutzten Assays leicht.

Eine in Dänemark durchgeführte Studie an über 1.500 gesunden Probanden ergab einen Referenzwert für TSH von 0,58 – 4,07 mIU/l (Jensen *et al.*, 2004). Eine niedrigere obere Grenze der TSH-Werte bis 2,5 mIU/l wird vor allem in amerikanischen Studien gefunden, ist aber aufgrund der veränderten Jodversorgung in Europa bisher aber noch nicht in allen Kliniken übernommen (Völzke, 2005, Spencer, 2003).

Am Universitätsklinikum Düsseldorf wurde zum Zeitpunkt der Datenerhebung ein Normwert von 0,27 - 4,2 mIU/l für TSH verwendet, wobei für interne Analysen die von Frau Sell im Rahmen ihrer medizinischen Dissertation erarbeiteten Werte eine wichtige Orientierung darstellen (Sell *et al.*, 2008).

TSH-Werte im Referenzbereich schließen eine schwere Schilddrüsenerkrankung weitestgehend aus. Normwertige TSH-Konzentrationen bei erhöhten Werten der peripheren Schilddrüsenhormone müssen an das Syndrom des inadäquaten TSHs im Rahmen eines TSH-produzierenden Tumors (Sanno *et al.*, 2001) oder eine Schilddrüsenhormon-Resistenz (Beck–Peccoz und Chatterjee, 1994) denken lassen.

Testverfahren der so genannten zweiten oder dritten Generation, mit deren Hilfe heute die basalen TSH-Konzentrationen bestimmt werden, sind relativ präzise. Die breite Verfügbarkeit dieser Tests hat dafür gesorgt, dass die Bestimmung des basalen TSH der wichtigste *in vitro*-Parameter in der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik geworden ist (Surks *et al.*, 1990).

TRH-Test

Durch die hohe Empfindlichkeit der TSH-Messung ist der TRH-Test heutzutage kaum noch hilfreich (Schneider *et al.*, 2007, Spencer *et al.*, 1993). Bei hypothalamischen oder hypophysären Erkrankungen kann er jedoch helfen, latente Funktionsstörungen zu erkennen. Bei diesem Test erfolgt nach einer Blutentnahme zur Bestimmung des basalen TSH-Wertes die intravenöse oder nasale Applikation von TRH. Nach 30 Minuten wird in einer zweiten Blutprobe der TSH-Wert erneut bestimmt. Ein adäquater oder inadäquater Anstieg des TSH-Wertes im Serum lässt eine Beurteilung der Stimulierbarkeit der thyreotropen Achse zu. Der Anstieg des Serum-TSH 30 Minuten nach intravenöser Gabe von 200 µg TRH sollte circa das 10fache gemessen am initialen TSH-Spiegel betragen und zwischen 7,0 – 19,0 mIU/l (bei Frauen) bzw. 4,0 – 13,5 mIU/l (bei Männern) liegen (Sell *et al.*, 2008). Werte unterhalb des Normbereichs deuten auf eine primäre Hyperthyreose oder sekundäre Hypothyreose hin, Werte oberhalb des Normbereichs lassen eine primäre Hypothyreose oder sekundäre Hyperthyreose vermuten.

Schilddrüsenhormone

Liegen erniedrigte (<0,4 mIU/l) oder vollständig supprimierte TSH-Konzentrationen (<0,1 mIU/l) vor, sollte stets die Bestimmung der freien Schilddrüsenhormone im Serum erfolgen, um eine manifeste Hyperthyreose zu bestätigen oder auszuschließen (Ladenson *et al.*, 2000). Die beiden von der Schilddrüse sezernierten Hormone Thyroxin (T4) und das daraus durch Abspaltung eines Jod-Moleküls entstandene Trijodthyronin (T3) spiegeln die Produktionsleistung der Schilddrüse wider. Dabei entsteht T3 zu großen Teilen erst in der Zielzelle aus T4, so dass die Spiegel an freiem T3 nicht zwingend die Stimulation der Zielzelle reflektieren. T3 ist biologisch vierfach aktiver, weist allerdings eine kürzere Halbwertszeit auf (Hedge *et al.*, 1981).

Erniedrigte Konzentrationen von T3 und T4 finden sich bei der Einnahme von Phenytoin (Smith und Surks, 1984), Carbamazepin oder Rifampicin (Ohnhaus *et al.*, 1981), Glukokortikoiden (Duick *et al.*, 1974), Propranolol (Kristensen und Weeke, 1977), Amiodaron (Burger *et al.*, 1976) und der Anwendung von Kontrastmittel für radiologische Zwecke (Burgi *et al.*, 1976).

Die Schilddrüsenhormone unterliegen einer starken Proteinbindung (T4>T3) (Baloch *et al.*, 2003). Um die Versorgung des Körpers mit Thyroxin und Trijodthyronin festzustellen, sollten die freien Hormonanteile zur Beurteilung herangezogen werden.

Zur Abklärung einer Hyperthyreose empfiehlt es sich, immer fT3 und fT4 zu bestimmen, weil 10% der Fälle eine isolierte Abweichung der T3-Konzentration zugrunde liegt. Eine isolierte Erhöhung von T3 bei normalen Konzentrationen von T4 wird Trijodthyronin-Toxikose genannt. Manche Patienten haben auch erhöhte Konzentrationen von fT3 bei normalen Werten von gesamt-T3 (Figge *et al.*, 1994). Eine singuläre T4-Erhöhung kann auf eine Destruktionshyperthyreose hinweisen (Schott und Scherbaum, 2006). FT4 ist bei 95% der Patienten mit Hyperthyreose erhöht (Surks *et al.*, 1990).

Die am Universitätsklinikum Düsseldorf benutzten Normwerte für die Schilddrüsenhormonkonzentrationen beim Erwachsenen waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung:

- fT3: 2,6 - 4,6 pg/ml
- fT4: 9,3 - 17,0 pg/ml

Autoantikörper

Autoimmunerkrankungen, die zu einer Hyperthyreose führen, können über den Nachweis von Antikörpern im Serum diagnostiziert werden. Frauen bilden häufiger Autoantikörper als Männer (Vanderpump *et al.*, 1995).

Zu den Schilddrüsen-Autoantikörpern zählen die TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK), die an TSH-Rezeptoren binden und diese unabhängig von Feedback-Mechanismen stimulieren oder blockieren können. Als negativ gilt ein Titer von <1 IU/l. Positiv ist ein Befund bei einer Konzentration von $>1,5$ IU/l, Werte von 1-1,5 IU/l gelten als Übergangsbereich (Schott und Scherbaum, 2006).

Weiter können Antikörper gegen Schilddrüsenperoxidase (Thyreoidale-Peroxidase-Antikörper, TPO-AK) bestimmt werden. Die Schilddrüsenperoxidase ist ein membranständiges Protein der apikalen Zellmembran der Schilddrüsenzellen. Sie spielt eine wesentliche Rolle in der Schilddrüsenhormon-Synthese. Indiziert ist die Untersuchung von TPO-Antikörpern bei bestehendem Verdacht auf eine Autoimmunthyreoiditis oder zur differentialdiagnostischen Unterscheidung einer immunogenen von einer nicht-immunogenen Hyperthyreose. Als positiv gilt eine Konzentration von >34 IU/ml (Schott und Scherbaum, 2006).

Andere Autoantikörper, die routinemäßig bestimmt werden können, sind Thyreoglobulin-Antikörper (Tg-AK). Thyreoglobulin ist ein Glykoprotein in den Schilddrüsenfollikeln, aus dem die Hormone Thyroxin und Trijodthyronin sowie biologisch inaktive Jodthyronine TSH-gesteuert freigesetzt werden. Sie sind positiv ab einem Titer von 115 IU/ml (Schott und Scherbaum, 2006).

Weitere in vitro-Parameter

Zu einer weiteren Diagnostik gehören auch die Erhebung von Thyreoglobulin, Calcitonin und carcinoembryonalem Antigen, die in der Differenzierung entzündlicher oder maligner Veränderungen der Schilddrüse von autoimmunen Prozessen hilfreich sind (Mariotti *et al.*, 1982, Elisei *et al.*, 2004, Hahm *et al.*, 2001, Niccoli *et al.*, 1997, Cheung *et al.*, 2008, Schott *et al.*, 2007, Barbet *et al.*, 2005).

Auch Mutationen von Genen, die an der Stoffwechsellage der Schilddrüse beteiligt sind, können zu Schilddrüsenerkrankungen führen. Dies betrifft Mutationen im TSH-Rezeptor-Gen, Enzyme, die an der Synthese von Schilddrüsenhormon beteiligt sind, oder Transporter, die Schilddrüsenhormone nach intrazellulär transportieren (Parma *et al.*, 1993, Duprez *et al.*, 1994; Kopp *et al.*, 1995). Der molekulargenetische Nachweis dieser Mutationen kann die Ursache einer kongenitalen Hyper- oder Hypothyreose finden helfen.

1.1.5.2 In vivo-Diagnostik

Sonographie

Die Schilddrüsen-Sonographie ist das erste einzusetzende bildgebende Verfahren in der Schilddrüsen-Diagnostik und sollte bei jedem Verdacht auf eine Schilddrüsenerkrankung zur Klärung der Genese Teil der Untersuchung sein (Schumm-Draeger und Müller, 2003, Reschke und Lehnert, 2003, Meng, 2001).

Mithilfe des Ultraschalls lassen sich am liegenden Patienten Schilddrüsenvolumen im Transversal- und Longitudinalschnitt, Lage, Form und Binnenstruktur des Organs erheben.

Weiter können Herdbefunde in ihrer Lokalisation, Größe, Echogenität und Begrenzung erkannt, sowie benachbarte Strukturen beurteilt werden. Strumen, Autoimmunthyreopathien, Thyreoiditiden, Knoten, Verkalkungen und Zysten lassen sich durch ihre jeweils charakteristische Struktur darstellen und differenzieren.

Auch wurden Kriterien erarbeitet, die zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen herangezogen werden können (Seo *et al.*, 2009). Der Blutfluss in der Doppler-Sonographie der Schilddrüse ist für die Unterscheidung einer Autoimmunhyperthyreose vom Typ Basedow von einer destruktiven Thyreotoxikose hilfreich (Hari Kumar *et al.*, 2009). Das normale Volumen der Schilddrüse beträgt beim erwachsenen Mann bis 25 ml, bei der erwachsenen Frau bis 18 ml (Delorme, 2002).

Die Abbildung 2 zeigt beispielhaft einen Sonographie-Befund bei Hyperthyreose vom Typ Basedow.

Bild eines Sonographie-Befundes bei gesicherter Hyperthyreose vom Typ Basedow

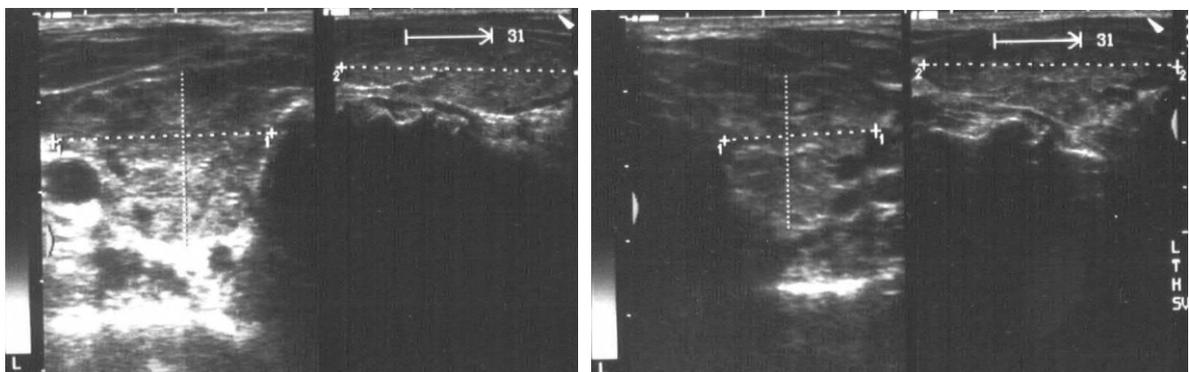


Abb. 2: Bild eines Sonographie-Befundes bei gesicherter Hyperthyreose vom Typ Basedow
Das Parenchym wird durch die im Vergleich zur ventralen Halsmuskulatur betonte Echoarmut
und die inhomogene und aufgelockerte Echostruktur charakterisiert.

Dieser Befund wurde bei Patient 3 (siehe unten) erhoben.

links = linker Schilddrüsenlappen, rechts = rechter Schilddrüsenlappen

Szintigraphie

Die Szintigraphie ermöglicht unter bestimmten Voraussetzungen die Darstellung des Funktionszustandes der Schilddrüse. Nach Injektion eines Radionuklids (Technetium-99m-Per technetat), das mit Jod um die Aufnahme in die Schilddrüsenzellen konkurriert, lässt sich mit einer Gamma-Kamera bildlich die thyreoidale Jod-Aufnahme (*Uptake*) darstellen. Je aktiver die Schilddrüse, desto höher der Uptake. Durch die Proportionalität zwischen Radionuklid-*Uptake* und Signalintensität lässt sich eine quantitative Aussage über den thyreoidalen Stoffwechsel machen. Der Normwert des Tc-99m-Per technetat-*Uptakes* ist abhängig vom TSH-Wert und liegt bei gesunden Personen zwischen 0,5 und 2% der applizierten Menge. Da die Jod- beziehungsweise Radionuklid Aufnahme in die Schilddrüsenzellen von der Expression des Natrium-Jodid-Symporters und damit von der TSH-Konzentration im Serum abhängt, ist die Hyperthyreose durch einen im Vergleich zum TSH-Spiegel erhöhten *Uptake* charakterisiert. Ein Beispiel wird in Abbildung 3 gezeigt.

Bild einer szintigraphischen Aufnahme einer Patientin mit hyperthyreoter Stoffwechsella

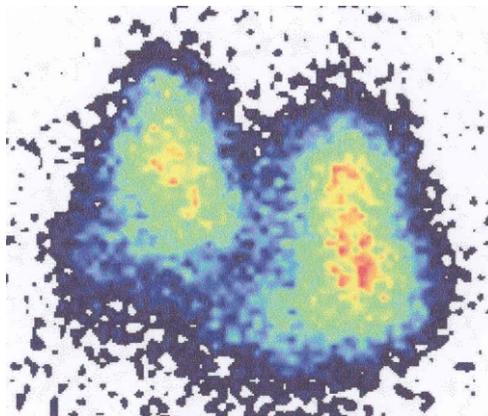


Abb. 3: Bild einer szintigraphischen Aufnahme einer Patientin mit hyperthyreoter Stoffwechsella
Inadäquat hoher Uptake von 1,5% bei supprimiertem TSH-Spiegel. Die Patientin stellte sich auf der medizinischen Notaufnahme des Universitätsklinikums Düsseldorf mit Luftnot bei Neuauftreten einer absoluten Arrhythmie vor.

Die Szintigraphie ist zur Abklärung von Schilddrüsenfunktionsstörungen mit veränderten TSH-Konzentrationen oder Knoten >1,5 cm Durchmesser geeignet (Cooper *et al.*, 2006). Vor allem zur Charakterisierung und Lokalisierung einer Autonomie ist die Schilddrüsen-Szintigraphie wesentlich, der Nachweis einer thyreoidalen Autonomie ist am sensitivsten szintigraphisch möglich und sollte im Anschluss an eine Sonographie erfolgen (Schumm-Draeger und Scherbaum, 2003).

Eine Aussage über die globale und/oder regionale TSH-Abhängigkeit der thyreoidalen Jodaufnahme lässt sich mit der Suppressions-Szintigraphie treffen. Nach einer Suppression der endogenen TSH-Freisetzung durch Applikation von Schilddrüsenhormonen erfolgt eine Szintigraphie. Da nur autonome Schilddrüsenzellen nach medikamentöser Suppression weiterhin Radionuklid oder Jod aufnehmen, ist bereits ein Tc-99m-Perchnetat-*Uptake* von >1% pathologisch (Gotthardt *et al.*, 2006).

Feinnadelpunktion

Die Feinnadelpunktion ist das diagnostische Mittel der Wahl in der Bewertung der Dignität von Schilddrüsen-Knoten (Cooper *et al.*, 2006). Eine Nadel wird in den Herdbefund geschoben und durch fächerförmiges Stechen ein Aspirat gewonnen. Die Punktion ist die akkurateste und kosteneffektivste Methode in der Beurteilung der Dignität von thyreoidalen Knoten, nur unsichere Ergebnisse erfordern die Wiederholung der Untersuchung unter Sonographie-Kontrolle (Braga *et al.*, 2001). In diesem Zusammenhang besteht auch die Möglichkeit, eine Stanzbiopsie für weiterführende (immun-) histologische Analysen vorzunehmen. Weiter können labordiagnostische oder molekularbiologische Analysen des Aspirates mit der Zytologie beziehungsweise Histologie verglichen werden.

1.2 Hypophyse

Hypophyse und Schilddrüse sind über die hypophysäre Sekretion von TSH und die daraus resultierende Sekretion von Hormonen aus der Schilddrüse funktionell miteinander verbunden und beeinflussen sich über eine detailliert abgestimmte hormonelle Regulation wechselseitig.

Eine niedrige TSH-Konzentration findet sich über den hormonellen Regelkreis im Rahmen einer primären Hyperthyreose. Andererseits kann ein niedriger TSH-Wert auch Ausdruck einer Hypophysenunterfunktion sein, einer thyreotropen Insuffizienz.

1.2.1 Epidemiologie der Hypophyseninsuffizienz

Über die Prävalenz und Inzidenz der Hypophyseninsuffizienz finden sich in der medizinischen Literatur kaum Angaben. Eine 2001 veröffentlichte spanische populationsbasierte Studie führte zu folgenden Ergebnissen: Die Prävalenz für einen Hypopituitarismus lag bei 45,5 pro 100.000 Einwohner. Für die Inzidenz wurde eine Zahl von 4,2 pro 100.000 Einwohner pro Jahr angegeben (Regal *et al.*, 2001). Nach einer traumatischen Gehirnverletzung liegt die Prävalenz bei 30-70 % für die Entwicklung einer Hypophyseninsuffizienz (Kelly *et al.*, 2000, Aimaretti *et al.*, 2005).

Die Prävalenz für eine Unfähigkeit der Hypophyse, gemessen am Bedarf des Organismus genügend Hormone bereitzustellen, steigt mit dem Lebensalter (Regal *et al.*, 2001).

1.2.2 Definition, Ätiologie und Klinik der Hypophyseninsuffizienz

Die Hypophyseninsuffizienz (Hypopituitarismus) ist definiert als partieller oder kompletter Ausfall der endokrinen Funktionen des Hypophysenvorderlappens (Ascoli und Cavagnini, 2006). Die Hypophyse ist eine in der *Sella turcica* der Schädelbasis gelegene Drüse, die über das Infundibulum mit dem Hypothalamus verbunden ist. Sie ist in einen anterioren (Adenohypophyse), mittleren und posterioren Lappen (Neurohypophyse) eingeteilt. Während der Hinterlappen für die Speicherung der im Hypothalamus gebildeten Hormone Oxytocin und Vasopressin (Antidiuretisches Hormon, ADH) zuständig ist, werden im Vorderlappen die Gonadotropine Follikel-stimulierendes Hormon (FSH) und luteinisierendes Hormon (LH), thyreotropes Hormon (TSH), adrenokortikotropes Hormon (ACTH), somatotropes Hormon (STH, *Growth Hormone*, GH) und Prolaktin synthetisiert.

Ein Ausfall der adrenokortikotropen Funktion der Hypophyse wird als sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz bezeichnet, ein Ausfall der thyreotropen Funktion als sekundäre Hypothyreose. Ein sekundärer Hypogonadismus liegt bei fehlender gonadotroper Funktion vor.

Über die Releasing- und Inhibiting-Hormone (hypophyseotrope Hormone) steht der Hypothalamus mit der Hypophyse in Verbindung. Der Hypothalamus steuert damit die Biosynthese und Sekretion aller adenohypophysären Hormone. Dementsprechend können Ausfälle der Hypophysenfunktion primär oder sekundär, als Folge eines Mangels von Releasing-Hormonen bei Erkrankungen des Hypothalamus, bedingt sein.

Sowohl Störungen der Hypophyse selbst als auch des Hypothalamus können für einen Hypopituitarismus verantwortlich sein (Schneider *et al.*, 2007). Der erste dokumentierte Fall einer Hypophyseninsuffizienz findet sich in einem Bericht von M. Simmonds im Jahre 1914 (Simmonds, 1914). Die Tabelle 1 fasst die Ursachen einer Hypophyseninsuffizienz in Kindheit und Erwachsenenalter nach Van Aken und Lamberts zusammen (Van Aken und Lamberts, 2005).

Tabelle 1: Ätiologie der Hypophyseninsuffizienz nach Van Aken und Lamberts

Kindheit	Erwachsenenalter
<ul style="list-style-type: none"> • Genetische Funktionsstörungen, inkl. familiäre Hypophyseninsuffizienz und familiäre isolierte oder multiple hormonelle Insuffizienzen • Perinatale Schädigungen (Entbindungsschwierigkeiten, Asphyxie), Hypophysen-Hypoplasie oder -Aplasie • Kraniopharyngeom oder andere hypophysäre Tumore • Kraniospinale Bestrahlung • Trauma 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypophysäre Tumore, Chirurgie, Bestrahlung, Apoplex • Perihypophysäre Tumore inkl. Meningeom, Gliom, Metastasen • Lymphozytäre Hypophysitis • Postpartale Hämorrhagie (<i>Sheehan's Syndrome</i>) • Aneurysma der Arteria carotis interna, Subarachnoidalblutung • Trauma, Infektion, Abszess • Hämochromatose, granulomatöse Erkrankungen, Histiozytose X

Tabelle 1: Ätiologie der Hypophyseninsuffizienz nach Van Aken und Lamberts (Van Aken und Lamberts, 2005)

Wie in Tabelle 1 erwähnt gibt es auch genetische Faktoren für eine Hypophyseninsuffizienz. Mutationen in verschiedenen, hypophysäre Transkriptionsfaktoren kodierenden Genen können zu unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbildern führen. Das PROP1-Gen ist dabei das am Häufigsten von einer Mutation betroffene Gen bei Patienten mit genetisch bedingter hypophysärer Insuffizienz (Böttner *et al.*, 2004). Weitere Beispiele sind POU1F1, HESX1, LHX3, LHX4 (Castinetti *et al.*, 2008). Die Tabelle 2 zeigt im Überblick die genetischen Ursachen für einen Hypopituitarismus und die durch sie verursachten Hormoninsuffizienzen nach Jostel, Lissett und Shane (Jostel *et al.*, 2006).

Tabelle 2: Gendefekte und hypophysäre Hormoninsuffizienzen nach Jostel, Lissett und Shalet

	Gendefekt	Hormoninsuffizienz
kombiniert	<ul style="list-style-type: none"> • PIT-1 (POU1F1, GHF1) • PROP-1 • HESX1 (Rpx) • LHX3/LHX4 • PITX2 	<ul style="list-style-type: none"> • GH, TSH, PRL • GH, LH/FSH, TSH, ACTH, PRL • GH, LH/FSH, TSH, ACTH, ADH • GH, LH/FSH, TSH, PRL • GH, PRL
isoliert	<ul style="list-style-type: none"> • GH • GHRH-Rezeptor • HESX1 • KAL • GnRH-Rezeptor • DAX1/AHC • TBX19 (TPIT) • TSH-β • TRH-Rezeptor 	<ul style="list-style-type: none"> • GH • GH • GH • FSH/LH • FSH/LH • FSH/LH • ACTH • TSH • TSH

Tabelle 2: Gendefekte und hypophysäre Hormoninsuffizienzen nach Jostel, Lissett und Shalet (Jostel *et al.*, 2006)

GH=Growth Hormone, TRH=Thyreotropin-Releasing Hormone, TSH=Thyroidea-stimulierendes Hormon, PRL=Prolaktin, LH/FSH=Luteinisierendes Hormon/Follikel-stimulierendes Hormon, ACTH=Adrenokortikotropin, ADH=Antidiuretisches Hormon

Neben adrenokortikotropen, gonadotropen, somatotropen, laktotropen und thyreotropen Insuffizienzen können dabei auch weitere Befunde wie eine eingeschränkte Nackenbeweglichkeit, zerebrale Abnormalitäten beziehungsweise eine Hyposmie diagnostiziert werden. Erst in den letzten Jahren entdeckte Mutationen betreffen die Gene SOX3 und SOX2 (Kelberman und Dattani, 2007). Eine genetische Ursache sollte vermutet werden, wenn andere Ursachen für eine Hypophyseninsuffizienz ausgeschlossen wurden, da sie im Vergleich zu beispielsweise Adenomen oder Zustand nach transssphenoidalen chirurgischen Eingriffen eine niedrigere Inzidenz aufweisen (Castinetti *et al.*, 2008).

In einer spanischen Studie ergab sich eine Häufigkeitsverteilung der Ursachen einer Hypophyseninsuffizienz wie folgt (Regal *et al.*, 2001):

- 61 % Hypophysen-Tumoren
- 9 % Nicht-hypophysäre Läsionen
- 30 % Nicht-karzinogene Ursachen (inkl. 11 % idiopathische Fälle)

Eine LH-FSH-Defizienz trat am Häufigsten auf, eine STH-Defizienz war oft assoziiert mit tumorösen Erkrankungen (Regal *et al.*, 2001).

Aufgrund der verschiedenen Hormonachsen der Hypophyse kann sich auch eine Insuffizienz der Drüse sehr variabel und oft unspezifisch äußern und ist immer abhängig vom Ausmaß des jeweiligen Hormonmangels. Neben den spezifischen durch Fehlen oder erniedrigte Konzentration eines Hormons verursachten Symptomen können auch Beschwerden einer der Insuffizienz zugrundeliegenden Erkrankung imponieren.

Zu den durch einen Tumor verursachten allgemeinen Symptomen und Befunden gehören Kopfschmerzen, neurologische Defizite, Gewichtsveränderungen, Elektrolytverschiebungen, Depression, Schlafstörungen und Antriebslosigkeit (Schneider *et al.*, 2007, Ascoli und Cavagnini, 2006). Man kann einen subklinischen, nur durch abnorme Hormonkonzentrationen ohne klinische Symptomatik auffallenden, von einer akuten Form des Hypopituitarismus unterscheiden, der einer sofortigen Therapie bedarf. Ein Mangel an ACTH, TSH oder ADH ist potenziell lebensbedrohlich, hingegen verursachen erniedrigte Konzentrationen an LH, FSH oder STH eher chronische Krankheitsbilder (Schneider *et al.*, 2007).

Die unterschiedlichen klinischen Symptome sind nach Van Aken und Lamberts in der folgenden Tabelle 3 aufgelistet (Van Aken und Lamberts, 2005).

Tabelle 3: **Klinische Symptome der Hypophyseninsuffizienz nach Van Aken und Lamberts**

Adrenokortikotrope Insuffizienz
<ul style="list-style-type: none"> • Akut: Abgeschlagenheit, Schwäche, Frösteln, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Kreislaufkollaps • Chronisch: Müdigkeit, Blässe, Frösteln, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Anorexie, Hypoglykämie, Exsikkose • Kinder: Gedeihstörung
Thyreotrope Insuffizienz
<ul style="list-style-type: none"> • Müdigkeit, Kälteintoleranz, Obstipation, Gewichtszunahme, Haarausfall, trockene Haut, Bradykardie, Heiserkeit, verlangsamte mentale Fähigkeiten
Gonadotrope Insuffizienz
<ul style="list-style-type: none"> • Kinder: verspätete Pubertät, Hochwuchs • Frauen: Amenorrhoe, Oligomenorrhoe, Infertilität, Libidoverlust, Dyspareunie (kurzzeitig), Osteoporose, prämatüre Atherosklerose (langfristig) • Männer: Libidoverlust, sexuelle Funktionsstörung, Abnahme von Muskelmasse, Knochendichte, Erythropoese und Haarwachstum, Depression
Somatotrope Insuffizienz
<ul style="list-style-type: none"> • Kinder: Wachstumsretardierung • Erwachsene: Abnahme von Muskelmasse und -kraft, (stammbetonte) Adipositas, Abgeschlagenheit, prämatüre Atherosklerose, Verlust an Lebensqualität durch z.B. Depression

Tabelle 3: Klinische Symptome der Hypophyseninsuffizienz nach Van Aken und Lamberts
(Van Aken und Lamberts, 2005)

Patienten, die unter einem Hypopituitarismus leiden, können auch einen bestimmten Phänotyp entwickeln, der dem des metabolischen Syndroms ähnelt. Eine Insuffizienz der Hirnanhangdrüse kann ebenfalls mit der Entwicklung kardiovaskulärer Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen einhergehen. So ist bei diesen Patienten auf eine beständige Kontrolle und gegebenenfalls effektive Therapie der entsprechenden Erkrankungen zu achten (Van Aken und Lamberts, 2005).

1.2.3 Diagnostik der Hypophyseninsuffizienz

1.2.3.1 *In vitro*-Diagnostik

Die Diagnose eines partiellen oder vollständigen Funktionsverlusts der Hypophyse wird anhand der Konzentration der von ihr produzierten Hormone und, stimuliert durch die hypophysären Hormone, ausgeschütteten Hormone der Zielorgane im Serum gestellt.

Dabei können je nach Hormonachse die basalen oder, vor allem bei Verdacht auf partielle Insuffizienzen, durch verschiedene Tests stimulierten Werte von Bedeutung für die Sicherung der Diagnose sein. Grundsätzlich gilt, dass niedrige Zielhormon-Konzentrationen und inadäquat niedrige hypophysäre Hormonwerte ein Hinweis auf eine Hypophyseninsuffizienz sind.

1.2.3.1 In vivo-Diagnostik

In Bezug auf die Diagnose einer hypophysären Insuffizienz ist die Bestimmung der entsprechenden Laborparameter der wesentliche Schritt, jedoch sind auch bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie hilfreich. So lässt sich ein Adenom in vielen Fällen radiologisch nachweisen. Eine in Polen durchgeführte Studie ergab damals schon, dass das MRT dem CT in der Hypophysendiagnostik überlegen ist (Zgliczyński *et al.*, 1992).

1.3 Hypophyseninsuffizienz und Hyperthyreose

Die Kombination aus Hypophyseninsuffizienz und Hyperthyreose ist selten, weil die Schilddrüse bei mangelnder Ausschüttung von hypophysärem TSH nicht ausreichend zur Produktion von Schilddrüsenhormonen stimuliert wird.

Da ein TSH-Wert unterhalb des Referenzbereiches sowohl Folge einer insuffizienten hypophysären Sekretion als auch Ausdruck einer Hyperthyreose im Rahmen einer Hemmung durch peripher erhöhte Konzentrationen von freiem Trijodthyronin (fT3) und/oder freiem Thyroxin (fT4) sein kann, bedarf es weiterer diagnostischer Maßnahmen, um die Diagnose einer Schilddrüsenüberfunktion zu sichern.

Bei Vorliegen einer latenten Hyperthyreose lassen normale Konzentrationen von fT3 und fT4 keinen Rückschluss auf eine Suppression des TSH zu. Da im Falle einer latenten Hyperthyreose mit peripher euthyreoter Stoffwechsellage ebenfalls Beschwerden auftreten können (Toft, 2001, Auer *et al.*, 2001), ist es wichtig, weitere Untersuchungen anzuschließen, um dem Patienten eine korrekte Behandlung zuführen zu können.

2 Hypothese

Sowohl eine thyreotrope Hypophyseninsuffizienz als auch eine Hyperthyreose sind mit niedrigen TSH-Konzentrationen im Blut assoziiert. Bisher gibt es keine publizierten Arbeiten, die dieses Thema systematisch aufgreifen und die diagnostische Sicherung der Hyperthyreose bei vorliegender Hypophyseninsuffizienz untersuchen. Somit existieren keine Empfehlungen für eine rationelles diagnostisches Vorgehen bei vermuteter Koexistenz beider Erkrankungen. In Bezug auf die diagnostische Sicherung der Hyperthyreose bei Patienten mit Hypophyseninsuffizienz stellen wir folgende Hypothesen auf:

- Die Kombination von Hypophyseninsuffizienz und Hyperthyreose ist selten.
- Als ursächlich für einen Symptomenkomplex bei Patienten mit Hypophysenerkrankung und Hyperthyreose wird häufiger die Hypophyse angenommen.
- Im Falle einer gleichzeitig vorliegenden Hypophyseninsuffizienz und einer Hyperthyreose reicht die Bestimmung der TSH-Konzentration nicht aus, um eine latente Hyperthyreose zu sichern. Um eine latente Hyperthyreose von einer hypophysären Unterfunktion zu differenzieren, werden neben einer fundierten klinischen Expertise auch bildgebende Maßnahmen der Schilddrüse benötigt.

3 Ziel

Ziel der Arbeit war neben der Überprüfung der oben genannten Hypothesen die Beantwortung folgender Fragen:

- Gibt es klinische Besonderheiten in Bezug auf eine hyperthyreote Stoffwechsellage im Rahmen einer hypophysären Insuffizienz?
- Welche bildgebenden Untersuchungen sind notwendig, um die Diagnose einer Hyperthyreose bei Patienten mit Hypophyseninsuffizienz zu sichern?
- Sind bestimmte hypophysäre Achsen vorherrschend insuffizient, wenn die Kombination einer Hypophyseninsuffizienz mit einer Hyperthyreose vorliegt?

4 Methodik

4.1 Literaturrecherche

Da die Problematik einer Hyperthyreose bei Patienten mit Hypophyseninsuffizienz in Textbüchern der Inneren Medizin beziehungsweise Endokrinologie keinen Eingang gefunden hat und keine Empfehlungen existieren, wurde zunächst eine Literaturrecherche durchgeführt. Um bisher bereits veröffentlichte Artikel über die Kombination aus Hypophyseninsuffizienz und Hyperthyreose zu finden, wurde mittels PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) in der medizinischen Datenbank Medline® recherchiert. Nach folgenden Stichwörtern und deren Kombinationen wurde gesucht:

- hypopituitarism & hyperthyreosis
- hypopituitarism & hyperthyroidism
- hypopituitarism & thyrotoxicosis
- hypopituitarism & elevated thyroxin
- pituitary insufficiency & hyperthyreosis
- pituitary insufficiency & hyperthyroidism
- pituitary insufficiency & thyrotoxicosis
- pituitary insufficiency & elevated thyroxin

4.2 Eigene Patienten

Es wurden Patientendatenbanken, die im Rahmen von Studien und Anwendungsbeobachtungen angelegt worden sind, nach geeigneten Fällen durchgesehen. Zu ihnen gehörten Akromegalieregister und Wachstumshormon-Anwendungsbeobachtungen (einschließlich HypoCSS und KIMS). Weiterhin wurde nach geeigneten Patienten in den Niederschriften der Protokolle des neuroendokrinen Boards gefahndet und das Laufwerk K, auf dem Kopien von Krankenhausberichten aus unserer Klinik abgelegt sind, durchsucht.

Schließlich wurden retrospektiv die Akten von Patienten mit dokumentierter Hypophysenerkrankung, die sich konsekutiv zwischen von 01/2000 bis 12/2008 in der Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie des Uniklinikums Düsseldorf vorstellten, einer Analyse unterzogen. Ein positives Ethikvotum liegt vor (Nummer 4264).

Bei der Auswertung der Akten wurde vor allem nach der Koinzidenz von Hypophyseninsuffizienz und Hyperthyreose gesucht. Folgende Einschlusskriterien fanden Anwendung:

- festgestellte Hypophyseninsuffizienz mit Beteiligung mindestens einer weiteren Hypophysenachse als der thyreotropen
- erniedrigte TSH-Konzentration im Serum ($<0,4$ mE/l)
- dokumentierte Hyperthyreose

Die Akten der Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden anschließend nach folgenden Merkmalen durchgesehen:

- Alter, Geschlecht, Blutdruck, Herzfrequenz;
- Aufnahme- / Vorstellungsgrund sowie Ätiologie der Hypophyseninsuffizienz, Beteiligung von Hypophysenachsen;
- endokrinologische Funktionsparameter (ACTH, Cortisol, LH, FSH, Testosteron, Östradiol, Prolaktin, GH, IGF-1);
- TSH, freies T4, freies T3, Schilddrüsenautoantikörper (Anti-TPO-Antikörper, Anti-Tg-Antikörper, Anti-TSH-Rezeptorantikörper);
- durchgeführte Bildgebung (Magnetresonanztomographie, Schilddrüsenultraschall, Schilddrüsenzintigraphie, Ergebnisse von Feinnadelaspirationsbiopsien der Schilddrüse).

Die Ergebnisse wurden als prozentuale Häufigkeiten wiedergegeben und in Form von einzelnen Fallberichten ausgewertet.

5 Ergebnisse

5.1 Literatur

Bisher finden sich in den medizinischen Datenbanken keine publizierten systematischen Auswertungen von Patienten, die bei gesichertem Vorliegen einer Hypophyseninsuffizienz die Diagnose einer Hyperthyreose bekamen. In der Medline der National Library of Medicine, NIH, USA, fanden sich lediglich Artikel, in denen einzelne Fallbeispiele mit der betreffenden Kombination aus Hypophyseninsuffizienz und Hyperthyreose präsentiert wurden (Burke, 1967, Hsueh und Hsu, 1978, Krishnamurthy und Bland, 1974, Sasaki *et al.*, 1992, Mizokami, *et al.*, 1996, Fajans, 1958, Gurling *et al.*, 1959). Gemeinsam war allen die Erstdiagnose einer hypophysären Erkrankung. Im Verlauf von einem Monat bis zu mehreren Jahren im Anschluss wurde schließlich eine Hyperthyreose festgestellt. Alle Patienten der beschriebenen Fälle zeigten zum entsprechenden Zeitpunkt eine hyperthyreote Symptomatik, die Diagnose wurde anhand labordiagnostischer Parameter sowie einer Szintigraphie der Schilddrüse gestellt. Weiter fand sich ein Artikel über die Kombination aus Hypophyseninsuffizienz und Hyperthyreose in der medizinischen Datenbank (Jostel *et al.*, 2009). Darin wird anhand eines TSH-fT4-Indexes eine Einschätzung des TSH-Wertes bei Vorliegen einer hypophysären Insuffizienz beschrieben. Allerdings lässt diese Arbeit keinen Rückschluss auf die Diagnose einer Hyperthyreose zu. Bisher fehlen eine systematische Auflistung von betroffenen Patienten sowie eine Auswertung bezüglich der diagnostischen Verfahren bei Vorliegen einer Hyperthyreose in Anwesenheit einer Hypophyseninsuffizienz.

5.2 Fälle am Universitätsklinikum Düsseldorf

Im Zeitraum zwischen 01/2000 bis 12/2008 stellten sich konsekutiv 402 Patienten im Universitätsklinikum Düsseldorf wegen einer Hypophysenerkrankung vor. Dabei ergab sich folgende Verteilung:

- 166 (41,3%): partielle Hypophyseninsuffizienz
- 116 (28,9%): komplette Hypophyseninsuffizienz
- 120 (29,9%): intakte Hypophysenfunktion bei Vorliegen hypophysärer Läsionen
- 27 (6,7%): Kombination aus Hypophysen- und Schilddrüsen-Erkrankung (z.B. Unterfunktion der Schilddrüse oder Struma)
- 14 (3,5%): insuffiziente Hypophysenfunktion und Schilddrüsen-Erkrankung
- 9 (2,2%): Kombination aus Hypophyseninsuffizienz und Hyperthyreose

Im Folgenden werden die Fälle mit einer Koinkidenz von Hypophyseninsuffizienz und Hyperthyreose näher vorgestellt.

Patient 1

Im Februar 1995 stellte sich die Patientin 1 im Alter von 50 Jahren erstmals mit Dorsalgien der Lendenwirbelsäule mit Ausstrahlung in das rechte Bein in der Klinik vor. Eine seit zehn Jahren bestehende sekundäre Amenorrhoe war bekannt. Es bestand der Verdacht auf eine hypophysäre Grunderkrankung, die sowohl zu der aktuellen osteoporotischen Symptomatik, als auch zu der schon länger bestehenden Amenorrhoe geführt haben könnte.

Die Auswertung der Hormonspiegel im Serum ergab eine gonadotrope Insuffizienz der Hypophyse, die unter Substitution mit Sexualhormonen im Laufe der jährlichen Kontrollen 2006 durch eine zusätzliche somatotrope Insuffizienz erweitert wurde. Ein MRT der Hypophyse zeigte keinen pathologischen Befund. Auch konnte im Verlauf keine entsprechende spezifische Mutation nachgewiesen werden, so dass die Insuffizienz als idiopathisch gewertet wurde.

Gleichzeitig auffallende pathologische Werte der thyreotropen Achse zogen eine Untersuchung der Schilddrüse nach sich. Im Rahmen einer Szintigraphie konnte im März 2006 eine unifokale rechtsseitige Schilddrüsenautonomie mit einem *Uptake* von 36 % diagnostiziert werden. Eine Behandlung in Form einer Radiojodtherapie und der Verabreichung von Carbimazol folgten.

Die jährlichen Kontrollen in der Klinik umfassten fortan die Erhebung der hypophysären Hormonspiegel mit besonderer Berücksichtigung der thyreotropen Achse, sowie sonographische Untersuchungen der Schilddrüse, die den 2006 szintigraphisch erhobenen Befund einer Schilddrüsenautonomie und multiple knotige und zystische echogleiche Herde bestätigten.

Patient 2

Im April 2001 stellte sich der Patient 2 im Alter von 47 Jahren in einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand in der Klinik vor. Er klagte über eine starke körperliche Schwäche, eine Gewichtsabnahme um 30 kg, Leistungsknick, Appetitlosigkeit, Tinnitus, Impotenz und sexuelles Desinteresse. Weiter berichtete er über eine Blasenentzündung mit Nykturie, Gelenkschmerzen, Schweißanfälle und ein seit einem halben Jahr abnehmendes Sehvermögen. Das daraufhin durchgeführte Schädel-MRT zeigte eine 2 × 1,5 × 1,5 cm große Raumforderung im Bereich der Hypophyse in unmittelbarer Nähe zum *Chiasma opticum*.

Anhand der hypophysären Hormonkonzentrationen im Serum wurde die Diagnose einer kompletten Hypophyseninsuffizienz gestellt. Während des nachfolgenden neurochirurgischen Eingriffs konnte die Raumforderung als intrasellärer Abszess gewertet und drainiert werden. Postoperativ wurde eine Substitutionstherapie mit Hydrokortison, Levothyroxin und Desmopressin begonnen.

Die bei Aufnahme des Patienten ebenfalls durchgeführte Schilddrüsendiagnostik ergab anhand der Hormonkonzentrationen und positiven Antikörper-Titer im Serum und eines dazu passenden Sonographie-Befundes mit einem inhomogenen, echoarmen Parenchym normalen Volumens die Diagnose einer Autoimmunhyperthyreose vom Typ Basedow. Eine Therapie mit Thiamazol wurde begonnen.

Im Verlauf zeigten sich im Juli 2001 anhand der Hormonkonzentrationen im Serum wiederholt eine klinisch relevante Hypophyseninsuffizienz der adrenokortikotropen und somatotropen Achse sowie eine manifeste Hyperthyreose trotz thyreostatischer Therapie. Im Dezember 2001 stellte sich der Patient mit einer starken Gewichtszunahme, einem erhöhten Flüssigkeitsbedarf von 4,5 Litern pro Tag, Schweißausbrüchen und Herzrasen erneut in der Klinik vor. Außer erniedrigten Werten für GH und Testosteron und einer im Rahmen der Hyperthyreose erniedrigten TSH-Konzentration ergaben sich keine weiteren pathologischen Befunde. Bei Vorliegen einer typischen Symptomatik aus bestehenden Libido- und Potenzstörungen und der insuffizienten gonadotropen Achse wurde eine Substitution mit Testosteron empfohlen.

In der nächsten Verlaufskontrolle im September 2004 klagte der Patient über Müdigkeit, Schwächegefühl und weiter bestehende Sexualfunktionsstörungen. Er hatte selbstständig Thiamazol, Hydrocortison und Testosteron abgesetzt und nahm aktuell ausschließlich Desmopressin. Die Analyse der hypophysären Hormonkonzentrationen ergab außer einer partiellen somatotropen Insuffizienz unauffällige Werte. Bei normwertigen Konzentrationen für TSH, fT3 und fT4 bestand kein Anlass zu einer Medikation bezüglich des Morbus Basedow.

Patient 3

Der Patient 3 stellte sich im März 2000 im Alter von 38 Jahren mit einem ausgeprägten Gewichtsverlust (Body-Mass-Index 17,5 kg/m²) und einer hyperglykämischen Entgleisung eines bereits bestehenden Diabetes mellitus Typ 1 vor. Seit dem Jahr 1990 war eine posttraumatische Hypophyseninsuffizienz der adrenokortikotropen, gonadotropen und thyreotropen Achsen bekannt, die mit Hydrocortison, Testosteron und Levothyroxin therapiert wurden.

Aktuell konnte anhand der Hormonkonzentrationen im Serum zusätzlich eine somatotrope Hypophyseninsuffizienz diagnostiziert werden. Unter dem klinischen Verdacht auf eine hyperthyreote Stoffwechselstörung wurden die Schilddrüsenparameter im Serum bestimmt und eine Sonographie der Schilddrüse durchgeführt. Es zeigte sich ein inhomogenes, diffuses, echoarmes Parenchym ohne Hinweis auf Herdbefunde mit einem leicht erhöhten Volumen. Der Befund wurde im Zusammenhang mit den positiven Antikörper-Titern und den erhöhten Schilddrüsenhormon-Konzentrationen als Autoimmunhyperthyreose vom Typ Basedow gewertet. Therapeutisch wurde nach Unverträglichkeit von Carbimazol zur Behandlung der Hyperthyreose Natriumperchlorat verabreicht, bevor im Juli 2000 eine Hemithyreoidektomie links und eine *Near-total*-Resektion der Schilddrüse rechts durchgeführt wurden. Eine postoperative Hypokalziämie konnte erfolgreich mit Kalzium-Brausetabletten behandelt werden.

Im weiteren Verlauf zeigte sich anhand der Hormonkonzentrationen im Serum wiederholt eine gonadotrope, somatotrope und thyreotrope Insuffizienz der Hypophyse. Unter medikamentöser Substitution mit Cortisonazetat und Testosteron und probatorischer Therapie mit Wachstumshormonen blieb der Patient stabil, Levothyroxin wurde pausiert. Die auch im Folgejahr erniedrigte TSH-Konzentration im Serum wurde weiterhin als Ausdruck einer thyreotropen Hypophyseninsuffizienz gewertet.

Patient 4

Die Patientin 4 stellte sich 1996 im Alter von 39 Jahren mit einer seit mehreren Jahren zunehmenden Vergrößerung der Gesichtskonturen, einer Größenzunahme von Fingern und Füßen und bestehenden gynäkologischen Hormonstörungen in der Klinik vor.

Der erhöhte GH-Wert im Serum bestätigte eine Akromegalie, die MRT-Aufnahme des Kopfes zeigte einen hyperintensiven, zentralen, zystischen Tumor der Hypophyse mit Kontakt zum *Chiasma opticum*. Nach zweimalig durchgeführter Resektion des Tumors im Jahr 1997, der als GH-produzierendes eosinophiles Hypophysenadenom diagnostiziert wurde und einer nach ineffizienter Bromocriptin- und Octreoid-Therapie zur Senkung des GH-Spiegels angeplanten Gamma-Knife-Bestrahlung 1999 wurden anhand der Serumkonzentrationen der Hormone eine adrenokortikotrope und thyreotrope Hypophyseninsuffizienz festgestellt. Die weiter durchgeführte Sonographie der Schilddrüse zeigte ein grenzwertig großes Organ mit einem unregelmäßig begrenzten echogleichen Knoten eines Durchmessers von 12 mm mit echoarmem Randsaum. Bei normwertigen Konzentrationen der peripheren Schilddrüsenhormone wurde eine Hyperthyreose als unwahrscheinlich erachtet. Eine Substitutionstherapie mit Hydrocortison und Levothyroxin wurde begonnen.

Im Verlauf zeigten sich während der jährlichen Kontrollen in der Klinik einmalig normwertige und schließlich fortlaufend erniedrigte, größtenteils nicht messbar niedrige TSH-Konzentrationen bei stets unauffälligen peripheren Schilddrüsenhormonwerten. Regelmäßig durchgeführte Sonographien der Schilddrüse von 1997 bis 1999 zeigten eine *Struma nodosa* II und ein erhöhtes Gesamtvolumen des Organs. Eine Szintigraphie blieb ohne pathologischen Befund, eine Feinnadelpunktion ergab ebenfalls unauffällige Ergebnisse: benignes Schilddrüsenepithel und -kolloid.

Bei zeitgleich wiederholt aufgetretener adrenokortikotroper und gonadotroper Hypophyseninsuffizienz stellte sich im August 2002 erneut die Frage, welche Ursache die weiterhin erniedrigten TSH-Werte haben könnten. Neben einer postoperativen thyreotropen Insuffizienz der Hypophyse und einer Suppression durch die exogen zugeführten Schilddrüsenhormone kam auch eine Autonomie der Schilddrüse in Frage. Im März 2003 konnte im Rahmen einer Szintigraphie ein heißer Knoten ausgeschlossen werden. Ein Test auf Schilddrüsen-Autoantikörper fiel negativ aus, die Sonographie-Kontrollen ergaben keine Änderung zu den Vorbefunden. Während einer weiteren Szintigraphie im Februar 2006 diagnostizierte man schließlich eine *Struma nodosa* im Sinne eines kompensierten Schilddrüsenadenoms rechts. Der supprimierte TSH-Wert wurde letztlich auf eine latente Hyperthyreose zurückgeführt.

Im April 2008 wurde bei weiterhin vollständig supprimierten Konzentrationen von TSH erneut die Frage einer thyreotropen Insuffizienz aufgeworfen.

Patient 5

Die Patientin 5 stellte sich im Mai 2001 im Alter von 54 Jahren mit einer Vergrößerung der Gesichtskonturen und einer Größenzunahme von Fingern und Füßen in der Klinik vor. Das daraufhin durchgeführte MRT zeigte eine auffällige seitenasymmetrische Kontrastmittelanreicherung des venösen Plexus in der *Sella turcica*, konnte aber nicht eindeutig als Hypophysenadenom gewertet werden. Erhöhte Serumkonzentrationen von GH und IGF-1 verstärkten allerdings den Verdacht auf einen hormonaktiven Prozess im Bereich der Hypophyse. Eine Therapie mit Octreoid wurde begonnen.

Zeitgleich war im Labor ein erniedrigter TSH-Wert bei normwertigen peripheren Schilddrüsenhormonkonzentrationen aufgefallen. Eine durchgeführte Sonographie zeigte eine *Struma nodosa* II mit beidseits isoechogenen und echokomplexen Knoten mit einem erhöhten Gesamtvolumen des Organs (rechts 21 ml, links 26 ml). Das Ergebnis der zusätzlich durchgeführten Szintigraphie bestätigte eine *Struma multinodosa* mit multifokaler Schilddrüsen-Autonomie bei einem Gesamt-Tc-Uptake von 1,0 %.

Das erniedrigte TSH wurde damit im Sinne einer Hyperthyreose gewertet, zunächst wurden eine Jodkarenz und regelmäßige Kontrollen der Schilddrüsenparameter empfohlen.

Nach der transspheoidalen Extirpation des Hypophysentumors im April 2002 fiel während der Kontrolluntersuchungen regelmäßig ein erniedrigter TSH-Wert bei unauffälligen Schilddrüsenhormonkonzentrationen auf. Ein durchgeführter TRH-Test ergab einen abgeschwächten TSH-Anstieg. Als Ursache für die niedrige TSH-Konzentration wurden eine dem präoperativen Zustand entsprechende latente Hyperthyreose, eine Suppression des TSH durch Gabe von Glukokortikoiden und eine thyreotrope Hypophyseninsuffizienz in Betracht gezogen.

Die postoperativ erhobenen Hormonkonzentrationen konnten eine adrenokortikotrope, gonadotrope und laktotrope Hypophyseninsuffizienz ausschließen, ein ADH-Mangel wurde über ein erniedrigtes spezifisches Uringewicht (1.003 mg/l) sowie eine erhöhte Serumosmolalität (336 mosm/l) und eine im Vergleich dazu deutlich niedrigere Urin-Osmolalität (226 mosm/l) diagnostiziert und mit Desmopressin behandelt. Bezüglich der fraglichen latenten Hyperthyreose wurden keine Maßnahmen ergriffen.

In den Folgejahren blieben die TSH-Konzentrationen während der Kontrolluntersuchungen in der Klinik beständig erniedrigt bei sonst unauffälligen Konzentrationen der hypophysären Hormone. Zwischenzeitlich zeigten sich erniedrigte Konzentrationen von ACTH im Serum, so dass eine adrenokortikotrope Insuffizienz diskutiert wurde. Parallel dazu wurde dann eine thyreotrope Insuffizienz in Abgrenzung zur latenten Hyperthyreose in Betracht gezogen.

Regelmäßig durchgeführte Sonographien der Schilddrüse zeigten den Vorbefunden entsprechende Ergebnisse, eine Szintigraphie wurde wiederholt empfohlen, aber nicht dokumentiert.

Bis Oktober 2007 wurden als Ursache für die niedrige TSH-Konzentration zeitgleich sowohl eine latent hyperthyreote Stoffwechsellage und eine thyreotrope Insuffizienz erwogen, therapeutisch ergab sich keine Konsequenz.

Patient 6

Der Patient 6 stellte sich im Alter von 49 Jahren mit einem Gewichtsverlust von 20 kg innerhalb von sechs Monaten und einer Libidominderung in einem reduzierten Allgemeinzustand in der Klinik vor.

Die Laborwerte ergaben die Diagnose einer partiell adrenokortikotropen, partiell gonadotropen und somatotropen Hypophyseninsuffizienz. Eine MRT-Aufnahme des Schädels zeigte einen 2-3 cm großen Tumor der Hypophyse ohne Kompression des *Chiasma opticum*.

Im Rahmen der Labordiagnostik waren zeitgleich eine erniedrigte TSH-Konzentration und erhöhte Konzentrationen für die peripheren Schilddrüsenhormone aufgefallen.

Um zwischen einer hypophysären thyreotropen Insuffizienz und einer bei Vorliegen des ausgeprägten Gewichtsverlustes vermuteten Schilddrüsenüberfunktion zu differenzieren, wurden Autoimmunantikörper im Serum bestimmt sowie eine Sonographie der Schilddrüse durchgeführt. Bei erhöhten Antikörper-Konzentrationen im Blut des Patienten und einem sonographisch inhomogenen, diffus echoarmen Parenchym wurde die Diagnose einer Autoimmunhyperthyreose vom Typ Basedow gestellt. Eine sichere Einschätzung der thyreotropen Achse konnte nicht erfolgen.

Eine Therapie wurde zunächst mit einer medikamentösen Substitution von Hydrocortison und Testosteron begonnen, Thiamazol wurde zur Behandlung der Hyperthyreose verabreicht. Im Januar 2006 erfolgte die transnasale Extirpation des Hypophysenadenoms, eine anschließende Gesichtsfeldeinschränkung blieb zurück.

Im Verlauf wurde anhand der Hormonkonzentrationen im Serum erneut eine gonadotrope und somatotrope Hypophyseninsuffizienz diagnostiziert, eine Substitution mit Hydrocortison wurde bei unauffälligen Werten für ACTH und Cortisol als nicht dauerhaft notwendig angesehen. Ein MRT konnte keinen Hinweis auf ein Tumorrezidiv geben.

Im weiteren Verlauf fielen regelmäßig supprimierte TSH-Konzentrationen auf, so dass im Mai 2006 eine Schilddrüsen-Szintigraphie durchgeführt wurde. Es zeigte sich eine vermehrte Radionuklidaufnahme im rechten Schilddrüsenlappen kranial und isthmisch kaudal und supprimiertes Gewebe im linken Schilddrüsenlappen mit fehlender Nuklidaufnahme im kranialen Bereich. Der Gesamt-Tc-Uptake war mit 2,2 % erhöht. Sowohl die Hormonkonzentrationen im Serum als auch die Befunde der Szintigraphie führten zu keiner eindeutigen Aussage in Bezug auf die Ursache des supprimierten TSH, eine Wiederholung der Bestimmung der Laborparameter und eine zusätzliche Feinnadelpunktion wurden empfohlen.

Als im Juli 2006 eine somatotrope Hypophyseninsuffizienz anhand der unauffälligen Konzentrationen von GH nach Stimulation ausgeschlossen werden konnte, wurde auch eine thyreotrope Insuffizienz nicht mehr in Erwägung gezogen. Thiamazol wurde bei Vorliegen von unauffälligen peripheren Schilddrüsenhormonkonzentrationen abgesetzt.

Während einer weiteren Verlaufskontrolle im Januar 2008 wurde anhand der im Vergleich zu den Vorbefunden unveränderten Laborparameter erneut eine manifeste Hyperthyreose diagnostiziert. Eine Schilddrüsen-Operation wurde empfohlen, allerdings nicht durchgeführt. In der darauffolgenden Kontrolle im Mai 2008 wurde anhand der Laborparameter eine euthyreote Stoffwechsellage dokumentiert.

Patient 7

Die Patientin 7 stellte sich im September 2006 im Alter von 49 Jahren mit seit vier Jahren bestehenden Schwindelanfällen und jetzt neu aufgetretenen Doppelbildern sowie einer subjektiv empfunden verkleinerten Lidspalte rechtsseitig in der Klinik vor. Das daraufhin veranlasste Schädel-MRT zeigte ein mediales Keilbeinmeningeom mit Infiltration der *Sella turcica* und breiter Infiltration des *Sinus cavernosus*. Im Labor fielen neben erniedrigten Konzentrationen der Gonadotropine, die im Rahmen einer Hormonersatztherapie nach einer 2003 erfolgten *Salpingektomie* als unauffällig gewertet wurden, ein diskret erniedrigter IGF1-Wert und eine erniedrigte Konzentration von TSH bei normalen Werten für fT3 und fT4 auf.

Um neben einer möglicherweise beginnenden somatotropen Insuffizienz eine thyreotrope Insuffizienz zu bestätigen oder auszuschließen wurde eine Schilddrüsen-Sonographie veranlasst. Es zeigte sich ein inhomogenes Schilddrüsenparenchym mit zahlreichen echoarmen Herdbefunden und einem erhöhten Gesamtvolumen (rechts 18 ml, links 12 ml). Der Befund lautete zunächst auf eine *Struma multinodosa* mit Verdacht auf eine latente Hyperthyreose. Wegen der relativ unauffälligen somatotropen Achse wurde eine thyreotrope Hypophyseninsuffizienz im Rahmen des Meningeoms als unwahrscheinlich betrachtet. Eine erneute Kontrolle der Schilddrüsen-Werte und eine Szintigraphie wurden empfohlen.

Nach einer im November 2006 durchgeführten komplikationslosen Radiotherapie des Keilbeinmeningeoms wurden während der Kontrolluntersuchung im Februar 2007 anhand der basalen und stimulierten Hormonkonzentrationen eine gonadotrope und somatotrope Hypophyseninsuffizienz diagnostiziert. Die thyreotrope Achse wurde bei weiterhin supprimierten und nicht stimulierbaren TSH-Konzentrationen gesondert beurteilt, die Ausdruck sowohl einer thyreotropen Insuffizienz als auch einer Schilddrüsenautonomie sein könnten. Eine daraufhin veranlasste Szintigraphie zeigte eine orthotop gelegene Schilddrüse mit vermehrter Radionuklidaufnahme im rechten Schilddrüsenlappen kranial und isthmisch-kaudal sowie supprimiertes Gewebe mit fehlender Nuklidaufnahme links-kranial. Der Gesamt-Tc-Uptake war mit 2,2% erhöht. Die Schilddrüsen-Parameter wurden als Ausdruck einer Hyperthyreose gewertet, eine operative Sanierung von Seiten der Radiologen wurde empfohlen.

Im Juli 2007 und Januar 2008 zeigten sich im Rahmen der postoperativen Verlaufskontrolle unauffällige Konzentrationen der hypophysären Hormonachsen, im MRT zeigten sich keine Hinweise auf ein Tumorrezidiv. Das weiterhin supprimierte und nicht stimulierbare TSH bei normalen bis geringgradig erhöhten Werten für fT3 und fT4 wurde als Hyperthyreose gedeutet, zumal die Patientin zeitweise über Palpitationen klagte. Bei Nichteinnahme des verordneten Thiamazols wurde ein operativer Eingriff wiederholt empfohlen.

Patient 8

Der Patient 8 stellte sich im Rahmen von Kontrolluntersuchungen eines hormoninaktiven Hypophysentumors regelmäßig in der Klinik vor. Im Alter von 59 Jahren war der Tumor im Oktober 1988 erstmals als Zufallsbefund während der diagnostischen Abklärung einer neu aufgetretenen Dysphagie entdeckt worden.

Das MRT zeigte einen intrasellären Tumor mit Überschreitung der Sellaeingangsebene und Berührung des *Chiasma opticums*. Die Analysen der basalen und stimulierten Hypophysenhormone zeigten zu diesem Zeitpunkt keine Insuffizienz. Bei einer seit 1969 bekannten Autoimmunhyperthyreose vom Typ Basedow mit primär hyperthyreoter Stoffwechsellage, aktuell unter thyreostatischer Therapie mit Carbimazol, wurde die erniedrigte TSH-Konzentration im Rahmen der Hyperthyreose gewertet. Aufgrund der stark erhöhten Konzentration der peripheren Schilddrüsenhormone und des Nachweises von Anti-TSH-Rezeptor-Antikörpern erfolgte im August 1991 und April 1992 je eine Radiojodtherapie der Schilddrüse. Die medikamentöse Therapie wurde bei im Juli 1992 auftretender hypothyreoter Stoffwechsellage auf Levothyroxin umgestellt. Die durchgeführte Szintigraphie zeigte eine links betonte, nur noch schwach anreichernde und diskret vergrößerte Schilddrüse mit einem Gesamt-Tc-Uptake von 0,8%. Während der jährlich durchgeführten Kontrollen des Hormonstatus ergaben sich bis zum Jahr 1995 keine relevanten Auffälligkeiten. Erniedrigte Konzentrationen von TSH bei peripherer Euthyreose wurden auf die Substitutionstherapie mit Levothyroxin zurückgeführt.

Im April 1996 fiel bei Beschwerden über einen verminderten Bartwuchs und eine beginnende Gynäkomastie auf Seiten des Patienten eine erniedrigte Konzentration von Testosteron bei unauffälligen Werten der Gonadotropine auf. Zunächst erfolgten regelmäßige Testosteron-Injektionen. Im Dezember 1999 wurden anhand der Hormonwerte im Serum eine partiell adrenokortikotrope und gonadotrope Hypophyseninsuffizienz diagnostiziert.

Im Juli 2001 erfolgte die unkomplizierte selektive Entfernung des intra- und suprasellären Hypophysentumors, der histologisch als Adenom gewertet werden konnte. Unter Substitution von Levothyroxin und Hydrocortison zeigte sich postoperativ keine hypophysäre Insuffizienz, eine Dauertherapie mit Hydrocortison wurde als nicht notwendig erachtet.

Im September 2001 wurde anhand der Hormonanalysen im Rahmen einer Kontrolluntersuchung eine partiell adrenokortikotrope, gonadotrope und somatotrope Hypophyseninsuffizienz festgestellt. Eine mögliche thyreotrope Insuffizienz wurde bei erniedrigten Werten von TSH und niedrigen Konzentrationen der peripheren Schilddrüsenhormone erwähnt, aber nicht weitergehend abgeklärt. Weiterhin erfolgte eine pragmatische Substitutionstherapie mit Levothyroxin und Testosteron.

Patient 9

Die Patientin 9 stellte sich im Mai 2002 im Alter von 52 Jahren mit Doppelbildern, einer oberen Gesichtsfeldeinschränkung, Kopfschmerzen und einem Kopfhaltetremor in der Klinik vor. Zudem habe sie seit wenigen Jahren eine zunehmende Behaarung an Gesicht, Unterlippe, Brüsten und Beinen wahrgenommen.

Die Schädel-MRT-Aufnahme zeigte eine maximal 27 cm große, überwiegend glatt begrenzte intra- und supraselläre Raumforderung mit zentral liquidem Anteil und solidem Randsaum unterschiedlicher Dicke und weitgehender Destruktion der *Sella turcica*. Weiterhin bestand der Verdacht auf eine Arrosion der dorsalen Knochengrenzen der Keilbeinhöhle mit Impression des *Chiasma opticum* von kaudal. Die Hormonanalyse zeigte eine stark erhöhte Prolaktinkonzentration, so dass der Verdacht auf ein Prolaktinom geäußert und eine Therapie mit Bromocriptin begonnen wurde, die einen Rückgang der Beschwerden erreichte. Da die Hyperprolaktinämie auch Ausdruck eines PCO-Syndroms (polyzystische Ovarien) sein könnte, wurde ein operativer Eingriff zunächst verschoben.

Im Juli 2002 wurde anhand der Laborwerte eine gonadotrope, somatotrope und thyreotrope Insuffizienz diagnostiziert. Bei fehlendem Tumorprogress und niedrigen Prolaktin-Konzentrationen unter Bromocriptin-Therapie wurde weiterhin eine operative Therapie zurückgestellt. Die erniedrigte TSH-Konzentration sollte bei normalen Werten der peripheren Schilddrüsenhormone durch eine weitere Schilddrüsendiagnostik abgeklärt werden. Die durchgeführte Sonographie zeigte ein inhomogenes Parenchym mit je einem echoarmen Herd rechts- und linksseitig bei unauffälligem Gesamtvolumen (rechts 7 ml, links, 7 ml). Die im Anschluss durchgeführte Szintigraphie konnte keine knotige oder diffuse Autonomie und keine scharf abgrenzbaren kalten Areale nachweisen. Der Gesamt-Uptake wurde mit 0,97% als normal gewertet, war jedoch bei niedrigem TSH möglicherweise inadäquat hoch.

Die postoperative Hormonanalytik nach der transnasalen, transsphenoidalen Extirpation des Tumors im November 2002 zeigte eine gonadotrope, somatotrope, adrenokortikotrope und thyreotrope Hypophyseninsuffizienz. Wegen gleichzeitig vorliegender niedriger Konzentrationen der peripheren Schilddrüsenhormone wurde eine Substitutionstherapie mit Levothyroxin begonnen.

Bis 2005 wurde anhand der gemessenen Hormonkonzentrationen wiederholt eine gonadotrope und somatotrope Hypophyseninsuffizienz diagnostiziert, eine MRT-Aufnahme ergab keinen Hinweis auf ein Tumorrezidiv. Die Schilddrüsenparameter lagen im Normbereich, eine Sonographie zeigte ein zum Vorbefund unverändertes Ergebnis. Eine Szintigraphie zur Abklärung der Struma nodosa wurde trotzdem empfohlen.

Im August 2005 wurde ein neu aufgetretener *Diabetes mellitus* zufriedenstellend mit Metformin eingestellt. Zeitgleich fanden sich in der Schilddrüsen-Sonographie zunehmende Herdbefunde. Eine daraufhin durchgeführte Szintigraphie zeigte eine im Vergleich zum Vorbefund fokal angedeutete, abgrenzbare Mehrspeicherung, die auf eine fokale Autonomie hinwies. Eine latente Hyperthyreose wurde diagnostiziert. Die Bestimmung der Schilddrüsen-Autoantikörper wurde empfohlen, jedoch in der Folge nicht dokumentiert. Therapeutische Konsequenzen ergaben sich zunächst nicht.

Im Februar 2006 berichtete die Patientin bei einer diskret erniedrigten Konzentration von TSH und peripherer Euthyreose über Herzrasen, Hitzewallungen und Kopfschmerzen, die auf eine mögliche Hyperthyreose hindeuteten. Weitere diagnostische oder therapeutische Maßnahmen wurden nicht dokumentiert.

Im Februar 2008 konnte in einer MRT-Aufnahme ein Tumorrezidiv einer Größe von 13 × 8 mm mit anteriorer Stielverlagerung ohne Kompression des *Chiasma opticums* nachgewiesen werden. Bei Fehlen von Beschwerden erfolgte noch keine interventionelle therapeutische Maßnahme. Es zeigten sich im Vergleich zum Vorbefund unveränderte Schilddrüsenparameter, so dass auch diesbezüglich keine Änderung der bisherigen Therapie vorgenommen wurde.

5.3 Klinische Daten der Patienten mit Hypophyseninsuffizienz und Hyperthyreose

Das mittlere Alter der Patienten lag bei 52 Jahren, das Verhältnis von Männern zu Frauen betrug vier zu fünf. Die Tabelle 4 zeigt die klinischen Daten der Patienten.

Tabelle 4: Klinische Daten der Patienten

Patienten	Alter [J]	Geschlecht	Blutdruck [mmHg]	Herzfrequenz [/min]
1	61	w	135/80	72
2	47	m	120/70	84
3	38	m	120/80	80
4	48	w	116/61	72
5	54	w	140/80	115
6	49	m	125/75	89
7	49	w	140/85	70
8	72	m	158/80	50
9	51	w	126/65	55

Tabelle 4: Klinische Daten der Patienten

J=Jahre, w=weiblich, m=männlich

5.4 Symptome und Eintritts-Diagnose

Bei acht von neun Patienten bestand zunächst nicht die Annahme, dass ein thyreoidales Geschehen vorliegt, sie wurden unter dem Verdacht auf eine hypophysäre Erkrankung aufgenommen (1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9). Im Rahmen der Diagnostik fiel eine erniedrigte Konzentration des basalen TSH-Wertes im Serum auf. Einer von neun Patienten wurde unter der Diagnose einer hyperthyreoten Stoffwechsellage aufgenommen, bei ihm war eine Hypophyseninsuffizienz bereits bekannt (3). Insgesamt drei der neun Patienten zeigten initial eine Symptomatik (Gewichtsverlust, Schweißausbrüche) (2, 3, 6), die differentialdiagnostisch mit einer Hyperthyreose hätte in Zusammenhang gebracht werden können. Der Labordiagnostik nach lag jeweils eine manifeste Hyperthyreose vor. Sechs Patienten zeigten hinsichtlich einer Überfunktion der Schilddrüse bei Erstaufnahme keine Beschwerden (1, 4, 5, 7, 8, 9). Zwei Patienten klagten im Verlauf nach bestehender Diagnose einer Hyperthyreose über Palpitationen beziehungsweise Herzrasen, Hitzewallungen und Kopfschmerzen (7, 9).

Tabelle 5 zeigt die erhobenen Befunde, inklusive der betroffenen Achsen der hypophysären Insuffizienz zum Zeitpunkt der Diagnose der fraglichen thyreotropen Insuffizienz oder Hyperthyreose, einer vorhandenen Hormonüberproduktion und der Ätiologie der Beschwerden sowie den Grund der stationären Aufnahme, das heißt, welches Organ als ursächlich für die aktuellen Beschwerden angenommen wurde.

Weiter wird aufgeführt, ob Patienten eine Symptomatik aufwiesen, die im Rahmen einer Hyperthyreose erklärt werden könnte. Allen Patienten war eine erniedrigte Konzentration an TSH in Serum gemeinsam. Aufgrund der Fragestellung wurde die fragliche thyreotrope Insuffizienz hier nicht aufgeführt.

Tabelle 5: Aufnahmegrund, erhobene Befunde, Symptomatik hinsichtlich fraglicher Hyperthyreose

Patienten	Aufnahme- grund	HP-Insuffizienz	Überprod.	Ätiologie HP-Insuffizienz	Ätiologie Hyperthyreose	Symptomatik (Hyper- thyreose?)
1	HP	g, s	–	idiopathisch	Unifokale Autonomie rechts	–
2	HP	a, g, s	–	Drainage	M. Basedow	Gewichtsverlust Schweiß- ausbrüche
3	SD	a, g, s	–	posttraumatisch (SHT)	M. Basedow	Gewichtsverlust
4	HP	a, g	GH	Makroadenom	Autonomie bei Struma uninodosa	–
5	HP	a, v	GH	Mikroadenom	Autonomie bei Struma multinodosa	–
6	HP	a, g, s	–	Makroadenom	M. Basedow	Gewichtsverlust
7	HP	s	–	OP eines Keilbein- meningeoms	Autonomie bei Struma multinodosa	Palpitationen (im Verlauf)
8	HP	a, g, s	–	OP eines Makroadenoms	M. Basedow	–
9	HP	g, s	–	OP eines Makroadenoms	Autonomie bei Struma multinodosa	Herzrasen Hitzewallungen Kopfschmerzen (im Verlauf)

Tabelle 5: Aufnahmegrund, erhobene Befunde, Symptomatik hinsichtlich fraglicher Hyperthyreose

HP=Hypophyse, SD=Schilddrüse, SHT=Schädel-Hirn-Trauma

a=adrenokortikotrop, g=gonadotrop, s=somatotrop, v=Mangel an Vasopressin, ADH

5.5 Betroffene hypophysäre Achsen

Einer von neun Patienten hatte neben der erniedrigten TSH-Konzentration eine insuffiziente hypophysäre Achse (7), vier von neun Patienten zwei (1, 4, 5, 9), weitere vier von neun drei insuffiziente Achsen (2, 3, 6, 8) (siehe Tabelle 5). In allen Fällen war dementsprechend außer des TSH mindestens ein weiteres hypophysäres Hormon im Serum erniedrigt. Eine Insuffizienz der adrenokortikotropen Achse lag in sechs Fällen, der gonadotropen Achse in sieben Fällen, der somatotropen Achse in sieben Fällen und ein *Diabetes insipidus* in einem Fall von neun vor. In vier von neun Fällen wurde initial eine thyreotrope Insuffizienz labordiagnostisch festgelegt und substituiert (2, 3, 4, 9), wovon diese in einem Fall bereits bekannt war (3). Trotzdem wurde, auch über längere Zeiträume hinweg, konsequent eine bildgebende Diagnostik der Schilddrüse durchgeführt. Eine Hyperthyreose wurde in jedem dieser Fälle im Verlauf diagnostiziert. In lediglich zwei Fällen (5, 8) wurde auch nach Diagnosestellung einer Hyperthyreose zum späteren Zeitpunkt eine mögliche thyreotrope Hypophyseninsuffizienz diskutiert, jedoch nicht definitiv bestätigt.

5.6 Ätiologie der hypophysären und thyreoidalen Erkrankung

Hinsichtlich des hypophysären Geschehens zeigt sich, dass sechs von neun Fällen ein tumoröser Prozess zugrunde lag (4, 5, 6, 7, 8, 9), wobei es in dreien dieser Fälle erst postoperativ zur Insuffizienz kam (7, 8, 9). Nach einer Drainage des Hypophysenraumes (2) sowie posttraumatisch (6) kam es jeweils in einem Fall zum Hypopituitarismus, nur in einem Fall ließ sich keine Ursache für die Hypophyseninsuffizienz finden (1).

In Bezug auf die thyreoidale Erkrankung war in vier Fällen eine Schilddrüsen-Autonomie bei Vorliegen einer *Struma nodosa* Grund für die Hyperthyreose (4, 5, 7, 9), weitere vier Patienten litten unter einer Autoimmunhyperthyreose vom Typ Basedow, wie es mit positiven Antikörper-Titern und bildgebenden Methoden gesichert werden konnte (2, 3, 6, 8). In einem Fall lag eine Autonomie ohne Struma der Schilddrüse vor (1)

5.7 Diagnostik

5.7.1 *In vitro*-Diagnostik

Die Tabellen 6 und 7 fassen die erhobenen laborchemischen Parameter der Patienten zusammen.

Tabelle 6: Laborparameter Hypophyse

Patienten	Adrenokortikotrop		Gonadotrop				Laktotrop	Somatotrop	
	ACTH b./st. [pg/ml]	Cortisol b./st. [µg/dl]	LH b./st. [mIU/ml]	FSH b./st. [mIU/ml]	Testosteron [ng/ml]	Östradiol [pg/ml]	PRL b./st. [ng/ml]	GH b./st. [ng/ml]	IGF1 [ng/ml]
1	–	15,4	1,3	2,8	–	–	3,5	-	53
2	10/17	12,1/16,4	1,9/7	2,8/3,2	4,1	–	7,9	1,8/1,9	139
3	7	492	0,75	<0,1	1	–	6,9	<0,1/0,8	60
4	27	60	0,14	2,2	–	–	14,5	0,2	197
5	7	13,4/33,5	8,9	27,5	–	0	4,8/25,6	4,7	786
6	10,7	1,3	0,2	1,7	0,18	–	27,6	0,39/4,31	-
7	22,8	19,8	<0,1	0,8	–	–	47,5/55,5	0,27/9,55	88
8	20/42	135/137	1,4/2,6	1,6/1,7	0,69	–	5,8/9,5	0,31/2,2	51
9	28/145	81/172	0,16/1,2	2,3/3,2	0,54	55	41,5	<0,1/1,2	73

Tabelle 6: Laborparameter Hypophyse

b.=basal, st.=stimuliert

Tabelle 7: Laborparameter Schilddrüse

Patienten	Thyreotrop			Schilddrüsen-Autoantikörper		
	TSH b./st. [µIU/ml]	ft3 [pg/ml]	ft4 [pg/ml]	TPO-AK [IU/ml]	Tg-AK [IU/ml]	TRAK [IU/l]
1	<0,1	5,9	14,2	–	–	–
2	0,002/0,002	1,8	19,5	2705	<200	6,1
3	<0,1	4,7	40	2080	1200	26
4	0,04	4,7	11,5	3,13	8,26	0,07
5	<0,1	2,3	12	–	–	–
6	<0,1	15,9	24,7	<10	30	25,3
7	0,01	4,5	11,6	<10	118	1
8	0,19/1,3	2,3	13	–	467	–
9	0,24/1,0	2,5	11	–	–	–

Tabelle 7: Laborparameter Schilddrüse

b.=basal, st.=stimuliert

TSH=Thyroidea-stimulierendes Hormon, ft3=freies Trijodthyronin, ft4=freies Thyronin

TPO-AK=Thyreoidale-Peroxidase-Antikörper, Tg-AK=Thyreoglobulin-Antikörper, TRAK=Thyreotropin-Rezeptor-Autoantikörper

Alle Patienten zeigten eine erniedrigte TSH-Konzentration im Blut. Vier von neun hatten dabei keine Erhöhung der peripheren Schilddrüsenhormone fT3 und/oder fT4 (5, 7, 8, 9). Definitionsgemäß lag in diesen Fällen eine latente Hyperthyreose vor. Fünf von neun zeigten erhöhte Werte der von der Schilddrüse sezernierten Hormone (1, 2, 3, 4, 6).

Ein Patient zeigte eine isolierte fT4-Erhöhung (2), zwei eine isolierte fT3-Erhöhung (1, 4), zwei eine gleichzeitige Erhöhung beider thyreoidaler Hormone (3, 6). Laut Definition ist diese Kombination aus erniedrigtem TSH-Wert und Erhöhung von fT3 und/oder fT4 als manifeste Hyperthyreose zu bezeichnen. Es bleibt jedoch zu erwähnen, dass die Hormonkonzentrationen teils nur minimal erhöht waren (3, 4). Deutlich positive Werte der Schilddrüsen-Antikörper wiesen vier Patienten auf (2, 3, 6, 8).

5.7.2 In vivo-Diagnostik

Bei jedem der neun Patienten wurden neben der Erhebung der Laborparameter wie TSH, fT3, fT4 und in sechs Fällen Autoantikörpern (2, 3, 4, 6, 7, 8) initial beziehungsweise auch im Verlauf weitere diagnostische Mittel genutzt (siehe Tabelle 8). Eine Sonographie der Schilddrüse bekamen acht von neun Patienten (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9), eine Szintigraphie sieben (1, 4, 5, 6, 7, 8, 9), eine Feinnadelpunktion wurde ergänzend bei einem Patienten durchgeführt (4).

Tabelle 8: Erhobene Diagnostik

Patienten	Diagnose Hypophyseninsuffizienz		Diagnose Hyperthyreose			
	Laborparameter	MRT	Autoantikörper	Sonographie	Szintigraphie	Feinnadelpunktion
1	x	–		x	x	–
2	x	x	x	x	–	–
3	x	–	x	x	–	–
4	x	x	–	x	x	x
5	x	x	–	x	x	–
6	x	x	x	x	x	–
7	x	–	–	x	x	–
8	x	x	x	–	x	–
9	x	x	–	x	x	–

Tabelle 8: Erhobene Diagnostik
MRT=Magnetresonanztomographie

Allein anhand der Laborparameter wurde nur in einem Fall (8) die endgültige Diagnose einer Hyperthyreose gestellt, bei ihm war eine Immunhyperthyreose bereits vor Eintritt bekannt. Die Verlaufskontrolle zur Einschätzung der thyreoidalen Stoffwechsellage nach Radiojodtherapie erfolgte jedoch ebenfalls mithilfe einer szintigraphischen Aufnahme. Auch Patienten, die positive Schilddrüsen-Autoantikörper-Titer aufwiesen, erhielten eine bildgebende Diagnostik.

Die Sonographie war bei vier Patienten allein beziehungsweise im Zusammenhang mit positiven Autoantikörpern wegweisend (2, 3, 6, 7 (1. Episode)), die Szintigraphie bei drei Patienten (1, 4 (2. Episode), 7 (2. Episode)). In drei Fällen war die Kombination aus Sonographie und Szintigraphie entscheidend für die Diagnose der Hyperthyreose (4 (1. Episode), 5, 9). Die Feinnadelpunktion ergab im Einzelfall keine ergänzenden Befunde zu Sono- beziehungsweise Szintigraphien (4).

6 Diskussion

Eine Hyperthyreose findet sich in Deutschland bei ca. 4,5% der Menschen (Reiners *et al.*, 2004). In unserer Kohorte von Patienten mit Hypophysenläsionen fand sich eine Hyperthyreose bei 2,2%, was auf eine Unterrepräsentation aufgrund diagnostischer Schwierigkeiten bei dieser Kombination von Erkrankungen schließen lassen könnte. Hierfür spricht auch, dass bislang keine systematisch erhobenen Daten zur Hyperthyreose bei Patienten mit Hypophyseninsuffizienz publiziert wurden, was andererseits auch für ihre Seltenheit spricht.

In der Tat besteht der erste Schritt bei der Diagnostik thyreoidaler Erkrankungen in der Bestimmung der basalen TSH-Konzentration (Schumm-Draeger und Müller, 2003, Surks, *et al.*, 1990). Im Falle einer Hyperthyreose fällt dann ein erniedrigter TSH-Wert auf. Bei gleichzeitigem Vorliegen von Hyperthyreose und Hypophyseninsuffizienz lässt sich labordiagnostisch nicht sicher zwischen beiden Krankheitsbildern unterscheiden. Auch anhand klinischer Parameter lässt sich nicht immer eine eindeutige Unterscheidung treffen. In dieser Fallreihe zeigten nur drei der Patienten initial eine Symptomatik, einschließlich eines Gewichtsverlustes, die eine Hyperthyreose wahrscheinlich machte. Zu bemerken ist dabei allerdings, dass diesen drei Patienten eine adrenokortikotrope Insuffizienz gemeinsam war, die ebenfalls zu einer ausgeprägten Gewichtsabnahme führen kann. Zwei Patienten klagten im Verlauf unabhängig von der bildgebenden Diagnostik über Beschwerden. Es ist im Zweifelsfall nur im Zusammenhang mit anderen klinischen Beschwerden und weiterer Diagnostik zu klären, welchem Grundleiden die Symptomatik zugeschrieben werden muss. Besonderheiten in Bezug auf hyperthyreote Symptome bei Vorliegen einer Hypophyseninsuffizienz konnten nicht festgestellt werden. In allen Fällen deuteten weitere Symptome eher auf ein hypophysäres Grundleiden hin. Auch trotz fehlender typischer hyperthyreoter Beschwerden wurde in den verbleibenden asymptotischen sechs von neun Fällen die Diagnose einer Hyperthyreose gestellt. Die Möglichkeit einer Hyperthyreose sollte bei Vorliegen erniedrigter TSH-Konzentrationen entsprechend auch im Falle fehlender klinischer Hinweise nicht ausgeschlossen werden.

Acht von neun Patienten wurden unter dem Verdacht auf eine hypophysäre Erkrankung aufgenommen. Während der Diagnostik fiel unter den Laborwerten eine erniedrigte TSH-Konzentration auf. In allen Fällen bestätigte sich der Wert als Ausdruck einer hyperthyreoten Stoffwechsellage. Nur ein Patient wurde unter der Verdachtsdiagnose einer Hyperthyreose bei bereits bekannter hypophysärer Insuffizienz aufgenommen. Demnach wird bei Patienten mit einer Hyperthyreose bei zeitgleichem Vorliegen einer Hypophyseninsuffizienz in erster Linie an ein hypophysäres Grundleiden gedacht.

Vergleichend zeigt sich auch in den erwähnten Fallbeispielen der Literaturrecherche primär die Diagnose einer Hypophyseninsuffizienz. Wie auch in den beschriebenen Fällen der Patienten 2, 3 und 6 trat beispielsweise ein Gewichtsverlust auf, der initial im Rahmen einer adrenokortikotropen Insuffizienz und erst im Nachhinein als möglicher Ausdruck einer hyperthyreoten Stoffwechsellage betrachtet wurde (Krishnamurthy und Bland, 1974). Dies mag auch daran liegen, dass eine Hyperthyreose die Halbwertszeit biologisch aktiven Glukokortikoids verkürzt. In den meisten Fallvorstellungen zeigte sich nach Erstdiagnose einer Hypophyseninsuffizienz sowie Einleitung einer medikamentösen Substitutionstherapie eine erneute recht eindeutige hyperthyreote Symptomatik, so dass eine weitergehende Abklärung der TSH-Erniedrigung inklusive einer Szintigraphie durchgeführt und eine Hyperthyreose diagnostiziert wurde (Burke, 1967, Fajans, 1958, Hsueh und Hsu, 1978) Bei jedem Patienten mit einem erniedrigten TSH-Wert im Rahmen einer Hypophyseninsuffizienz sollten aus diesem Grund immer an eine Hyperthyreose gedacht und weiterführende Maßnahmen eingeleitet werden.

Im Rahmen der Dissertation sollte ebenfalls die Frage beantwortet werden, ob es vorherrschende insuffiziente hypophysäre Achsen bei Kombination mit einer Hyperthyreose gibt. Hier zeigte sich, dass adrenokortikope, gonadotrope und somatotrope Funktionen etwa zu gleichen Teilen betroffen waren. Eine insuffiziente Sekretion von Prolaktin wurde nicht und die von ADH nur einmal beobachtet. Auch in der Literatur fand sich kein Hinweis auf vorherrschend betroffene insuffiziente hypophysäre Achsen bei gleichzeitiger Hyperthyreose. Eine auffallend häufige Kombination einer bestimmten insuffizienten Hypophysen-Achse mit einer Hyperthyreose ließ sich damit nicht feststellen, im größten Teil der Fälle sind jedoch mindestens zwei nicht-thyreotrope hypophysäre Achsen insuffizient.

Eine hypophysäre Insuffizienz der thyreotropen Achse wurde letztlich initial bei zwei Patienten dokumentiert, im Falle eines erniedrigten TSH bei erniedrigten Konzentrationen mindestens einer weiteren hypophysären Hormonachse scheint eine Hyperthyreose die häufigere Ursache zu sein. Im Rahmen dieser Arbeit ist weiter nicht zu klären, ob bei Patienten mit einzig einer erniedrigten TSH-Konzentration bei unauffälligen Werten der peripheren Schilddrüsenhormone differentialdiagnostisch an eine hypophysäre Insuffizienz gedacht wird.

Bezüglich der Ätiologie der hypophysären und thyreoidalen Erkrankungen ließ sich feststellen, dass der größte Teil hypophysärer Funktionsstörungen in dieser Fallreihe auf Tumorprozesse und postoperative Veränderungen im Bereich der Hypophyse zurückgeht. In Bezug auf die Schilddrüse lässt sich keine eindeutige Tendenz hinsichtlich Ätiologie der Überfunktion erheben. Aufgrund der nur geringen Anzahl von Patienten ist eine allgemeine Auswertung diesbezüglich nicht möglich.

Diagnostisch wurden in allen Fällen neben der Erhebung der Laborparameter bildgebende diagnostische Maßnahmen ergriffen, um zwischen einer thyreotropen Insuffizienz und einer Hyperthyreose zu differenzieren. Allein anhand der Laborkonstellation lässt sich keine sichere Aussage zur Stoffwechsellage der Schilddrüse treffen, wenn das TSH im Rahmen der Insuffizienz mindestens einer weiteren hypophysären Achse erniedrigt ist, insbesondere bei normwertigen oder nur minimal erhöhten Konzentrationen der peripheren Schilddrüsenhormone. In den Fallbeispielen der Literaturrecherche wurden ebenfalls ergänzend zur Erhebung der hormonellen Funktionsdiagnostik Schilddrüsen-Szintigraphien durchgeführt (Hsueh und Hsu, 1978, Krishnamurthy und Bland, 1974, Sasaki *et al.*, 1992, Mizokami *et al.*, 1996, Burke, 1967, Fajans, 1958).

Da die Patienten über einen Zeitraum von acht Jahren untersucht und teils auch Blutwerte aus weiter zurückliegenden Jahren in die Beurteilung mit einbezogen wurden, ergeben sich unterschiedliche Werte in Bezug auf die laborchemischen Tests. So wurden verschiedene TSH-Assays und Autoantikörper-Tests verwendet. Allerdings waren die Werte in ihrer Aussage jeweils eindeutig, so dass das Ergebnis der Auswertung dadurch vermutlich nicht verändert wurde. In drei von vier Fällen deutlich positiver Schilddrüsen-Autoantikörper stützten die Sono- und/oder Szintigraphie-Befunde eine Hyperthyreose, so dass bei Vorliegen eines positiven Antikörper-Titers unter Umständen auf bildgebende Maßnahmen verzichtet werden kann.

Die durchgeführten Sono- und Szintigraphien waren bei acht der neun geschilderten Patienten wegweisend in Bezug auf die Therapie. Die Sonographie kann im Zusammenhang mit positiven Autoantikörpern klar die Diagnose einer Hyperthyreose unterstützen. Wenn die Sonographie als im Vergleich zur Szintigraphie kostengünstigere Untersuchung keinen eindeutigen Befund erheben kann, sollte eine Schilddrüsenfunktionsszintigraphie angeschlossen werden, die allein oder im Zusammenhang mit den Ergebnissen der Ultraschall-Untersuchung sicher eine erhöhte Funktionslage der Schilddrüse bestätigen beziehungsweise eine solche ausschließen kann.

Mithilfe von Sono- und Szintigraphie ist es möglich, eine erniedrigte TSH-Konzentration richtig einzuordnen. Auch in den Fällen einer latenten Hyperthyreose bei peripherer Euthyreose zeigte sich sono- und/oder szintigraphisch eine vermehrt aktive Schilddrüse. Diese Untersuchungen sollten im Rahmen hypophysärer Erkrankungen deshalb großzügig angewendet werden, um zwischen einer thyreotropen Hypophyseninsuffizienz und einer Hyperthyreose sicher differenzieren und adäquat behandeln zu können.

In den medizinischen Datenbanken gibt es bisher keine systematische Auswertung über das diagnostische Vorgehen bei Patienten mit einer Hypophyseninsuffizienz, in deren Labor eine erniedrigte Konzentration des TSH auffällt und der Verdacht auf eine Hyperthyreose geäußert wird.

Nach einzelnen Fallberichten ist dies die erste systematische Auswertung eines solchen Patientenguts. Einschränkend muss jedoch in Frage gestellt werden, ob neun Patienten aus einer Gesamtzahl von 402 in einer retrospektiven Datenerhebung über einen Zeitraum von acht Jahren repräsentativ sind, um eine Aussage bezüglich eines empfohlenen diagnostischen Vorgehens zu treffen. Dies gilt vor allem vor dem Hintergrund, dass es keinen Vergleich mit Patienten gibt, die die Diagnose einer thyreotropen Hypophyseninsuffizienz bekamen, ohne dass weiterführende diagnostische Maßnahmen ergriffen wurden.

Weiterhin sind die Laborwerte durch die verschiedenen benutzten Assays nur begrenzt vergleichbar. Dies ließ sich durch den gegebenen Zeitrahmen bedauerlicherweise nicht verhindern. Ob bei einer fraglichen hypophysär bedingten mangelnden Sekretion von TSH an die Differentialdiagnose einer Hyperthyreose gedacht wird, hängt im Wesentlichen vom behandelnden Arzt und seiner Expertise ab.

Literaturverzeichnis

- Aimaretti, G., Ambrosio, M. R., Di Somma, C., Gasperi, M., Cannavo, S., Scaroni, C., Fusco, A., Logoluso, F., Razzore, P., Rovere, S., Benvenga, S., Degli Uberti, E. C., De Marinis, L., Lombardi, G., Mantero, F., Martino, E., Giordano, G., Ghigo, E. (2005) Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90: 6085-6092
- Andersen, S., Pedersen, K. M., Bruun, N. H., Laurberg, P. (2002) Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87: 1068-1072
- Ascoli, P., Cavagnini, F. (2006) Hypopituitarism. *Pituitary* 9: 335-342
- Auer, J., Scheibner, P., Mische, T., Langsteger, W., Eber, O., Eber, B. (2001) Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *American Heart Journal* 142: 838-842
- Auernhammer, C., Engelhardt, D., Göke, B., Parhäfer, K. (2004) *Praxisbuch Endokrinologie und Stoffwechsel*. Urban & Fischer Verlag, München, S. 42
- Baloch, Z., Carayon, P., Conte-Devolx, B., Demers, L. M., Feldt-Rasmussen, U., Henry J. F., LiVosli, V. A., Niccoli-Sire, P., John, R., Ruf, J., Smyth, P. P., Spencer, C. A., Stockigt, J. R. Guidelines committee, national academy of clinical biochemistry (2003) Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 13: 3-126
- Barbet, J., Campion, L., Kraeber-Bodéré, F., Chatal, J. F., GTE Study Group (2005) Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 9(11): 6077-6084
- Beck-Peccoz, P., Chatterjee, V. K. K. (1994) The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome. *Thyroid* 4: 225-232
- Biondi, B., Cooper, D. S. (2008) The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Reviews* 29(1): 76-131
- Böttner, A., Keller, E., Kratzsch, J., Stobbe, H., Weigel, J. F., Keller, A., Hirsch, W., Kress, W., Blum, W. F., Pfäffle, R. W. (2004) PROP1 mutations cause progressive deterioration of pituitary function including adrenal insufficiency: a longitudinal analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89(10): 5256-5265
- Brabant, G., Beck-Peccoz, P., Jarzab, B., Laurberg, P., Orgiazzi, J., Szabolcs, I., Weetman, A. P., Wiersinga, W. M. (2006) Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *European Journal of Endocrinology* 154: 633-637

- Brabant, G., Kahaly, G. J., Schicha, H., Reiners, C., Knorth, H. (2006) Milde Formen der Schilddrüsenfehlfunktion. Ursachen, Diagnostik, Vorgehen. Deutsches Ärzteblatt 103(31-32): 2110-2116
- Braga, M., Cavalcanti, R., Collasco, L. M., Graf, H. (2001) Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 86: 4089-4091
- Burger, A., Nicod, D. P., Lemarchaud-Berand, T., Vallotton, M. B. (1976) Effects of amiodarone on serum triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxine and thyrotropin. Journal of Clinical Investigation 58: 255-259
- Burgi, H., Wimphfheimer, C., Burger, A., Zaunbauer, W., Rosler, H., Lemarchaud-Berand, T. (1976) Changes of circulating thyroxine, triiodothyronine and reverse triiodothyronine after radiographic contrast agents. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 43: 1203-1210
- Burke, G. (1967) Hyperthyroidism and demonstration of circulating long-acting thyroid stimulator following hypophysectomy for chromophobe adenoma. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 27: 1161-1166
- Castinetti, F., Reynaud, R., Saveanu, A., Quentien, M. H., Albarel, F., Barlier, A., Enjalbert, A., Brue, T. (2008) Clinical and genetic aspects of combined pituitary hormone deficiencies. Annales d'Endocrinologie 69(1): 7
- Charkes, N. D. (1996) The many causes of subclinical hyperthyroidism. Thyroid 6(5): 391-396
- Cheung, K., Roman, S. A., Wang, T. S., Walker, H. D., Sosa, J. A. (2008) Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: A cost-effectiveness and decision analysis. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 93(6): 2173-2180
- Cooper, D. S. (2003) Hyperthyroidism. The Lancet 362: 459-468
- Cooper, D. S., Doherty, G. M., Haugen, B. R., Kloos, R. T., Lee, S. L., Mandel, S. J., Mazzaferri, E. L., Mc Iver, B., Sherman, S. I., Tuttle, R. M. (2006) Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 16(2): 109-142
- Dayan, C. M., Saravanan, P., Bayly, G. (2002) Whose normal thyroid function is better – yours or mine? The Lancet 360: 9330-9353
- Delorme, S. (2002) Diagnostik der Schilddrüse Teil 1: Diffuse Erkrankungen, Epithelkörperchen. Der Radiologe 42(4): 309-327
- Duick, D. S., Warren, D. W., Nicoloff, J. T., Otis, C. L., Croxson, M. S. (1974) Effect of single dose dexamethasone on the concentration of serum T3 in man. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 39: 1151-1154

- Duprez, L., Parma, J., Van Sande, J., Allgeier, A., Leclère, J., Schwartz, C., Delisle, M. J., Decoux, M., Orgiazzi, J., Dumont, J. *et al.* (1994) Germline mutations in the thyrotropin receptor gene cause non-autoimmune autosomal dominant hyperthyroidism. *Natur Genetics* 7: 396-401
- Elisei, R., Bottici, V., Luchetti, F., Di Coscio, G., Romei, C., Grasso, L., Miccoli, P., Iaconni, P., Basolo, F., Pinchera, A., Pacini, F. (2004) Impacts of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: Experience in 10.864 patients with nodular thyroid disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89: 163-168
- Fajans, S. S. (1958) Hyperthyroidism in a patient with postpartum necrosis of the pituitary: case report and implications. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 18(3): 271-277
- Figge, J., Leinung, M., Goodman, A. D., Izquierdo, R., Mydosh, T., Gates, S., Line, B., Lee, D. W. (1994) The clinical evaluation of patients with subclinical hyperthyroidism and free triiodothyronine (free T3) toxicosis. *The American Journal of Medicine* 96(3): 229-234
- Glinoeer, D., De Nayer, P., Robyn, C., Lejeune, B., Kintheart, J., Meuris, S. (1993) Serum levels of intact human chorionic gonadotropin (hcg) and its free alpha and beta subunits, in relation to maternal thyroid stimulation during normal pregnancy. *Journal of Endocrinological Investigation* 16(11): 881-888
- Gotthardt, M., Stübinger, M., Pansegrau, J., Buchwald, B., Goecke, J., Pfestroff, A., Corstens, F. H., Behr, T. M. (2006) Decrease of 99m-Tc-Pertechnetat-Uptake in autonomous thyroid tissue in Germany since the 1970s: Clinical implications for radioiodine therapy. *Nuklearmedizin* 45: 122-125
- Graves, R. J. (1835) Clinical lectures delivered by Robert J. Graves, M. D., at the Meath Hospital during the Session of 1834 – 1835. *London Medical and Surgical Journal* 7: 516
- Gurling, K. J., Baron, D. N., Smith, E. J. (1959) Thyroid adenomas and thyrotoxicosis in patients with hypopituitarism following hypophysectomy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 19(6): 717-725
- Hahm, J. R., Lee, M. S., Min, Y. K., Lee, M. K., Kim, K. W., Nam, S. J., Yang, J. H., Chung, J. H. (2001) Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 11: 73-80
- Hansen, P. S., Brix, T. H., Sorensen, T. I., Kyvik, K. O., Hegedüs, L. (2004) Major genetic influence on the regulation of the pituitary-thyroid axis: a study of healthy Danish twins. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89: 1181-1187
- Hari Kumar, K. U., Pasugulati, V., Jayaraman, M., Abhyuday, V., Rayuden, B. R., Modi, K. D. (2009) Role of thyroid Doppler in differential diagnosis of thyrotoxicosis. *Endocrine Practice* 15(1): 6-9
- Hedge, G. A., Wright, K. C., Judd, A. (1981) Factors modulating the secretion of thyrotropin and other hormones of the thyroid axis. *Environmental Health Perspectives* 38: 57-63

- Henzen, C. (2003) Hyperthyreose – Differentialdiagnose und differenzierte Therapie. Praxis 92: 18-24
- Hsueh, W., Hsu, T. H. (1978) Thyrotoxicosis in a patient with secondary hypothyroidism. Southern Medical Journal 71(9): 1174-1177
- Jensen, E., Hyltoft Petersen, P., Blaabjerg, O., Hansen, P. S., Brix, T. H., Kyvik, K. O., Hegedüs, L. (2004) Establishment of a serum thyroid stimulating hormone (TSH) reference interval in healthy adults. The importance of environmental factors, including thyroid antibodies. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 42(7): 824–832
- Jostel, A., Lissett, C. A., Shalet, S. M. (2006) Hypopituitarism. In: DeGroot, L. J., Jameson, J. L. (Herausgeber), Endocrinology. Elsevier Saunders, Philadelphia, S. 397-409
- Jostel, A., Ryder, W., Shalet, S. M. (2009) The use of thyroid function tests in the diagnosis of hypopituitarism: definition and evaluation of the TSH index. Clinical Endocrinology (Oxford) 71(4): 525-534
- Kelberman, D., Dattani, M. T. (2007) Hypopituitarism oddities: congenital causes. Hormone Research 68 Suppl. 5: 138-144
- Kelly, D. F., Gaw Gonzalo, I. T., Cohan, P., Berman, N., Swerdloff R., Wang, C. (2000) Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. Journal of Neurosurgery 93: 743-752
- Kopp, P., Van Sande, J., Parma, J., Duprez, L., Gerber, H., Joss, E., Jameson, J. K., Dumont, J. E., Vassart, G. (1995) Brief report: Congenital hyperthyroidism caused by a mutation in the thyrotropin-receptor gene. The New England Journal of Medicine 332(3): 150-154
- Krishnamurthy G. T., Bland, W. H. (1974) Case Reports - Hyperthyroidism in the Presence of Panhypopituitarism. The Western Journal of Medicine 120: 491-496
- Kristensen, B. O., Weeke, J. (1977) Propranolol-induced increments in total and free serum thyroxine in patients with essential hypertension. Clinical Pharmacology and Therapeutics 22: 864-867
- Ladenson, P. W., Singer, P. A., Ain, K. B., Bagchi, N., Bigos, S. T., Levy, E. G., Smith, S. A., Daniels, G. H., Cohen, H. D. (2000) American Thyroid Guidelines for detection of thyroid dysfunction. Archives of Internal Medicine 160(11): 1573-1575
- Mariotti, S., Maritino, E., Cupinni, C., et al. (1982) Low serum thyroglobuline as a clue to the diagnosis of thyrotoxicosis factitia. The New England Journal of Medicine 307: 410-412
- Meikle, A. W., Stringham, J. D., Woodward, M. G., Nelson, J. C. (1988) Hereditary and environmental influences on the variation of thyroid hormones in normal mals twins. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 66: 588-592
- Meng, W. (2001) Diagnosis of hyperthyroidism. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung 95(1): 51-60

- Mizokami, T., Inokuchi, K., Okamura, K., Yoshimura, R., Hasuo, K., Sato, K., Kuroda, T., Fujishima, M. (1996) Hypopituitarism associated with transient diabetes insipidus followed by an episode of painless thyroiditis in a young man. *Internal Medicine* 35(2): 135-141
- Niccoli, P., Wion-Barbot, N., Caron, P., Henry, J. F. de Micco, C., Saint Andre, J. P., Bigorgne, J. C., Modigliani, E., Conte-Devolx, B. (1997) Interest of routine measurement of serum calcitonin: Study in a large series of thyroidectomized patients. The french medullary study group. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82: 338-341
- Ohnhaus, E. E., Burgi, H., Burger, A., Studer, H. (1981) The effects of antipyrine, phenobarbitol and rifampicin on thyroid hormone metabolism in man. *European Journal of Clinical Investigation* 11: 381-387
- Parma, J., Duprez, L., Van Sande, J., Cochaux, P., Gervy, C., Mockel, J., Dumont, J., Vassart, G. (1993) Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene cause hyperfunctioning thyroid adenomas. *Nature* 365(6447): 649-651
- Regal, M., Páramo, C., Sierra J. M., García-Mayor, R. V. (2001) Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clinical Endocrinology* 55: 735–740
- Reiners, C., Wegschneider, K., Schicha, Theissen, P., Vaupel, R., Wrbitzky, R., Schumm-Draeger, P.-M. (2004) Clinical Research Report – Prevalence of Thyroid Disorders in the Working Population of Germany: Ultrasonography Screening in 96,278 Unselected Employees. *Thyroid* 14 (11):926–932
- Reschke, K., Lehnert, H. (2003) Die thyreotoxische Krise. *Internist* 44: 1221-1230
- Sanno, N., Teramoto, A., Osamura, R. Y. (2001) Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. Clinical and biological heterogeneity and current treatment. *Journal of Neuro-Oncology* 54: 179–186
- Sasaki, H., Shijyo, H., Cugini, P., Kawasaki, T., Okumura, M. (1992) Simultaneous occurrence of postpartum hypopituitarism (Sheehan's syndrome) and transient resolving thyrotoxicosis due to postpartum painless thyroiditis. *Southern Medical Journal* 85(6): 660-662
- Sawin, C. T. (1998) Theories of causation of Graves' disease: a historical perspective. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 27: 63-72
- Sawin, C., T. (2000) The heritage of the thyroid. Zitat in Braverman, L., Utiger, R., D. (2005) *Werner & Ingbar's The Thyroid*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. Edn. 8: 3-5
- Schneider, H. J., Aimaretti, G., Kreitschmann-Andermahr I., Stalla, G.-K., Ghigo, E. (2007) Hypopituitarism. *The Lancet* 369: 1461-1470
- Schott, M., Scherbaum, W. A. (2006) Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen. *Deutsches Ärzteblatt* 45: 3023–3032

- Schott, M., Willenberg, H. S., Sagert, C., Nguyen, T. B. T., Schinner, S., Cohnen, M., Cupisti, K., Eisenberger, C. F., Knoefel, W. T., Scherbaum, W. A. (2007) Identification of occult metastases of medullary thyroid carcinoma by pentagastrin-stimulated intravenous calcitonin sampling followed by targeted surgery. *Clinical Endocrinology* 66: 405-409
- Schumm-Draeger, P.-M., Müller, O. A. (2003) Diagnostik der Hyperthyreose. *Deutsches Medizinisches Wochenschriften* 128: 496-499
- Sell M. A., Schott M., Tharandt L., Cissewski K., Scherbaum W. A., Willenberg H. S. (2008) Functional central hypothyroidism in the elderly. *Aging Clinical and Experimental Research* 20: 207-210
- Seo, H. S., Lee, D. H., Park, S. H., Min, H. S., Na, D. G. (2009) Thyroid follicular neoplasms: Can sonography distinguish between adenomas and carcinomas? *Journal of Clinical Sonography* 37(9): 493-500
- Simmonds, M. (1914) Über Hypophysenschwund mit tödlichem Ausgang. *Deutsches medizinisches Wochenschriften* 40:322-323. Zitiert in: Bettendorf, G. (1995) *Zur Geschichte der Endokrinologie und Reproduktionsmedizin*, Springer Verlag, Berlin. S. 525-526
- Smith, P. J., Surks, M. I. (1984) Multiple effects of 5,5-diphenylhydantoin on the thyroid hormone system. *Endocrine Research* 5: 514-524
- Spencer, C. A. (2003) Subclinical hypothyroidism and TSH – new aspects on TSH reference values. *Symposium Schilddrüse Heidelberg*, 8.-11. Oktober 2003
- Spencer, C. A., Eigen, A., Shen, D., Duda, M., Qualls, S., Weiss, S., Nicoloff, J. (1987) Sensitive TSH tests: Specificity limitations for screening for thyroid disease in hospitalized patients. *Clinical Chemistry* 33: 1391-1396
- Spencer, C. A., Schwarzbein, D., Guttler, R. B., LoPresti, J. S., Nicoloff, J. T. (1993) Thyrotropin (TSH) - releasing hormone stimulation test responses employing third and fourth generation TSH assays. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 76(2): 494-498
- Spencer, C. A., Takeuchi, M., Kazarosyan, M. (1996) Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clinical Chemistry* 42: 141-145
- Surks, M. I., Chopra I. J., Mariash, C. N., Nicoloff, J. T., Solomon, D. H. (1990) American thyroid association guidelines for use of laboratory tests in thyroid disorders. *Journal of the American Medical Association* 263: 1529-1532
- Surks, M. I., Goswami, G., Daniels, G. H. (2005) Controversy in clinical endocrinology. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90: 5489–5496
- Toft, A. D. (2001) Subclinical Hyperthyroidism. *The New England Journal of Medicine* 345: 512-516

- Van Aken, M. O., Lamberts, S. W. J. (2005) Diagnosis and Treatment of Hypopituitarism: An Update. *Pituitary* 8: 183-191
- Vanderpump, M. P., Tunbridge, W. M., French, J. M., Appleton, D., Bates, D., Clark, F., Grimley Evans, J., Hasan, D. M., Rodgers, H., Tunbridge, F. *et al.* (1995) The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham-Survey. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 43: 55-58
- Völzke, H. (2005) Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine deficient area. *Thyroid* 15: 279-288
- Völzke, H., Lüdemann, J., Robinson, D. M., Spieker, K. W., Schwahn, C., Kramer, A., John, U., Meng, W. (2003) The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 13(8): 803-810
- Wartofsky, L., Dickey, R. A. (2005) The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90: 5483-5488
- Weetman, A. P. (2000) Graves' disease. *The New England Journal of Medicine* 343(17): 1236–1248
- Wehmann, R. E., Gregerman, R. J., Burns, W. H., Saral, R., Santos, G. W. (1985) Suppression of thyrotropin in the low-thyroxine state of severe nonthyroidal illness. *The New England Journal of Medicine* 312: 546-452
- Wharton, T. (1664) *Adenographia: sive glandularum totius corporis descriptio*. Noviomagi (now Nijmegen): Andreas ab Hoogenhuysse (Englische Übersetzung: Freer, S. (1996) *Thomas Wharton's Adenographia*. Clarendon Press. Oxford, England)
- Zgliczyński, W., Brzeziński, J., Brzezińska, A., Słowińska-Szrednicka, J., Walecki, J. (1992) Superiority of magnetic resonance imaging (MRI) over computerized tomography (CT) in the diagnosis of hypopituitarism. *Endokrynologia Polska* 42(3): 210-221

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Matthias Schott für die Überlassung des Themas der Dissertation.

Bei Herrn PD Dr. med. Holger Willenberg möchte ich mich für die kontinuierliche Betreuung, konstruktive Kritik und kompetente Unterstützung bei der Arbeit bedanken.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

20.12.2013, Deborah Kasterke