

---

---

# Deutsche Medizinische Wochenschrift

---

---

## Beirat

W. Bargmann, Kiel  
R. Bauer, Tübingen  
W. Bickenbach, München  
H. E. Bock, Tübingen  
A. Butenandt, München  
E. Derra, Düsseldorf

H. A. Gottron, Mainz  
G. R. Graham, London  
N. Henning, Erlangen  
F. Hoff, Frankfurt  
K. Kolle, München  
H. Leicher, Mainz

E. Letterer, Tübingen  
H. Meessen, Düsseldorf  
Th. Naegeli, Tübingen  
R. Nasser, Basel  
K. H. Schäfer, Hamburg  
W. Scheid, Köln

G. Schettler, Heidelberg  
M. Schneider, Köln  
R. Schoen, Göttingen  
W. Schönfeld, Heidelberg  
K. Spang, Stuttgart  
A. Windorfer, Erlangen

---

Schriftleitung: Prof. Dr. F. Grosse-Brockhoff Düsseldorf  
Prof. Dr. H. Krauss Freiburg i. Br.  
Dr. R. H. Rosie Stuttgart

Inhaltsverzeichnis für den 95. Jahrgang

2. Halbjahr 1970 Hefte 27–52

546 Abbildungen in 622 Einzeldarstellungen und 359 Tabellen



Georg Thieme Verlag · Stuttgart

## Schilddrüsenwachstum und Schilddrüsenüberfunktion bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz

C. R. Pickardt und P. C. Scriba

Endokrinologische Abteilung (Prof. Dr. K. Schwarz) der  
II. Medizinischen Klinik (komm. Direktor: Prof. Dr. M. M. Forell)  
der Universität München

Bei drei Patienten mit Hypophysenvorderlappeninsuffizienz kam es zu Strumawachstum und (oder) Hyperthyreose nach Operation bzw.  $^{90}\text{Yttrium}$ -Implantation in die Sella turcica wegen Hypophysenvorderlappenadenomen. Differentialdiagnostisch sind bei solchen TSH-unabhängigen Schilddrüsenvergrößerungen mit oder ohne Schilddrüsenüberfunktion zu berücksichtigen: maligne Schilddrüsentumoren, Thyreoiditis, Akromegalie, Morbus Basedow und autonome Schilddrüsenadenome.

Das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) steigert Wachstum und Funktion der Schilddrüse. So hat die Schilddrüsenvergrößerung der blanden Struma eine Mehrsekretion von TSH zur Voraussetzung (10). Endemische und sporadische Strumen sind durch alleinige oder kombinierte Wirkung verschiedener Faktoren, wie Jodmangel, Belastungen des Jodhaushaltes, strumigene Nahrungsbestandteile und Medikamente, oder durch Enzymdefekte der Schilddrüsenhormonsynthese (Dyshormonogenesen) verursacht. Gemeinsame Endstrecke der Pathogenese der blanden oder sogenannten euthyreoten Struma ist eine mehr oder weniger deutliche Verminderung des Schilddrüsenhormonspiegels im Blut und eine regulatorische Steigerung der TSH-Sekretion, welche zu kompensatorischem Schilddrüsenwachstum führt (8, 10).

Wächst die Schilddrüse bei einem Patienten mit gesicherter Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, so ist das eine klinische Überraschung. Im folgenden sollen drei Möglichkeiten des Strumawachstums mit oder ohne Schilddrüsenüberfunktion bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz vorgestellt werden.

### Kasuistik

#### Fall 1: Struma maligna bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz 5 Jahre nach Operation eines Hypophysenvorderlappenadenoms

1964 wurde bei dem Patienten Gr. E., geboren 1903, ein tauben- großes Hypophysenadenom operativ entfernt, nachdem die Diagnose aufgrund eines Chiasmasyndroms und der Erweiterung der Sella turcica gestellt worden war. Postoperativ manifestierte sich eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz durch Blutdruckabfall, wechselhafte örtliche und zeitliche Desorientiertheit, Adynamie und Erbrechen. Die Substitutionsbehandlung (Cortisol, Thyreoidea siccata) führte zu einer wesentlichen Besserung; sie wurde jedoch nach der Entlassung nicht weitergeführt. Erst 1969 folgte der Patient der Aufforderung zu einer Kontrolluntersuchung. Das Beschwerdebild, das sich während dieser fünf Jahre entwickelt hatte, äußerte sich in Inappetenz, Erbrechen, Gewichtsabnahme, Adynamie und Kollapsneigung, Kälteempfindlichkeit, Konzentrationschwäche, Stimulabilität und zeitweiser Desorientiertheit.

Im Oktober 1969 bestand also klinisch eine deutliche Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, wobei in diesem Falle die endokrine Enzephalopathie mit Verlangsamung und fehlender Krankheitseinsicht besonders eindrucksvoll war (7). Die Laboratoriumsbefunde sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Trotz dieser vollständigen Hypophysenvorderlappeninsuffizienz war bei dem Patienten die Schilddrüse auf Kindskopfgröße ange-

Tab. 1. Laboratoriumsbefunde bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz 5 Jahre nach Entfernung eines Hypophysenadenoms

Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz (4)			
ACTH-Belastung (25 E/4 h)		Cortisol im Serum	
1. Tag	9.00 Uhr 3 µg/100 ml (normal 9–32 µg/100 ml)	13.00 Uhr	15 µg/100 ml (normal 38–73 µg/100 ml)
2. Tag	9.00 Uhr 7 µg/100 ml (normal 6–27 µg/100 ml)	13.00 Uhr	29 µg/100 ml (normal 39–81 µg/100 ml)
Sekundäre Hypothyreose (8)			
PB <sup>127</sup> I 1,4 µg/100 ml (normal 3,1–6,8 µg/100 ml)			
sog. freies T <sub>3</sub> - <sup>125</sup> J 11,9% (normal 11,5–18,5%)			
Sekundärer Hypogonadismus (9)			
keine Gonadotropinausscheidung			
kein Diabetes insipidus			

wachsen, während sie 1964 etwa gänseeigroß war. Sie hatte eine prall-elastische Konsistenz, die Trachea war eingengt ohne Tracheomalazie. Es bestanden keine isolierten Knoten, keine regionalen Lymphknoten, keine Recurrensparese und keine Schmerzen. Szintigraphisch<sup>1</sup> zeigte sich nur eine herdförmige Speicherung in der Schilddrüse (Abbildung 1). Ektopische Speicherungen waren im Ganzkörperszintigramm nicht nachweisbar. Unter der Verdachtsdiagnose einer Struma maligna wurde die totale Thyreoidektomie durchgeführt (Privatdozent Dr. H. Pichlmaier, Dr. F. Spelsberg, Chirurgische Klinik, Universität München).

Die histologische Untersuchung<sup>2</sup> des Operationspräparates zeigte ein wenig differenziertes Schilddrüsenkarzinom rechts und eine Struma colloides microfollicularis links. Unter Substitutionsbehandlung mit Schilddrüsenhormonen, Cortisol und Anabolika erholte sich der Patient ausgezeichnet. Metastasen sind bis jetzt nicht nachweisbar.

#### Fall 2: Morbus Basedow bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz nach $^{90}\text{Yttrium}$ -Implantation wegen einer Akromegalie

Der Patient Oe. S., geboren 1918, bemerkte 1959 ein Wachstum der Hände und Füße. Das Beschwerdebild der Akromegalie war in den folgenden Jahren durch eine Arthropathie beherrscht, die zur vorzeitigen Invalidisierung führte. Libido und Potenz erloschen in den folgenden Jahren vollständig. 1965 wurde eine externe Hypophysenbestrahlung durchgeführt, ohne daß das akrale Wachstum si-

<sup>1</sup> Für die Überlassung der nuklearmedizinischen Befunde danken wir Prof. Dr. K. W. Frey, Institut und Poliklinik für Physikalische Therapie und Röntgenologie (Direktor: Prof. Dr. J. Lissner), Universität München.

<sup>2</sup> Die histologischen Diagnosen verdanken wir Prof. Dr. O. Stochdorph, Prof. Dr. A. Schauer, Privatdozent Dr. P. Meister und Dr. K. Prechtel, Pathologisches Institut (Direktor: Prof. Dr. M. Eder), Universität München.

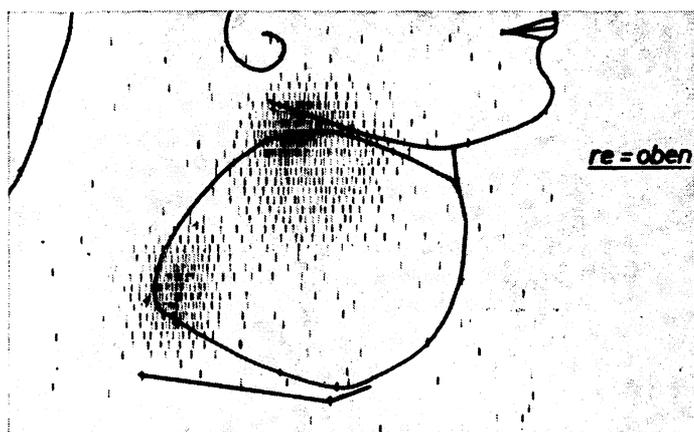


Abb. 1. Szintigramm einer Struma maligna bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. <sup>131</sup>J-Speicherung nach 6 Stunden 11,7%, nach 28 Stunden 19,4% und nach 48 Stunden 21%.

stierte. Im September 1966 ergab eine klinisch-endokrinologische Untersuchung das Vollbild einer Akromegalie mit partieller Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Es fanden sich eine verminderte Stimulierbarkeit der Nebennierenrinde bei ACTH-Belastung (9) und keine Gonadotropinausscheidung im Urin. Die geringfügige diffuse Struma ohne Zeichen der Hyperzirkulation wurde zunächst der Viszeromegalie (6, 11) zugeordnet.

Im Oktober 1966 wurde eine paranasal transkutane <sup>90</sup>Y-Implantation in die Sella turcica vorgenommen. Vier Tage nach dem Eingriff entwickelte sich unter Kopfschmerz und Nackensteifigkeit (Liquorbefund 14/3 Zellen, 2,5 E Gesamteiweiß nach Kafka) das Bild einer akuten sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz, die wahrscheinlich auf dem Boden einer Autohypophysektomie durch Blutung entstanden war. In der Folgezeit war eine Cortisolsubstitution erforderlich, Schilddrüsenhormone wurden nicht gegeben.

Im Januar 1967 wurde wegen einer bereits bekannten Cholelithiasis mit Cholangitis eine Cholezystektomie durchgeführt. Dabei erfolgte eine Kontrastmitteldiagnostik.

Nach zunächst guter Erholung stellten sich im Frühjahr 1967 folgende Symptome eines Morbus Basedow ein (Abbildung 2): gesteigerter Appetit, Gewichtsabnahme, Tachykardie, Müdigkeit, Adynamie, Wärmeüberempfindlichkeit, Hypcholesterinämie, wachsende, schwirrende Struma und beidseitiger Exophthalmus. Wegen der

vorausgegangenen Kontrastmitteldiagnostik konnte das PB<sup>127</sup>I (> 20 µg/100 ml) nicht verwertet werden, das sogenannte freie T<sub>3</sub>-<sup>125</sup>J war auf 36,7% (normal bis 18,5%) erhöht (8). Der LATS-Nachweis war mit + 280% positiv, während TSH und EPF nicht nachgewiesen werden konnten<sup>3</sup>.

Nach der Strumaresektion (August 1967) bildete sich die klinische Symptomatik einschließlich des Exophthalmus zurück. Der Patient erhält weiter zur Substitution Cortisol (20 mg pro Tag), Testosteron (250 mg alle vier Wochen intramuskulär) und seit einem halben Jahr nach der Strumaresektion auch Schilddrüsenhormone.

*Fall 3: Autonomes (toxisches) Adenom bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz nach Operation eines chromophoben Hypophysenvorderlappenadenoms*

Im Juni 1968 erkrankte der Patient Gr. P., geboren 1909, an einer zunehmenden Visusverschlechterung; im März 1969 wurde ein Chiasmasyndrom diagnostiziert. Anamnestisch ließen sich das Erlöschen von Libido und Potenz sowie der Beginn einer beidseitigen Hodenatrophie gleichzeitig mit dem Auftreten der Visusstörungen erfragen, Symptome, die jedoch noch nicht zur richtigen Diagnose führten. Beschwerden im Sinne einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz und einer sekundären Hypothyreose bestanden nicht. Die endokrinologische Untersuchung ergab einen hypogonadotropen Hypogonadismus, aber noch normale Serumcortisolwerte vor und nach Stimulation durch ACTH (4). Die Schilddrüsenhormonwerte im Blut (8) waren bereits geringfügig erhöht (PB<sup>127</sup>I = 8,0 µg/100 ml, normal 3,1–6,8 µg/100 ml, sogenanntes freies T<sub>3</sub>-<sup>125</sup>J = 20,8%, normal 11,5 bis 18,5%). Die Schilddrüse war besonders in ihrem rechten Anteil vergrößert tastbar. Klinische Zeichen einer Schilddrüsenüberfunktion fehlten zu dieser Zeit (März 1969). Die neuroradiologische Untersuchung bestätigte den Verdacht auf einen intra- und suprasellär wachsenden Hypophysentumor. Im April 1969 wurde ein chromophobes Adenom der Hypophyse operativ entfernt (Prof. Dr. F. Marguth, Neurochirurgische Klinik, Universität München). Eine Substitutionsbehandlung mit Cortisol wurde eingeleitet.

Die Symptomatik des schweren Krankheitsbildes, die sich in den folgenden sechs Wochen entwickelte, läßt sich folgendermaßen zusammenfassen: Erbrechen, Gewichtsabnahme, Adynamie, digitalisrefraktäre Tachykardie, thyreotoxische Enzephalopathie mit Desorientiertheit und Unruhe sowie δ-Parenrythmien im Elektroenzephalogramm (7).

Die Bestimmung des PB<sup>127</sup>I (9,1 µg/100 ml) und des sogenannten freien T<sub>3</sub>-<sup>125</sup>J (26%) im Blut ließ dieses klinische Bild als thyreotoxische Präkrise auffassen; sie war durch einen Herzvorderwandinfarkt und eine arterielle Embolie in die rechte A. femoralis kompliziert. Der palpable Knoten des rechten Schilddrüsenlappens, der sich szintigraphisch als warmer Knoten darstellte (Abbildung 3), hatte das restliche Schilddrüsenewebe unvollständig supprimiert



Abb. 2. Links Akromegalie, rechts Morbus Basedow bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz nach <sup>90</sup>Y-Implantation in die Sella turcica und kurz nach Strumaresektion.

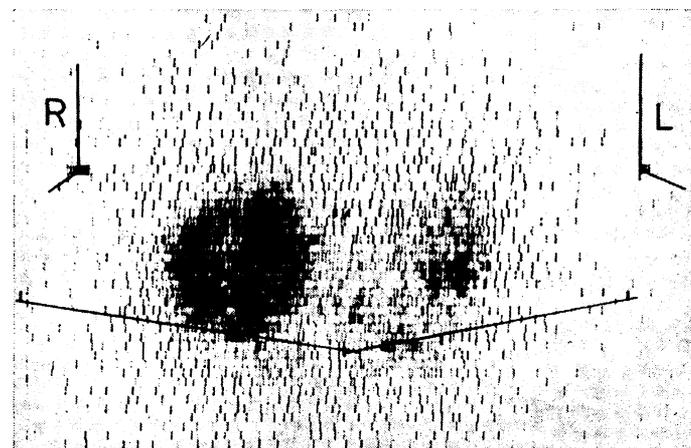


Abb. 3. Szintigraphisch warmer Knoten. Hyperthyreose nach Operation eines chromophoben Hypophysenvorderlappenadenoms.

<sup>3</sup> Prof. Dr. F. A. Horster, Düsseldorf, danken wir für diese Bestimmungen.

und wurde als autonomes Adenom aufgefaßt. Nach thyreostatischer Vorbehandlung wurde der rechte Schilddrüsenlappen reseziert. Histologisch handelte es sich um ein Kolloidstruma nodosa mit Zeichen einer gesteigerten Aktivität und herdförmigen regressiven Veränderungen. Postoperativ erholte sich der Patient ausgezeichnet. Die endokrinologische Nachuntersuchung (9) ein Jahr nach Entfernung des Hypophysenadenoms ergab eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, die mit Cortisol, Testosteron und Schilddrüsenhormon substituiert werden mußte.

## Diskussion

Nach Operation von Hypophysenvorderlappentumoren findet man bei etwa 78% der Patienten eine vollständige oder partielle Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Eine manifeste sekundäre Hypothyreose fanden wir bei etwa der Hälfte unserer Patienten (9). Ist die sekundäre Hypothyreose durch Schilddrüsenhormonbestimmungen im Serum und durch Radiojodspeicherungstest gesichert, so darf auf einen Mangel an TSH geschlossen werden. Die biologischen oder radioimmunologischen Bestimmungsmethoden für TSH erlauben zur Zeit noch keine direkte Messung erniedrigter Werte. Die Entstehung einer großen Struma (Fall 1) bei indirekt gesichertem Fehlen des TSH bzw. kompletter Hypophysenvorderlappeninsuffizienz erschien zunächst als klinisches Paradoxon. Dieses erste Beispiel eines TSH-unabhängigen Schilddrüsenwachstums erwies sich als autonomes Wachstum einer Struma maligna.

Man weiß heute, daß beim Morbus Basedow die TSH-Spiegel im Serum nicht erhöht sind (5, 8, 11). Eine Reihe von Autoren nimmt an, daß der von Adams (1) beschriebene »long-acting thyroid stimulator« (LATS) in der Pathogenese der Hyperthyreose, aber vielleicht auch der endokrinen Ophthalmopathie eine wichtige Rolle spielt (Literatur: 8, 11). LATS ist ein 7-S- $\gamma$ -Globulin (IgG) extrahypophysären Ursprunges, das sowohl die Schilddrüsenfunktion als auch das Schilddrüsenwachstum steigert. Unser zweiter Patient bekam in wenigen Monaten eine wachsende, schwirrende Struma mit gesicherter Hyperthyreose sowie beidseitigem Exophthalmus, also einen typischen Morbus Basedow zu einem Zeitpunkt, als eine substituitionsbedürftige Hypophysenvorderlappeninsuffizienz vorlag. Das Auftreten von LATS-positivem Morbus Basedow bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz oder nach Operation eines Hypophysenvorderlappentumors ist aus der Literatur bereits bekannt (2, 3). Unser Fall 2 ist aber nicht nur ein Beispiel für das LATS-bedingte (?), TSH-unabhängige Wachstum der Schilddrüse mit Hyperthyreose. Er erinnert mit seiner Akromegalie und der bereits bestehenden, zunächst allerdings kleineren Struma daran, daß die Steigerung der Sekretion von Wachstumshormon, vermutlich ebenfalls TSH-unabhängig, zur Stru-

ma im Rahmen einer Viszeromegalie führen kann. Für diese Möglichkeit spricht die Tatsache, daß 21 von 27 bei uns untersuchten Akromegalen eine Struma hatten, eine Häufigkeit, die sicher über der Strumafrequenz der übrigen Bevölkerung liegt (10, 11).

Es kann nicht überraschen, daß auch das autonome Adenom bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (Fall 3) Ursache einer TSH-unabhängigen Hyperthyreose sein kann. Mit dieser Möglichkeit ist insbesondere zu rechnen, wenn zum Beispiel nach Kontrastmittelgabe die Voraussetzungen für die Entstehung eines »Jod-Basedow« gegeben sind (8).

Tab. 2. Differentialdiagnose der TSH-unabhängigen Schilddrüsenvergrößerung und Schilddrüsenüberfunktion bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz

Struma maligna
Metastasen in der Schilddrüse
Thyreoiditis (Hashimoto-Struma?)
Akromegalie (Viszeromegalie?)
Morbus Basedow
autonomes Adenom der Schilddrüse (»Jod-Basedow«)
Thyreotoxikosis factitia

In Tabelle 2 sind die Möglichkeiten des TSH-unabhängigen Wachstums der Schilddrüse mit oder ohne Überfunktion bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz zusammengefaßt.

## Literatur

- (1) Adams, D. D.: Bioassay of long-acting thyroid stimulator (LATS). The dose-response relationship. *J. clin. Endocr.* 21 (1961), 799.
- (2) Becker, D. V., E. D. Furth: Total surgical hypophysectomy in nine patients with Graves' disease: Evidence for the extrapituitary maintenance of this disorder. In: Cassano, C., M. Andreoli (Hrsg.): *Thyroid Research* (New York-London 1965), S. 596.
- (3) Burke, G.: Hyperthyroidism and demonstration of circulating long-acting thyroid stimulator following hypophysectomy for chromophobe adenoma. *J. clin. Endocr.* 27 (1967), 1161.
- (4) Kluge, F., A. C. Gerb, N. Boss, R. Fahlbusch, P. C. Scriba: Eine verbesserte fluorimetrische Cortisolbestimmung im Serum: Diagnostische Bedeutung und therapeutische Folgerungen bei NNR-Insuffizienz. *Klin. Wschr.* 48 (1970), 929.
- (5) Odell, W. D., J. F. Wilber, R. Utiger: Studies of thyrotropin physiology by means of radioimmunoassay.

Recent Progr. Hormone Res. 23 (1967), 47.

- (6) Schwarz, K.: Pathophysiologie und Klinik der Hypophysentumoren. In: Kracht, J. (Hrsg.): 15. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (Berlin-Heidelberg-New York 1969), S. 223.
- (7) Schwarz, K., P. C. Scriba: Endokrin bedingte Encephalopathien. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* 72 (1966), 238.
- (8) Schwarz, K., P. C. Scriba: Endokrinologie für die Praxis. Teil I (München 1970), im Druck.
- (9) Scriba, P. C.: Postoperative Diagnostik und Substitutionstherapie bei Hypophysentumoren. In: Kracht, J. (Hrsg.): 15. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (Berlin-Heidelberg-New York 1969) S. 274.
- (10) Scriba, P. C., K. Horn: Pathogenese und internistische Therapie der euthyreoten Struma. *Med. Klin.* 64 (1969), 1737.
- (11) Scriba, P. C., K. Schwarz: Hypothalamus und Hypophyse. In: Siegenthaler, W. (Hrsg.): *Klinische Pathophysiologie* (Stuttgart 1970), S. 252.

Dr. C. Renate Pickardt, Privatdozent Dr. P. C. Scriba  
II. Medizinische Klinik der Universität  
8 München 15, Ziemssenstr. 1

## Crecimiento del tiroides e hiperfunción tiroidea en la insuficiencia del lóbulo anterior de la hipófisis

C. R. Pickardt y P. C. Scriba

En tres pacientes con insuficiencia del lóbulo anterior de la hipófisis se presentó un crecimiento del bocio e (o) hipertiroidismo después de la operación o implantación de <sup>90</sup>itrio en la silla turca debida a adenomas del lóbulo anterior de la hipófisis. En el

## Thyroid gland growth and thyroid hyperfunction in anterior-pituitary insufficiency

C. R. Pickardt and P. C. Scriba

Three cases of anterior-pituitary insufficiency with thyroid abnormalities are reported. In one, a malignant goitre developed five years after an adenoma of the anterior pituitary had been surgically removed. In the second case, hyperthyroidism developed

after  $^{90}\text{Y}$  implantation for acromegaly had caused anterior-pituitary insufficiency. In the third case, toxic adenoma developed after operative removal of a chromophobe anterior-pituitary adenoma. In the differential diagnosis of such cases of TSH-independent thyroid-gland enlargement, with or without thyroid hyperfunction, possible causes to be considered include malignant thyroid tumour, thyroiditis, acromegaly, hyperthyroidism and autonomous thyroid adenoma.

Dtsch. med. Wschr. 95 (1970), 2166 ff.

diagnóstico diferencial hay que tener en cuenta en tales hipertrofias tiroideas independientes de la TSH con o sin hiperfunción tiroidea: tumores malignos del tiroides, tiroiditis, acromegalia, morbo de Basedow y adenomas tiroideos autónomos.

Dtsch. med. Wschr. 95 (1970), 2166 ff.