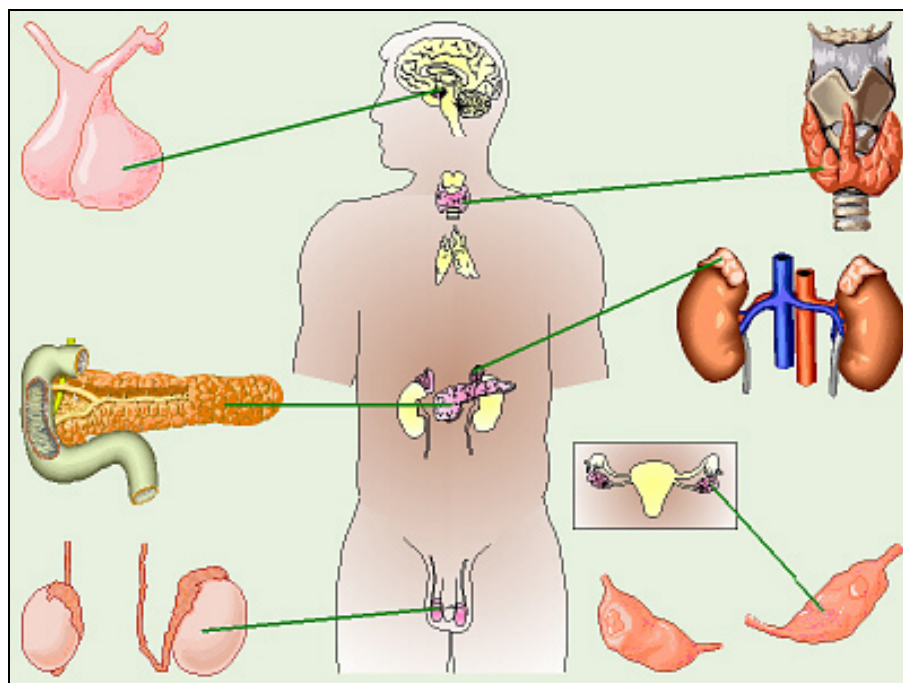


Themenblock Hormone und Stoffwechsel

Scriptum Endokrinologie



Abt. für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung
Prof Dr. med. Beat Müller, Leitender Arzt Endokrinologie
und zahlreiche Mitarbeiter der Abteilung (JJS, CM, MK, UK)

in täglicher interdisziplinärer Zusammenarbeit mit
Dept. Chirurgie, Neurochirurgische Klinik,
Gyäkolog. Endokrinologie, UFK,
Nuklearmedizinisches Institut
Insitut für Pathologie
AG für universitäre Hausarztmedizin

Dieses Skriptum ist eine prosaische Darstellung des Fachgebietes.
Wer mehr an stickwortartigem „UpToDate“ interessiert ist, sei an den
„Basler Pocket Guide“ verwiesen.

©Prof Dr. med. Beat Müller, Abt. für Endokrinologie, Diabetologie & Klin. Ernährung, KBS, 4031 Basel.
happymiller@bigfoot.com .
Homepage: <http://www.endo-diabasel.ch>

ENDOKRINOLOGIE

Inhaltsverzeichnis

A) Hypothalamus, Hypophysenvorderlappen	S. 3 - 9
1. Hypophysentumoren und Allgemeines	
2. Prolaktinom, Hyperprolaktinaemie (PRL)	
3. Akromegalie (HGH ↑)	
4. Hypophyseninsuffizienz (Hypopituitarismus)	
5. M. Cushing (ACTH ↑), vgl. Nebennieren	
B) Hypophysenhinterlappen, ADH	S. 10 - 13
1. Allgemeines	
2. Diabetes insipidus (ADH ↓)	
3. ADH-Ueberschuss, SIADH	
C) Schilddrüse	S. 14 - 28
1. Allgemeines	
2. Hyperthyreose (inkl. Kontrastmittelmerkblatt)	
3. Hypothyreose	
4. Struma	
5. Schilddrüsenkarzinom	
D) Nebennierenrinde	S. 29 - 37
1. Allgemeines inkl. Hypertonieabklärung & Inzidentalom	
2. Cushing-Syndrom	
3. Nebenniereninsuffizienz (M. Addison)	
4. Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)	
5. Adrenogenitales Syndrom, Virilisierung	
E) Nebennierenmark / Phäochromozytom	S. 38 - 39
1. Phäochromozytom (und extraadrenale Paragangliome)	
F) Männliche Hormone, Hypogonadismus	S. 40 - 44
1. Allgemeines	
2. Hypogonadismus	
3. Labordiagnostik	
4. Primärer/sekundärer Hypogonadismus	
5. Klimakterium virile	
G) Knochenstoffwechsel	S. 45 - 56
1. Osteoporose	
2. Osteomalazie	
3. Primärer Hyperparathyreoidismus	
4. M. Paget (Osteitis deformans)	
H) Endokrine Notfälle	S. 57 - 64
1. Thyreotoxische Krise	
2. Myxödemkoma	
2. Akute Nebennierenkrise	
I) Referenzwerte	S. 65

A) HYPOTHALAMUS & HYPOPHYSENVORDERLAPPEN

1. HYPOPHYSENTUMOREN, ALLGEMEINES

1.1. Einteilung der Hypophysentumoren (endokrine Aktivität)

• PRL ↑:	Prolaktinome	ca. 50 %
• HGH ↑:	Akromegalie	ca. 20 %
• Nullzelladenome:	hormoninaktiv	ca. 15 %
• ACTH ↑:	M. Cushing	ca. 10 %
• Seltene Adenome:	LH, FSH, TSH	ca. 5 %

1.2. Erstmanifestation der Hypophysentumoren:

1. Endokrinologisch	(Ueber-/Unterfunktionen)
2. Ophthamo-neurologisch	(v.a. Chiasma-Syndrom)
3. Radiologisch	(oft Zufallsbefund)

1.3. Klinische Leitsymptome:

- | |
|---|
| 1. Amenorrhoe (Frau), Impotenz (Mann) |
| 2. Endokrine Ueberfunktion?
(z.B. Moonface⇒Cushing; grobe Züge, Hände⇒Akromegalie) |
| 3. Gesichtsfelddefekte / Visus ↓ (Spätsymptome) |

Beachte: In Entwicklungsländern werden die Hypophysentumoren erst bei der Erblindung festgestellt; bei uns sollte die Diagnose frühzeitig erfolgen !

1.4. Ophthalmologie / Chiasma-Syndrom (siehe Anhang):

Typische Manifestation der Makroadenome: Kompression des Chiasma → temporale **Hemianopsie** (Gesichtsfeldkontrolle: Perimetrie / Octopus). Risiko der Erblindung. - Grobe klinische Untersuchung am Krankenbett: **Konfrontationsgesichtsfeld**.

1.5. Diagnostik / Radiologie:

MRI der Sella mit und ohne Kontrastmittel in coronarer & saggitaler Feinschichtung. Auflösungsvermögen 3mm. MRI besser als CT wegen Weichteildarstellungen. CT nur falls kein MRI möglich; Vorteil: bessere Beurteilung des Schädelknochens und Verkalkungen beim Kraniopharyngeom.

Beachte:

- Bei jedem CT, MRI oder Schädelröntgenbild **für andere Indikationen immer Hypophyse beachten** zur Frühdiagnose von Hypophysentumoren.
- Rund 10% der Bevölkerung haben ein klinisch nie manifestes "Inzidentalom" . Dieses ist im MRI sichtbar und kann zu diagnostischer Verwirrung führen.

Klassifikation der Hypophysentumoren:

< 10 mm Ø : = **Mikroadenom** (bei 10 mm auf- oder abrunden)
> 10 mm Ø : = **Makroadenom**

Diese Einteilung nach Tumorgröße ist entscheidend für Diagnostik und Therapie.

1.6. Endokrinologische Laboruntersuchungen:

Vergleiche Abschnitte über Prolaktinom, Akromegalie, Cushingssyndrom und Hypophyseninsuffizienz

Labor-Screening Hypophysenfunktion:

- a) **PRL und Gonaden:**
 - PRL (basal), LH / FSH in Postmenopause
 - Testosteron (M), Oestradiol (F)
- b) **ACTH-NNR:**
 - 1 µg "low dose" Synacthen-Kurztest (V.a. NNR-Insuffizienz)
 - cave bei acuter (<2Wo) sek./tert. NNR-Insuff falsch negativ!
 - Cortisolausscheidung im 24h-Urin (V.a. Cushing)
- c) **TSH-Schilddrüse**
 - fT4 und T3
- d) **HGH**
 - IGF-1, (cave: bei Mangel schlechte Sensitivität)
 - ev. HGH basal ⇒ Stimulationstest nötig

Spezielle Hypophysendiagnostik: Je nach Indikation, Klinik und radiologischen Befunden weitere Abklärung der Hypophysenfunktion bezüglich der endokrinen Überfunktionen oder der Hypophyseninsuffizienz (z.B. Metopiron-Kurztest) oder kombinierter Insulin-Hypoglykämietest). Endokrinologisches Konsilium.

2. PROLAKTINOM / HYPERPROLAKTINAEMIE (PRL ↑)

2.1. Allgemeines: Prolaktinome sind die häufigsten Hypophysentumoren
Haupt-DD: funktionelle, medikamentöse oder internistische Ursachen (s.u.)

Jede Hyperprolaktinämie muss abgeklärt werden !,

- ev. erstes Zeichen eines Hypophysentumors.
- PRL antagonisiert Gonadotropinproduktion ⇒ Hypogonadismus, Osteoporose.

2.2.1. Leitsymptome:

- Amenorrhoe, Oligomenorrhoe (F)
- Erektile Dysfunktion (Impotenz) (M)
- Infertilität (F/M)
- Galaktorrhoe (bei F in 30% d. Fälle / selten bei M)

2.2.2. Weitere Symptome:

Bei der Frau: Anovulation, Corpus luteum Insuffizienz, Amenorrhoe (meist sekundär, = erworben), auch primäre Amenorrhoe bei jungen Frauen (fehlende Menarche), verzögerte Pubertät. Oestrogenmangel, trockene Vaginalschleimhaut, Dyspareunie, Abbau der Knochendichte, Osteoporoserisiko bzw. manifeste Osteoporose.

Beim Mann: Neben der erektilen Dysfunktion (Leitsymptom!), Infertilität (↓ Spermatogenese, Oligospermie), Osteoporose, klinisches Bild des Hypogonadismus.

Beachte: Die Tabuisierung der Sexualanamnese erfolgt grösstenteils durch den Arzt selbst (Hemmungen, ungenügende Kenntnisse); gemäss statistischen Umfragen findet es die Mehrzahl der Patienten richtig, dass der Arzt bei der klinischen Kontrolle über die Sexualität spricht (entsprechendes Taktgefühl). Wegen der Tabuisierung der Sexualanamnese, (speziell beim Mann) kommt es häufig zur Spätdiagnose von Hypophysentumoren erst nach mehreren Jahren: Grosse Hypophysentumoren, Visus-Defekte und Risiko der Erblindung.

2.3. Labor-Screening:

- Basales Prolaktin** (Normwert 4.1 - 18.4 µg/l)
- a) random sample** (in der täglichen Routine)
- b) unter optimalen Bedingungen** (falls möglich, 30/0 Min.)

Optimale Bedingungen: Morgens nüchtern, Ausschluss von Stress, Mahlzeit, Mammalpalpation, Gynäkolog. Untersuchung; ohne PRL stimulierende Medikamente. - Falls möglich PRL unter optimalen Bedingungen bestimmen; falls dies nicht möglich ist, muss ein erhöhter Wert später überprüft werden.

2.4. Weitere Abklärung:

Spezialärztliches Konsilium zum Ausschluss anderer nicht autonomer Ursachen (s.u.); falls PRL eindeutig ↑ : MRI (DD: Mikro-/Makroadenome); falls Hypophysenadenom bestä-

tigt: Abklärung der übrigen Hypophysenfunktionen. Ophthalmologische Untersuchung (Gesichtsfeld / Octopus).

2.5. Aetiologie:

URSACHEN DER HYPERPROLAKTINÄMIE

1. Physiologisch	Schwangerschaft, Stillen, Stimulation der Mamillen
2. Stress	z.B. Herzinfarkt, Operation, Klinische Untersuchung
3. Med. Krankheiten	Niereninsuffizienz, Leberzirrhose Hypothyreose
4. Medikamente	a) Oestrogene, Gestagene b) Opiate, Methadon c) Metoclopramid, Cimetidin d) Tricyclische Antidepressiva e) Reserpin, Methyldopa f). Amphetamin, Phenothiazine, uva!!
5. Hypophyse	Prolaktinom, Pseudoprolaktinom* Akromegalie/M. Cushing
6. Hypothalamische Läsionen	Tumoren, St.n. Operationen, Bestrahlung, Infarkt, M. Boeck, Tbc

*CAVE Pseudoprolaktinom:

Ein Pseudoprolaktinom ist ein intra-hypophysärer Tumor, der durch die Verdrängung/Kompression des Hypophysenstiels oder durch intraselläre Drucksteigerung zu einer Erhöhung des Prolaktins führt. Der hypothalamische PRL-Inhibiting-Faktor (PIF) kommt nicht mehr zu den prolaktinproduzierenden Hypophysenzellen (Enthemmung der PRL-Bildung). Dies führt zu mässig erhöhten PRL-Werten (meist < 150 µg) und täuscht ein Prolaktinom vor. Prinzipiell kommen alle sellären Raumforderungen, am häufigsten hormonal inaktive Hypophysenadenome, aber z.B. auch Meningeome in Frage. Wenn diese Diagnose nicht gestellt wird, können potentiell gefährliche Tumoren verpasst werden.

2.6. Therapie:

Endokrinologisches Konsilium zur Abklärung und Therapieplanung; interdisziplinärer Approach.

1. Medikamentös (Dopaminagonisten, Bsp. Dostinex, Parlodel, Norprolac) und / oder
2. Selektive, transsphenoidale Adenomektomie (Neurochirurgie)
3. Bei grossen invasiven Tumoren nach Operation externe Strahlentherapie (ev. γ -knife-Bestrahlung).

3. AKROMEGALIE (HGH ↑)

3.1. Allgemeines:

HGH (Wachstumshormon) ⇒ hepatische IGF-I (insulin-like growth factor)-Synthese↑

3.2. Leitsymptome:

1. **Akromegale Gesichtszüge** (Blickdiagnose!)
2. **Wachstum von Händen und Füßen**
(Fingerringe, Schuhnummern!)

Blickdiagnose dieser folgenschweren Krankheit lohnt sich !

ad 1: typische vergrößerte Gesichtszüge (beim allgemeinen Status prinzipiell darauf achten!; plumpe Nase, dicke Lippen, verdickte Gesichtshaut, Prognathie (Zahn- und Kieferprobleme), **Vergleich mit alten Fotos!** (Pass, Führerschein).

ad 2: Vergrößerung der Fingerringe, Handschuhe, Schuhnummern. Karpaltunnel-Syndrom (wichtige DD).

Weitere Symptome:

- Tumorsymptome: s. Hypophysentumoren.

- Diabetes mellitus, Kardiomyopathie, art. Hypertonie, periphere Neuropathie, Arthrosen (Coxarthrose, Gonarthrose); Visceromegalie (z.B. Struma, Hepatomegalie, Riesencolon.)

3.3 Laborscreening:

- **IGF-1 basal** (Normwert: altersabhängig)
- **ev. HGH basal** (Norm: < 11.5 mIU/l ; < 4.4 µg/l)

3.4 Weitere Abklärung:

Endokrinologisches Konsilium zur Abklärung der Aetiologie und Therapieplanung.

Beweis der Diagnose: HGH-Suppressionstest mit 75 g Glukose; kombinierter Hypophysen-Funktionstest mit Releasing Hormonen zur Abklärung der verschiedenen Hypophysenhormone.

MRI. Gesichtsfeld mit Octopus.

3.5. Aetiologie

Meistens Adenome der Hypophyse (Makroadenom, Mikroadenom), seltener Hyperplasie.

DD: ektopische Bildung von Wachstumshormon oder Releasing Hormon GRF (z.B. Bronchuskarzinom); sehr selten Hypophysenkarzinom mit Metastasen.

3.6. Therapie

1. Selektive Adenomektomie, transphenoidal (Neurochirurgie)
2. Medikamentös (Octreotid = Somatostatinanalogon, v.a. als Depopräparat, Sandostatin-LAR oder Lantreotide; in Erprobung GH-Rezeptorantagonisten wie Pegvisomant)
3. Externe Bestrahlung (v.a. bei Resttumor nach Op., konventionell/evtl. δ-Knife) (Management durch interdisziplinäres Team am Zentrum)

4. HYPOPITUITARISMUS (Hypophyseninsuffizienz)

4.1 Allgemeines:

- Ausfall eines, mehrerer oder aller Hypophysen-Vorderlappenhormone in beliebiger Kombination. Häufigste und meistens früheste Ausfälle: **HGH** und **LH**. Danach folgend typischerweise **TSH**, **ACTH**. Evtl. **Pseudohyperprolaktinämie**. **ADH** Ausfälle selten bzw. spät.
- Die häufigsten Ursachen sind **Hypophysentumoren oder Operationen** und Bestrahlung im Hypothalamus-Hypophysenbereich.
- Syndrom der "**Empty Sella**": typischerweise adipöse Frau mit "Pseudotumor cerebri", d.h. Kopfschmerzen und evtl. Sehstörungen, in 1/3 d. F. mit hypophysären Hormonausfällen assoziiert; Aetiologie nicht gut geklärt.

4.2 Leitsymptome:

I. Anamnese

Amenorrhoe bei der Frau
Impotenz beim Mann (danach fragen!)

II. Status

↓ Pubesbehaarung
↓ Pigmentierung (Areolen)
Hypotonie

Weitere Symptome des **Ausfalls endokriner Organe**:

- HGH-mangel Adynamie, Asthenie, Muskelmasse↓, Fettmasse↑, Dyslipidämie
- sek. Hypogonadismus Amenorrhoe, Libidoverlust, Dyspareunie, vaginal dryness; beim Mann: erektile Dysfunktion, Libidoverlust, Bartwuchs↓
- sek. Hypothyreose Müdigkeit, Kälteintoleranz usw.
- sek. NNR-Insuffizienz Nausea, Asthenie, AZ↓, gastrointestinale Symptome

4.3 Laborscreening:

1. Basale Hormone:

- LH, FSH (postmenopausal)
- Oestradiol oder Testosteron
- HGH / PRL / fT4

2. 1 µg Synacthen Kurztest

ev. Metopirontest

4.4. Weitere Abklärung:

Bei Nachweis einer Hypophyseninsuffizienz: MRI der Hypophyse;
Bei Tumornachweise Gesichtsfeld (vergl. Hypophysentumoren).
Funktionsteste der verschiedenen Hypothalamus-Hypophysenachsen.

4.6. Aetiologie:

Hypophysentumoren, Meningeom, Kraniopharyngeom, Empty Sella, Bestrahlung oder Operationen im Hypothalamus-Hypophysenbereich, Hypophysenapoplexie, Hämochroma-

tose, M. Boeck, TBC, Lues, postpartal (= Sheehan, bei uns selten), Autoimmun-Hypophysitis bzw. idiopathisch,

4.7 Therapie:

- a) **Hydrocortison oral** 20-30 mg/die (mit Morgendosis und Mittags- oder Abenddosis); **Stressprophylaxe** mit Anpassung der Steroiddosis. Mineralocorticoide meistens nicht nötig (i. Ggs. zu primärer NNR-Insuffizienz). Bei Hypertonie oder Oedemtendenz Prednison (als reines Glukocorticoid als Ausnahme).
- b) **L-Thyroxin** (Dosierung vgl. Hypothyreose).
- c) **Oestrogene und Gestagen** bei der Frau zyklisch (vergl. Ovarien)
Testosteron (Testoviron 100 - 250 mg, ca. alle 4 Wochen i.m. oder transdermal als Androgenpflaster oder Gel).
- d) **HGH-Therapie:** bei voll dokumentiertem HGH-Mangel; Genotropin[®] kassenzulässig, sehr teure Langzeittherapie; nur bei klarer Indikationsstellung.

5. M. CUSHING = ZENTRALER CUSHING (ACTH ↑)

5.1 Allgemeines: Meist Mikroadenome (nur wenige mm Ø; im MRI oder CT oft nicht sichtbar / selten Makroadenome / sehr selten Karzinome)

5.2 Symptome, Labordiagnostik, Therapie: s. Nebenniere

B) HYPOPHYSENHINTERLAPPEN

ANTIDIURETISCHES HORMON (ADH); HYPER- und HYOPNATRIÄMIEN

1. Allgemeines zu Vasopressin (antidiuretisches Hormon, ADH)

- Produktionsort: Hypothalamus Speicherort: Hypophysenhinterlappen
- Regulation: ADH-Ausschüttung gesteigert durch Hyperosmolalität der extrazellulären Flüssigkeit, und isoosmotische Hypovolämie.
- Funktion: Harnkonzentration und Wasserretention

2. DIABETES INSIPIDUS (ADH-Mangel oder ADH-Resistenz)

2.1 Leitsymptome:

- Polyurie (>50ml/kg/d, bis 24 l/d, nächtliche Durchschlafstörung) ⇒
- Polydipsie, starker Durst typischerweise auf eiskalte Getränke, Durchschlafstörungen
- Urinosmolalität ca. 10-100 mmol/kg. Die Urinosmolalität ist niedriger als die des Serums.
- *Erst bei Dekompensation: Tendenz zu Hybernatriämie.*

2.2. Differentialdiagnose

Diabetes mellitus, psychogene Polydipsie, Hyperkalzämie, Hypokaliämie

Cave: NNR-Insuffizienz und Hypothyreose können durch Wasserretention die Polyurie bei Diabetes insipidus verschleiern

2.3. Labordiagnostik:

1. **Urinosmolalität im Spontanurin:** wenn <800 bzw. $U_{Osm}/S_{Osm} <2$ ⇒
2. **Urinosmolalität im Morgenurin** (dursten über die Nacht ab 22Uhr) ⇒
2. Morgenurin ⇒ normal: $P_{Osm} >295$; $U_{Osm} >800$ bzw. $U_{Osm}/S_{Osm} >2$, falls nicht ⇒
3. **Durststest** (auf der Endokrinologie) Beweis & Differenzierung zwischen zentralem und nephrogenem Diabetes insipidus bzw. psychogener Polydipsie
(bei letzterem evtl. vorherige Retablierung des verdünnten tubulären Salzgradienten durch 1 wöchige Vorbehandlung mit Minitrin nötig).

Vorbereitung für den Dursttest: am Vorabend und während der Nacht Flüssigkeitszufuhr nach Bedarf; leichtes Morgenessen ohne Flüssigkeit (!), kein Alkohol oder Nikotin; Wasserlösen unmittelbar beim Aufstehen (06h), anschliessend kein Wasserlösen bis zum Beginn des Tests ⇒ Dursten für 8h (während Test nur feste Speisen erlaubt)

Abbruchkriterien: $U_{Osm} >800$ od. $U_{Vol} <90ml/3h$, Gew↓>3-5%

Normalbefunde n. 8h: $U_{Osm}/P_{Osm} >2$ (typ. $P_{Osm} >295$; $U_{Osm} >800$), Gewicht <2%↓, kontinuierlich U_{Vol} ↓, Spez.Gew↑

Nach 8h: Minitrin 4ug s.c

⇒nephrogen: $U_{Osm} <10\%↑$ n 1h (bzw.<2x des Ursprungswertes)

⇒zentral: $U_{Osm} >50\%↑$ n 1h

Weitere Abklärung:

Bei zentralem Diabetes insipidus ⇒ MRI, kombinierter Insulintest mit Releasinghormonen.

2.4 Aetiologie:

a) zentraler Diabetes insipidus (ADH-Produktion vermindert)

- häufig: Hypophysektomie (total oder partiell)
- idiopathischer oder familiärer DI,
- Tumor (intra- und suprasellär), speziell im Hypothalamusbereich, Histiozytose, Granulomatose, Infektionen (z.B. Tbc, Lues),
- Infarzierung,
- autoimmun (AK gegen ADH produzierende Neurone).

b) nephrogener Diabetes insipidus (fehlende Reaktion der Nierentubuli auf ADH)

- kongenitaler nephrogener Diabetes insipidus (familiär)
- erworbener nephrogener Diabetes insipidus
 - chronische Nierenkrankheiten, obstruktive Uropathien, einseitige Nierenarterienstenose, nach Nierentransplantation, nach akuter Tubulusnekrose
- Hypokaliämie (einschliesslich primärem Aldosteronismus)
- Chronische Hyperkalzämie (einschliesslich Hyperparathyreoidismus)
- Medikamentös bedingt: Lithium, Methoxyfluran-Anästhesie, Demeclocyclin
- Systemische Erkrankungen: multiples Myelom, Amyloidose, Sichelzellanämie, Sjögrensyndrom

2.5. Therapie:

a) Zentraler Diabetes insipidus:

- **Desmopressin-Acetat** (Minirin = synthetisches ADH-Analogon)
 - Nasaltropfen: 1-2 x tägl. 0,1 - 0,4 ml = 10-40 µg/die oder 1-4 Hübe mit Nasenspray
 - Tabletten. 1-3 x 0,1 - 0,2 mg tägl. (relativ teuer)
 - intravenös/subcutan ca. 1-2 µg etwa alle 8 Std.
 - bei Hypernatriämie: Infusion von Glukose 5% - wobei das Serum-Na höchstensum 0,5 mmol/l pro Std sinken soll, bis ein Serum-Natrium von 145 mmol/l erreicht ist (sonst Gefahr des Hirnödems). Abschätzung des Volumenbedarfs in L = $(S-Na/140 - 1) \times 0.6 \times \text{kg KG}$
- **Therapiekontrolle:** Plasmaosmolalität und Serum-Natrium zuerst wöchentlich, später alle 3 Monate oder seltener, zusätzlich tägliche Gewichtskontrolle, wenn stabil: 1 x pro Woche.
- **Ueberwachung:** Bei jeder Therapie des DI ist die ADH-Ueberdosierung mit Wasserrintoxikation (SIADH) die gefährlichste Komplikation, sodass mit Vorteil eine leichte Polyurie (ca. 2-3 l tägl.) in Kauf genommen werden sollte.

Die Ueberwachung der Therapie muss intensiver sein, wenn gleichzeitig eine Störung des Durstzentrums vorliegt (high-risk-Situation!)

b) Nephrogener Diabetes insipidus:

- Falls möglich zugrunde liegende Ursachen behandeln
- Thiazid-Diuretika (Comilorid 50-100 mg tägl.), verminderte Nahrungssalzaufnahme, ev. zusätzlich nichtsteroidales Antirheumatikum (z.B. Indomethacin).
- hohe Dosen von Minirin (bis 40 µg tägl. intranasal) wirken ev. bei partiellem Diabetes insipidus

3. ADH-UEBERSCHUSS: SYNDROM DER INADÄQUATEN ADH-PRODUKTION (SIADH)

3.1. Klinische Befunde

Hyponatriämie, Plasmahypoosmolalität, relative Urin-Hyperosmolalität (Urin > Plasma); trotz Wasserüberschuss keine interstitiellen Oedeme; bei schwerer Hyponatriämie Hirn-ödemsymptomatik; keine Hypotonie (trotz tiefem Serum-Natrium, kein Natriummangel).

3.2. Diagnostische Kriterien, Labor

- Urinosmolalität > 275 mmol/kg > Plasmaosmolalität; (bei normaler Nierenfunktion und gleichzeitiger Plasma-Hypoosmolalität)
- Serum-Natrium < 130 mmol/l
- erhöhte Na-Ausscheidung im Urin (> 20 mmol/l bei normaler Salz- und Wasseraufnahme)
- -Euvolämie (keine Oedeme!)
- Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure und Albumin im Serum erniedrigt! (Voraussetzung normale Nierenfunktion); *dies im Unterschied z.B. zur Diuretika-induzierten Hyponatriämie.*

3.3. Differentialdiagnose:

Vor Diagnose eines SIADH Ausschluss von Nieren- und NNR-Insuffizienz sowie Hypothyreose und Diuretika - Einnahme (Synacthentest, fT4 und TSH)!

Stress, starke Schmerzzustände, Hypovolämie, Hypotonie, chron. Herzinsuffizienz, Nierenarterienstenose, Diuretikatherapie, prim. Polydipsie (Urinosmolarität < 150 mmol/l)

3.4. Aetiologie

Neurochirurgische Eingriffe (z.B. Hypophysektomie, Hirnoperationen), Lungenerkrankungen, v.a. kleinzelliges Bronchus-Ca, andere Tumore (mit ektopischer ADH-Produktion), Subarachnoidalblutung, Porphyrie, Medikamente (z.B. Carbamazepin, Vincristin, NSAID, Trizyklische Antidepressive, Barbiturate), NNR-Insuffizienz, Hypothyreose.

SIADH = häufigste Ursache für Hyponatriämie bei hospitalisierten Patienten!
--

3.5. Therapie

(endokrinologisches Konsilium für Diagnostik und Therapieplanung.

1. **Zugrundeliegende Ursache** behandeln, sofern vorhanden

2. **Bei chronischer Manifestation** (> 3 Tage; meist wenig symptomatisch)

- Flüssigkeits-Restriktion (maximal 500-1000 ml tägl., cave: Infusionen)
- NaCl-Aufnahme steigern (z.B. Bouillon), wegen des begleitenden Na-Verlustes. Die Zeit bis zum Therapieerfolg dauert ca. 3 Tage. Cave: Serum-Elektrolyte kontrollieren und ev. ersetzen
- Harnstofftherapie (kann in Apotheke des KBS bestellt werden, bewirkt osmotische Diurese, 2-3 x tägl 30 g per os (mit Zitronen- oder Orangensaft, Geschmack verbessern)
- ev. Diuretika: z.B. Furosemid (Lasix 20mg 8h, isosthenurie, H₂O-Rückresorption↓) ev. Mannitol 25-50g iv 4h; Demeclocyclin 600-1200 mg/d in mehreren Dosen für 3-4 Tage

(bewirkt nephro genen Diabetes insipidus); wenn kein Erfolg, Dosis steigern, evtl. Lithium

3. Bei akutem oder schwerem Verlauf (Natriumkonzentration $<120\text{mmol/l}$ & neurolog. Symptomatik): **Lebensbedrohliche Situation!** (Notfall-Konsilium).

- hypertone, d.h. 3%ige NaCl-Infusion verabreichen (1L 3% NaCl = 0.925L 0.9% NaCl + 75mL 29% NaCl); initial 50-70ml/h, dann je nach S-Na Verlauf
- Na-Korrektur maximal 1-2 mmol/l pro Std., wenn der Patient symptomatisch ist und der Verlauf weniger als 3 Tage beträgt; diese Korrektur maximal einige Stunden (bis zu einem maximalen Serumnatriumanstieg von 8 mmol/l pro 24 Std.) verabreichen..
- -Na-Korrektur maximal 0,5 mmol/l pro Std., wenn Verlauf > 3 Tage
- -Serum-Na- und K-Konzentrationen während der Infusion mindestens alle 4 Std. kontrollieren, ev. Kalium-Substitution.
- Natrium solange infundieren, bis sich die neurologische Symptomatik gebessert hat und/oder die Serum-Na-Konzentration auf > 125 mmol/l angestiegen ist; allenfalls bei Zeichen der Überwässerung zusätzlich Furosemid, v.a. bei Herzinsuffizienz verabreichen.

Cave: Bei zu schneller Korrektur der Na-Konzentration besteht die Gefahr der Herzinsuffizienz, des Kreislauf-Kollaps, des Hirnödems und der **zentralen pontinen Myelinolyse** (insbesondere bei Alkoholikern lebensgefährlich!).

C) SCHILDDRÜSE

1. ALLGEMEINES:

Schilddrüsendysfunktionen werden heute ca. 10 x häufiger diagnostiziert als in früheren Jahren. Sie treten bei Frauen etwa 3-5 x häufiger auf als bei Männern.

1.1. Prävalenz (bei Frauen; epidemiologische Studien in England und USA):

Manifeste Hyperthyreose	2.5 %	Behandlungsbedürftige Schilddrüsenerkrankungen
Manifeste Hypothyreose	2,0 %	
Subklinische Hyperthyreose	ca.1 %	Total: ca. 10%
Subklinische Hypothyreose	7,5 %	
Blande Struma	5-15%	Je nach Jodversorgung

1.2. Labor-Screening:

Bestimmte Autoren empfehlen ein breites Labor-Screening bei allen Patienten, andere empfehlen vorwiegend ein "Case finding" Screening bei geringstem klinischem Verdacht und/oder bei Risikopatienten (z.B. Frauen über 40 J; positive Schilddrüsenanamnese, Struma etc). Bei Frauen > 40 Jahren wird ein TSH-Screening aufgrund einer Kosten/Nutzenanalyse als sinnvoll eingestuft (JAMA, DANESE u.M., 1996).

Labor-Screening auf Schilddrüsendysfunktion	
- hospitalisierte Patienten	TSH und fT4
- ambulante Patienten (Verdacht gering)	TSH
- ambulante Patienten (größerer Verdacht)	TSH und fT4

Nicht-thyreoidale Erkrankungen können zu Verfälschungen von TSH oder fT4 führen (falsch tiefe oder falsch hohe fT4-Werte / falsch hohe TSH-Werte wie bei Hypothyreosen). Deshalb zur Rationalisierung der Diagnostik bei hosp. Pat. immer TSH **und** fT4 bestimmen ! - In der Ambulanz für grobes Screening Beschränkung auf TSH allein. Falls nötig, Nachbestellung von fT4 und auch T3 aus Serothek (am KBS werden alle Blutproben im Labor bei 4°C 1 Woche gelagert).

1.3. Uebersicht der Schilddrüsenfunktionsteste (Hormonlabor KBS)

Laborteste: 1. TSH (ultrasensitiv, 3. oder 4. Generation) 2. Freies T4 (fT4) 3. Totales T3 (TT3)	Norm (KBS): 0,33-4,49 mIU/l 11,6-22,0 pmol/l 0,82-2,3 nmol/l
4. Evtl. freies T3 (fT3)	2,6-5,6 pmol/l
5. Schilddrüsen-Antikörper b. Vd. a. Hashimoto - Antiperoxidase(TPO)-AK - Thyreoglobulin-AK (TAK) * 6. TSH-Rezeptor AK (TRAK) b. Vd. a. M. Basedow * * = Thyreoidea-stimulierende Immunglobuline (TSI)	< 100 IU/ml < 100 IU/l < 10 IU/l
7. Thyreoglobulin (TG) = Tumormarker für diff. SD-Karzinome, nur nach totaler Thyreoidektomie	unmessbar (bei optimaler Therapie)
8. TRH-Test (Funktionstest mit dem TSH-Releasing-Hormon), empfindlichster SD-Funktionstest, spez. bei Grenzsituationen und zur Therapiekontrolle	Normwerte, vgl. Laborangaben

1.4. Radiologische und Nuklearmedizinische Untersuchungen

1. Ultraschall: Messung des SD-Volumens, Erfassung/Abklärung von Knoten oder Zysten und Parenchymstruktur; cave: keine Carcinom-Diagnose mittels Ultraschall	
2. Szintigraphie der Schilddrüse (Bildgebung allein) a) Jod-123 b) Technetium-99M Ohne Funktionsstudium: (Kostensparnis!)	Indikationen: - V.a. tox. Knotenstruma/ tox. Adenom - Tumornachsorge bei SD-Carzinom
3. Szintigraphie mit Funktionsstudium (Radiojodtest) - bei Hyperthyreose mit geplanter Radiojod-Therapie (zur Berechnung der Radiojod-Dosis)	- vor geplanter RJ-Th. - atyp. Hyperthyreosen
4. CT (oder MRI) des Halses (seltene Indikationen) speziell bei SD-Karzinom oder grosser, intrathorakaler Struma zur praeoperativen Abklärung, Staging, Lymphknotenmetastasen	

1.5. Feinnadelpunktion

Ausgezeichnete Methode zur Erfassung des SD-Karzinoms und zur Struma-Abklärung

2. HYPERTHYREOSE

2.1. Leitsymptome: (Jedes Symptom kann fehlen!)

• Gewicht :	Gewichtsverlust, Appetit gesteigert (im Alter Anorexie !)
• Kreislauf :	Tachykardie, tachykardes VHF, Herzinsuffizienz
• Haut :	Feuchte, warme Hände (Diagnose beim Händedruck !)
• Wärme :	Hitzegefühl (Vergleich mit Umgebung)
• ZNS :	Nervosität, Unruhe, emotionale Labilität; Tremor
• Augen :	Glanzauge, weite Lidspalte, Exophthalmus
• Struma :	Diffuse Vergrößerung (Basedow) oder knotige Struma

- **Klassische Hyperthyreose** mit Vollbild und typischer Symptomatik (Lehrbuch), kann häufig fehlen.
- **Oligosymptomatische Hyperthyreose**: Hyperthyreose häufig atypisch, muss gezielt gesucht werden, v.a. im Alter.
- **Klinischer Hyperthyreose-Score**: Einfache Objektivierung der Hyperthyreosesymptomatik mit einem Punktesystem (nach Crooks und Wayne).
- **Weitere Symptome**: siehe Lehrbücher.

2.2. Differentialdiagnose

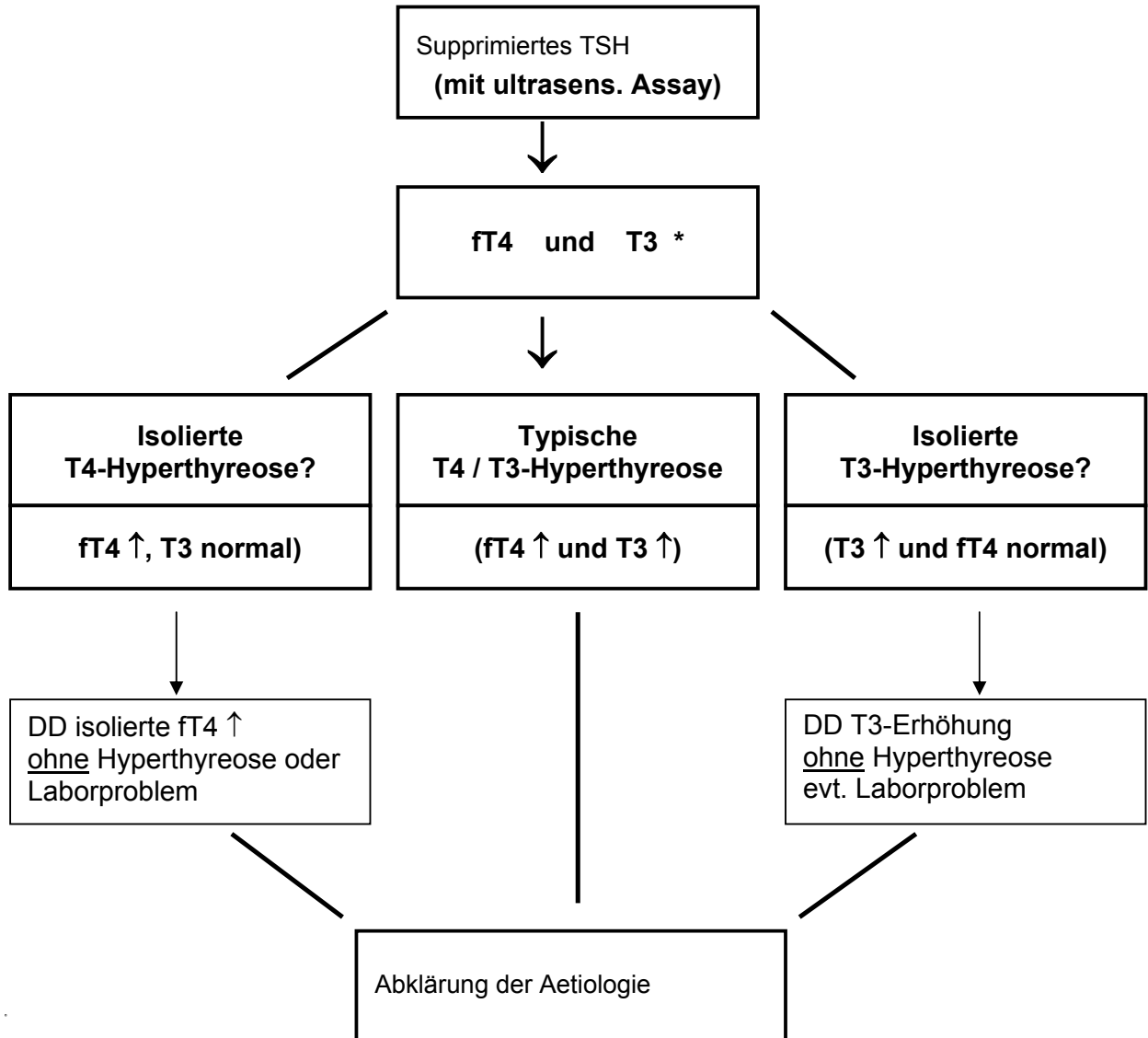
Phäochromozytom, Menopause; Malignom, Kachexie, Depression (apathetic thyrotoxicosis).

2.3. Labor-Screening

• Ausschluss einer Hyperthyreose:	TSH basal (Ambulanz) TSH + fT4 (hosp.Pat.)
• Beweis einer Hyperthyreose:	TSH, fT4 und T3 (fT3)

- **Typische Hyperthyreose**: fT4 und T3 (fT3) **beide eindeutig erhöht**.
- **Isolierte T3-Erhöhung**: T3-Hyperthyreose: bei Frühphase der Hyperthyreose, bei M. Basedow oder tox. Adenom, und z.T. bei Rezidiv nach Therapie.
- **Isolierte T4-Erhöhung**: Kein Beweis für eine Hyperthyreose! In ca. 50% lässt sich eine Hyperthyreose ausschliessen (durch weitere Abklärung und Verlauf).

Schema für die Diagnostik der Hyperthyreose:



*) T3: totales T3 (T3) oder freies T3 (fT3), je nach Labor

2.4. Beweis der Diagnose

Eine definitive Bestätigung der Diagnose einer Hyperthyreose ist notwendig, da oft Langzeit- oder irreversible Therapie nötig ist (Radiojod / Operation).

- a) **T4 / T3 Hyperthyreose:** Wiederholung der Laborbestimmung, um ein methodisches Problem oder speziell eine Probenverwechslung auszuschliessen; Abklärung der Aetiologie.
- b) **Isolierte T3-Hyperthyreose** (mit supprimertem TSH): Bestimmung von T3, fT3 und ev. fT3-Index. Ausschluss einer Oestrogenmedikation. Abklärung der Aetiologie; ev. TRH-Test (endokrinologisches Konsilium).
- c) **Isolierte T4-Hyperthyreose** (mit supprim. TSH): Frage nach Jodexposition, Therapie mit Cordarone, Beta-Blockern, Kortikosteroiden, nicht-thyreoidale Erkrankungen, psychiatrische Störungen. Bestimmung von totalem T4, fT4-Index, fT4, ev. TRH-Test, Ab-

klärung der möglichen Aetiologie einer Hyperthyreose, (endokrinologisches Konsilium).

Bei b) und c) ist oft der Verlauf der Laborwerte entscheidend; Kontrollen angezeigt, falls die Hyperthyreose nicht bewiesen werden kann. Erholung der Schilddrüsenfunktion nach Abklingen von nichtthyroidalen Erkrankungen. Nachkontrollen in der Ambulanz.

2.5. Abklärung der Aetiologie

1. **TSH-Rezeptor-AK** (= TRAK). Bei M.Basedow in 80% pos. (ca. 20% negativ!).
2. **SD-Antikörper** (mikrosomale/Peroxydase-AK). Mass für Autoimmunthyreoiditis u.Hypothyreoserisiko; pos. bei Basedow; hohe Titer: sog. „Hashitoxicosis“.
3. **Ultraschall der SD**: (DD homogene Hyperplasie / Adenom / multinodöse Struma)
4. **Endokrine Orbitopathie (EOP)**: Beweisend für M.Basedow; ophthalmologische Untersuchung bei EOP angezeigt.
5. **Ev. Szintigramm**: Zur Diagnostik der nodösen Struma, Abklärung toxisches Adenom; atypische Hyperthyreosen.
6. **Ev. RJ-Studium**: Vor Radiojodtherapie; bei atypischen Hyperthyreosen, de Quervain Thyreoiditis, silent thyroiditis, Hashitoxicosis usw.

AETIOLOGIE DER HYPERTHYREOSE	
A) Häufigste Ursachen:	
1. M. Basedow *	
2. Toxische Knotenstruma *	3. Toxisches Adenom (solitär) *
B) Seltene Ursachen:	
1. Subakute Thyroiditis de Quervain **	5. Metastasierendes SD-Karzinom **
2. Silent Thyroiditis **	6. Struma ovarii **
3. Exogene SD-Hormone (facticia) **	7. TSH-produz. Hypophysentumor *
4. Jodinduzierte Hyperthyreose **	8. HCG produz. Tumoren *
(z.B. Röntgenkontrastmittel, Cordarone)	9. Interferontherapie (autoimmun & destr.)

Radiojodspeicherung: *) ↑ oder normal **) vermindert

2.6. Thyreotoxische Krise

Auslösung bei unbehandelter oder ungenügend kontrollierter Hyperthyreose nach chirurg. Eingriff, Radiojodtherapie, schwerer Begleiterkrankung (Infekt, Myokardinfarkt etc.): siehe Kapitel H.

2.7. Endokrine Orbitopathie (EOP) bei M. Basedow

Klinisch nachweisbare EOP bei ca. 40% der Patienten mit M.Basedow; schwerere Formen bei 5-10%. Bei klinischem Nachweis einer EOP ist eine ophthalmologische Abklärung obligat. Typisch sind **Exophthalmus** und Infiltration des Bindegewebes mit periorbitalen **Oedemen, Konjunktivitis** und Chemose. Augenmuskellähmungen (**Doppelbilder!**) und Kornealbefall sind Zeichen der schweren EOP, die durch Schädigung des N. opticus an der Orbitaspitze zum Visus-Verlust und zur Erblindung (innerhalb kurzer Zeit) führen kann ⇒ endokrinologisch-ophthalmologische Notfallsituation! Konsilien mit erfahrenen **Ophthalmologen** und Endokrinologen anfordern.

2.8. Therapie

Allgemeines: Thyreostatische Therapie, Radiojod oder Strumektomie, je nach Alter, Struma- Grösse und ev. Rezidiv. Symptomatische Therapie mit Beta-Blocker. Endokrinologisches Konsilium zur Ermittlung des Therapieplanes.

a) M.Basedow:

Thyreostatika (NeoMercazole) als Therapie der Wahl, v.a. bei Pat. < 40 J. Therapie-Dauer 18 Monate (oder länger); Remission in 50-60%. - **NW:** Gefürchtete Agranulozytose (0,5%), bei früher Diagnose immer reversibel. Allergische Reaktionen der Haut (ca. 5%), verschiedene seltenere Komplikationen: z.B. Hepatopathien, cholestatischer Ikterus, Arthritis, aplastische Anämie, Thrombozytopenie.

Operation: Bei grosser Struma und Rezidiv nach Thyreostatika. Operation bei euthyreoter Funktionslage, praeop. Plummerung (Lugol); erfahrener Schilddrüsenchirurg! Bei mangelnder Erfahrung Komplikationsrate sehr viel höher.

Radiojod: Spez. bei Pat. > 40 J: Kontraindikation bei EOP (Gefahr der Exazerbation), Kinderwunsch. Höheres Hypothyreoserisiko, v.a. kumulativ nach Jahren, ca. 30-60%, je nach applizierter Dosis und begleitender Autoimmunthyreoiditis).

Späthyreosen: Bei **allen Formen der Therapie** (Op., RJ und Thyreostatika) besteht als Folge der Autoimmunthyreoiditis ein kumulatives Späthyreose-Risiko (langzeitige Nachkontrolle obligat).

b) Toxisches Adenom, toxische Knotenstruma:

Im Gegensatz zum M.Basedow keine spontane Remission; Thyreostatika haben nur passageren Effekt (symptomatische Therapie bis zur definitiven Sanierung).

Operation: Indiziert bei jungen Pat., bei grosser Struma (mechanisch, kosmetisch; Radiojod-Dosis zu hoch) oder bei Malignitätsverdacht. Praeop. Thyreostatika bis zur Euthyrese.

Radiojod: Selektive Ausschaltung des toxischen Adenoms bzw. der toxischen Knotenstruma, geringe Hypothyreoserate. - Bei RJ-Therapie müssen Pat. aus Strahlenschutzgründen 3-6 Tage auf Bettenstation isoliert werden. Pat. müssen sich selbst versorgen können, keine Inkontinenz.

c) Lebensbedrohliche Hyperthyreose, thyreotoxische Krise:

siehe Kapitel H.

2.9 TSH-Suppressions-Syndrom

Definition: TSH Werte unter dem Normbereich, bei fT4 und T3 Werten innerhalb des Referenzbereichs

DD: - "subklinische Hyperthyreose" (va latente Autonomie) vs.

- TSH-Suppressions –Syndrom (z.B. Eltroxin-Therapie, „falsch“ tiefes TSH bei komittierenden Erkrankungen, Depression, Steroiden etc)

N.B. gemäss neueren Arbeiten hat die subklinische Hyperthyreose eine um bis zu 4x erhöhte Mortalität. Deshalb Ursache abklären und sanieren.

Cave: Jod-expositionsprophylaxe bei subklin. Hyperth. (Radiologie m. Kontrastmittel)!; sofern CT/Koro nötig:

Merkblatt Prophylaktische Massnahmen bei Applikation von Röntgenkontrastmittel bei Schilddrüsenerkrankungen

Problemstellung:

Die endemische Struma in Jodmangelgebieten ist eine Anpassungshyperplasie der Schilddrüse an den alimentären Jodmangel. Im Verlauf entwickeln sich neben regressiven

Veränderungen in der Schilddrüse autonome Areale, die nicht mehr dem zentralen Regelkreis Hypophyse-Hypothalamus unterliegen. Sie können sowohl disseminiert über die Schilddrüse verteilt sein, als auch in Form eines oder mehrerer autonomer Adenome auftreten.

Bei Jodapplikation, z.B. bei der Anwendung jodhaltiger Röntgenkontrastmittel, kann es zu manifesten Hyperthyreosen mit teilweise schwerem, therapierefraktärem Verlauf kommen. Das Risiko einer Hyperthyreose ist zum einen abhängig von der Menge und Aktivität an autonomem Schilddrüsengewebe, zum anderen von der Art, Höhe und Dauer der Jodexposition.

1. Kriterien zur Erkennung gefährdeter Patienten sind:

- anamnestisch bekannte Hyperthyreose
- bekannte Struma, v.a. bei Patienten über 50 Jahre
- (TSH-Bestimmung notfallmässig vor KM-Gabe, Resultat nach 30 Min erhältlich, Tel. 4241)
- Patienten mit einer Laborkonstellation eines basal erniedrigten TSH-Spiegels bei normalen oder erhöhten peripheren Schilddrüsenhormonwerten (keine L-T4-Therapie)

2. Prophylaktische Massnahmen bei Applikation von Röntgenkontrastmitteln bei gefährdeten Patienten (vermutete oder bekannte TSH-Suppression <0.3 mU/L):

- **Neomercazol® Tabletten** (Hemmung der Hormonsynthese in der Schilddrüse)
 - vor Jodapplikation: 20 mg Neomercazol (2-10 Stunden vor Jodappl.)
 - nach Jodapplikation: 1x20 mg/Tag Neomercazol über 7 Tage
- **Natriumperchlorat (Irenat® Tropfen)** zusätzlich bei manifester Hyperthyreose (medikamentöse Hemmung der Jodaufnahme in die Schilddrüse)
 - vor Jodapplikation: 1000 mg Irenat (50 Tropfen; 2-10 Stunden vor Jodappl.)
 - nach Jodapplikation: 3x500 mg/Tag (3x25 Tropfen) über 7 Tage

Überwachung nach erfolgter Jodexposition: SD-Werte n. 1, 3, 7, 14, 28 Tagen

Information des nachbehandelnden Arztes

Bei TSH-Suppressionssyndrom definitive Sanierung nach fachärztlicher Abklärung indiziert

2.10. Amiodaron-induzierte Hyperthyreose

Typ I: Jodgabe auf vorbest. latente Hyperthyreose (1 Tablette Cordarone à 200mg enthält 75mg Iod, was dem 500-fachen (!) des Jod-Tagesbedarfs entspricht (150ug/d)

DD: toxisches Adenom / multifokale Autonomie (Knoten?), M. Basedow (TRAK?)

Dg: Endokrinologisches Konsil, evtl. Sono / Szinti (>5% Radiojod-Uptake/24h)

Th: Neo-Mercazole (45-60mg/d), evtl. Irenat,

Typ II: Cordarone induzierte Thyreoiditis (vorher euthyreot)

Dg: z.T. IL-6↑≈500fmol/l (150-1100), CRP↑ (?), evtl. Szinti (Radioiod-uptake <2%), Sono-SD: Doppler -Vascularisation ↓

Th: Prednison (0.5mg/kg x1/52), evtl. CBZ (60-80mg/d), Irenat

Langzeitiger Follow-up nötig (in Absprache mit Endokrinologie), da Cordarone und damit die "Iodvergiftung" eine Halbwertszeit von über 6 Monaten hat!

3. HYPOTHYREOSE

3.1. Leitsymptome

1. Risikosituation	Schilddrüsenerkrankheiten (z.B. Struma, pos. SD AK) frühere SD-Behandlungen (z.B. Strumektomie, Hyperthyreose) Frauen > 40 J., bekannte Autoimmunerkrankheiten
2. Typische Symptome	z.B. Thermophilie, trockene Haut, Adynamie, Obstipation usw. (s.u.)

3.2. Weitere Symptome

- Allgemein:** Kälteempfindlichkeit, heisere Stimme, Menstruationsstörungen, Infertilität; Gewichtszunahme (meist nur wenige kg).
- Haut:** Kühle, rauhe, trockene Haut; Schwellung im Gesicht und an Händen;
- Kreislauf:** Bradykardie; verminderte Kontraktilität des Myokards; Perikarderguss mit low voltage im EKG.
- Intestinum:** Verminderte Peristaltik, Änderung der Stuhlgewohnheit, Obstipation.
- Muskeln:** Verlangsamte Reflexe (Blickdiagnose beim ASR!); Muskelschwäche, Wadenkrämpfe.
- ZNS:** Chron. Müdigkeit, Lethargie, Konzentrationsschwäche.
- Psyche:** Labilität, Depression, paranoide Psychose.
- Nierenfunktion:** ↓ Glomeruläre Filtrationsrate, ↓ Wasserausscheidung; Oedeme.
- Hämatologie:** Anämie (↓ Hb-Synthese: Fe-, Folsäure-, ev.B12-Mangel).
- Labor:** ↑ CK (wichtige DD!), LDH ↑, Myoglobin ↑; Cholesterin ↑, LDL-C ↑

Klinischer Hypothyreose-Score: Objektivierung der Hypothyreosesymptomatik mit einem Punktesystem (mit dem Index nach Billewicz oder nach Zulewski).

3.3. Labor-Screening

TSH und fT4	• fT4 ↓ und TSH ↑ : manifeste Hypothyreose
	• fT4 no und TSH ↑ : subklinische Hypothyreose
	• fT4 no und TSH no: Euthyreose

Manifeste prim. Hypothyreose: Kombination von tiefem fT4 und erhöhtem TSH ist diagnostisch. - T3-Spiegel sind variabel (können oft normal sein). T3 Ausdruck des Schweregrades der Hypothyreose (klinisch und metabolisch); erst bei schwerer Hypothyreose T3 ↓.

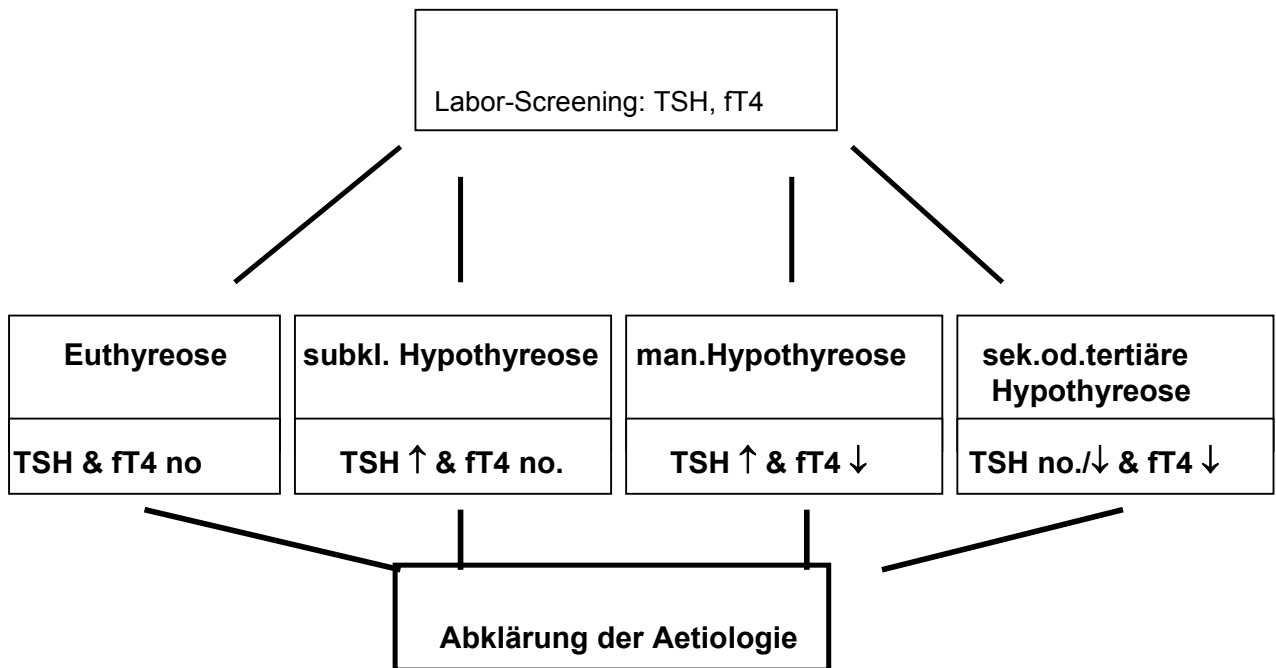
Subklinische Hypothyreose (primär): TSH normal oder erhöht, fT4 normal. TRH-Test mit überschüssiger Antwort. - Verschiedene Schweregrade je nach Höhe der TSH-Werte mit unterschiedlicher Therapiebedürftigkeit (Grad I, II, III: TSH < 6 / TSH 6-10 / TSH > 10 mE/l, in allen Fällen der subkl. Hypothyreosen normale fT4-Werte).

Manifeste sek. Hypothyreose: fT4 tief; TSH nicht erhöht (normal oder ↓); TRH-Test kann die Unterscheidung zwischen sekundärer (hypophysärer) und tertiärer (hypothalami-

schen) Hypothyreose erlauben. Abklärung der Hypophysenfunktion; Neuroradiologie (vgl. Hypophyse).

Low-T3- und Low-T4-Syndrom: Isolierte oder kombinierte Erniedrigungen von T3- und/oder T4 werden als Low-T3- und Low-T4-Syndrom bezeichnet. Die Erniedrigung der T3- und seltener der T4-Konzentration im Serum ist ein physiologischer Schutzmechanismus. Bei schwerkranken Patienten kommt es durch eine verminderte Konversion von T4 und T3 zu einem Absinken der T3- und parallel dazu zu einem Anstieg der rT3 (reverse T3)-Konzentration (Hemmung der Dejodinasen). Die Absenkung von T3 bzw. T4 korreliert mit dem Schweregrad der extrathyroidalen Krankheit. Die Behandlung der extrathyroidalbedingten Erniedrigung der T4- oder T3-Konzentration erfolgt durch die Therapie der Grundkrankheit. Eine Hormonsubstitution beim Low-T3/T4-Syndrom ist daher unphysiologisch und nicht angezeigt.

Schema zur Diagnostik der Hypothyreose:



3.4 Abklärung der Aetiologie

1. **Sorgfältige Anamnese** (vgl. Tabelle der Aetiologie / Differentialdiagnose)
2. **Schilddrüsen-Antikörper:** TPO-AK/MAK und TAK typisch für Autoimmunthyreoiditis
3. **Bei Autoimmunhypothyreose:** Suche nach andern endokrinen Autoimmunkrankheiten: Nebennieren-AK, ev. Synacthen-Kurztest (Addison !), Parietalzell-AK, GAD-2-AK
4. **Bei sek. Hypothyreose:** Hypothalamus, Hypophysenabklärung (DD: Tumor).

Aetiologie der Hypothyreose (Differentialdiagnose)	
A) Primäre Hypothyreose 1. Autoimmunthyreoiditis - atrophische Form (ohne Struma) - hypertrophe Form (Hashimoto, mit Struma) 2. St.n. Radiojod-Therapie 3. St.n. Strumektomie 4. Späthypothyreose bei M. Basedow nach thyreostat. Therapie	5. Medikamentöse Ursachen: z.B. Lithium, Amiodarone, Thyreostatika, Interferon, Interleukin 6. Exzessive Jodaufnahme (z.B. Röntgenkontrastmittel) 7. Malabsorptionssyndrom bei T4-Therapie 8. Subakute Thyreoiditis (meist passager) 9. Enzymdefekte der Hormonsynthese 10. Schwerer Jodmangel (endemisch)
B) Sekundäre/Tertiäre Hypothyreose a) Sek. (= hypophysäre) Hypothyreose = Hypopituitarismus: - Hypophysentumor - Hypophysenoperation - externe Bestrahlung	b) Tertiäres (hypoth.) Hypothyreose: = hypothalamische Dysfunktion: - Mangel an Releasinghormon TRH - Kraniopharyngeom, idiopathisch - Läsion im Hypophysenstiel - externe Bestrahlung
C) Hormonresistenz; Rezeptordefekte a) Periphere Resistenz auf T4 / T3 (selten)	b) Resistenz der Schilddrüse auf TSH (selten)

3.5. Therapie

Levothyroxin (L-T4, Euthyrox®) als Mittel der Wahl, 30 Min. vor dem Frühstück in Einzeldosis (bis zu 40% bessere Resorption beim nüchternen Patienten!). Beginn mit 0,025 mg/d (bis 0,50 mg/d) und Steigerung in langsamen Stufen von 2-4 Wochen. Spätere Ermittlung der Erhaltungsdosis anhand der TSH-Werte: 50 - 200 µg (sehr individuell!) **Vorsicht bei älteren Patienten und Kardiopathie.**

L-Thyroxin-Therapie bei Hypothyreose

Indikation	Anfangsdosis	Erhaltungsdosis
• junges Alter	Beginn 50 µg	ED 50 - 200 µg / d
• ältere Patienten und schwere Hypothyreosen	Beginn 25 µg	ED 50 - 150 µg / d
• parenteral	gleiche Anfangsdosis	ED 75% der Dosis

Tabletten mit 25 µg-Dosierungsschritten (Euthyrox®)

Cave: Zuerst Substitution einer ev. NNR-Insuffizienz; Gefahr der akuten NNR-Krise als Folge der T4-Therapie !

Parenterale Applikation: ev. Gabe von T4 (zermahlen) über Magensonde in normaler Dosierung; ev. parenteral mit **intravenösem L-Thyroxin-Präparat:** 75-80% der üblichen Dosis i.v.; Bestellung von i.v. L-Thyroxin über Spitalapotheke.

Laborkontrollen, Monitoring: TSH und fT4 bei primärer Hypothyreose (Ziel: Werte im Normbereich). Zusätzlich T3 bei Frage nach Ueberdosierung zur Erfassung einer iatrogenen Hyperthyreose. - Stufenweise Dosisanpassung des L-T4 anhand des Serum-TSH (sehr guter, aber träger Parameter; längere Latenz bis zur Normalisierung! - **Blutentnahmen jeweils vor der tägl. Tabletteneinnahme** (falsch hohe fT4-Werte durch T4-Einnahme!). Bei sek. Hypothyreose nur Bestimmung von fT4, ev. ergänzt durch fT4-Index und T3.

4. STRUMA

4.1 Definition

- Vergrößerung der gesamten Schilddrüse oder von Teilen dieses Organs. Der Befund einer Struma entspricht einem **Symptom** und bedarf der weiteren diagnostischen Klärung; sie kann mit Euthyreose, Hypo- oder Hyperthyreose einhergehen

WHO-Einteilung (a=adenomatös, d=diffus)

- Grad 0: Keine Struma
- Grad I: Bei normaler Kopfhaltung tastbare, aber nicht sichtbare Struma, oder kleiner Strumaknoten bei sonst normal grosser Schilddrüse
- Grad II: Bei normaler Kopfhaltung sichtbare Struma
- Grad III: Sehr grosse, aus Entfernung sichtbare Struma

4.2 Epidemiologie

- Prävalenz von Strumen (diffus oder adenomatös) abhängig von der untersuchten Population (Jodmangelgebiet, Alter): 5-20% der Bevölkerung, Frauen>Männer (5:1)
- Prävalenz von Schilddrüsenknoten abhängig von der untersuchten Population und der Untersuchungstechnik: Autoptisch: 30-60% (40% davon >2cm), Sonographisch: 16-67% (50% solitär, 50% multipel), Palpation: 5-20% (meist >1cm)

- Prävalenz Malignität: In solitär palpablem SD-Knoten (>1cm): ca 10%. Knoten in multinodöser Struma: 5-10%

4.3 Ursachen

- Endemische Struma (Jodmangelgebiet, Zufuhr <150 µg/d; familiäre Prädisposition)
- Schilddrüsenadenom
- Schilddrüsenkarzinom (papillär>follikulär>medullär>anaplastisch)
- M. Basedow, Unifokale oder multifokale Autonomie (Hyperthyreose)
- Hashimoto-Thyroiditis (Hypothyreose)
- Blutung in Zyste
- Subakute Thyreoiditis de Quervain
- Strumigene Noxen (Lithium, Amiodarone, Nahrungsmittel (Kohl, Maniok, Soja))

4.4 Diagnostik

a. Anamnese

- FA, SD-Vorerkrankungen, Halsbestrahlung in Kindheit, Herkunft (Jodmangelgebiet)
- Meist asymptomatisch. Lokalsymptomatik (Dyspnoe, Heiserkeit, Oppressions-symptomatik), Schmerzen, Hyper- bzw. Hypothyreoseanamnese
- Risikofaktoren für Malignität: FA für SD-Ca, Alter <20 bzw. >60 J., Männliches Geschlecht, Halsbestrahlung, Konsistenz (derb, induriert, fixiert), Knotendurchmesser >4cm, Wachstumstendenz (Wochen-Monate), Kompressions-symptomatik, LK-Vergrößerungen cervical

b. Klinik

- Inspektion von vorne,
- Palpation von dorsal mit einem Glas Wasser und beiden Händen beim sitzenden (nicht liegenden) Patienten. Beurteilung von Konsistenz, Knoten, Hautverschieblichkeit, LK-Schwellung, Schmerzhaftigkeit, substernale Anteile, pathologisch vergrößerte Lymphknoten ⇒ WHO-Klassifikation
- Stridor, Dysthyreosezeichen, Rekurrensparese, Horner-Syndrom, Obere Einflusstauung

c. Labordiagnostik

- TSH (ev. freies T4, T3)
- SD-Autoantikörper: TPO (Peroxidase)-AK bei V.a. Hashimoto, TSH-Rezeptor-AK bei V.a. M. Basedow

d. Bildgebende Untersuchungen (je nach Klinik)

- Sonographie (SD-Volumen, Knotenzahl und -grösse, Echogenität, LK)
- CT-Thorax (bei retrosternaler Struma; cave Kontrastmittel bei Autonomie)
- Ev. Spirometrie, Tracheazielaufnahmen

e. Feinnadelpunktion (FNP)

- Indikation: a) Isolierter, palpabler SD-Knoten >1cm
b) Dominanter, grössenprogr. Knoten in multinodöser Struma >1.5cm
- Sensitivität: 83%, Spezifität: 92%, Falsch-negativ 5%
- Cytologieresultat:
65% benigne, 5% maligne, 15% V.a. Malignität, 15% nicht-diagnostisch

f. Szintigraphie (keine Routineuntersuchung)

- Indikation: Hyperthyreoseabklärung, Weiterabklärung verdächtige Cytologie

4.5 Therapie

Follow-up, Ultraschallkontrolle n. 1 Jahr

- Indikation: kleine, grössenstationäre Struma (Grad I), Strumaknoten <1-1.5 cm

Suppressive Schilddrüsenhormontherapie (L-T4)

- Responderrate rund 50% mit Volumenreduktion von ca. 20-30%
- Indikation: Kleine euthyreote Struma (Grad I-II) ohne Kompressionssymptomatik; Rezidivstruma
- Risiken: Kardiale Komplikationen (Vorhofflimmern), postmenopausale Osteoporose

Operation

- Bilaterale subtotale Thyreoidektomie
(Indikation: Grad II-III; Kompressionssymptomatik; Größenprogredienz; Kosmetik)
- Hemithyreoidektomie (Indikation: Zytologisch Malignomverdacht; Knoten >4cm)
- Totale Thyreoidektomie (Indikation: Zytologisch Malignomnachweis)
- Risiken: Rekurrensparese (1-2%), Hypoparathyreoidismus (0.5-5%), Hypothyreose (bei Restvolumen <4-6 ml), Nachblutungen (2-5%), Rezidivstruma (10%)
- Postoperativ keine routinemässige T4-Suppression. T4-Substitution bei postop. Hypothyreose

Radiojodtherapie (¹³¹J; Volumenreduktion ca. 40-60% unabhängig ob Struma diffusa oder nodosa)

- Indikation: Hyperthyreose bei Autonomie (tox. Adenom, toxische Knotenstruma); Alter >40J.; erfolglose medikamentöse Therapie; erhöhtes Operationsrisiko
- Risiken: Hypothyreose (20-50% in 5 J., ca. 60% n 10 J.), Rezidivstruma (10%), Sialadenitis (häufig, passager), Strahlenthyreoiditis (5-10%), Induktion Autoimmunhyperthyreose (5%)

5. SCHILDDRÜSENKARZINOM

5.1. Klassifikation

Histologische Einteilung:	Häufigkeit	Metastasierung	Malignitätsgrad
Papilläres Karzinom	ca. 65%	v.a. lymphogen	+
Follikuläres Karzinom	ca. 20%	v.a. hämatogen	+ / ++
Medulläres Schilddrüsenkarzinom	ca. 5%	lymphogen/hämatogen	++ / +++
Undifferenziertes, anaplastisches Karzinom	ca.5-10%	hämatogen/lymphogen	++++

5.2. Pathogenese / Epidemiologie

N.B.: Autoptisch bis zu 5-10% Diagnose eines okkultes SD-Ca vs. klinisch manifeste Prävalenz von <0.1% d. Bevölkerung! ⇒ **Die Kunst ist jene SD-Ca zu finden, die biologisch maligne sind!**

Risikofaktoren für SD-Ca: **Ionisierende Strahlen** (Chernobyl, perkutane Strahlentherapie in Kindheit, z.B. bei Lymphom, chron. Tonsillitis).

Familiäres Vorkommen der medullären SD-Karzinome infolge vererbter Punktmutation im RET-Protoonkogen auf Chromosom 10 (multiple endokrine Neoplasie MEN Typ 2)

Geschlecht 3:1 (Frauen: Männer) (medulläre SD-Ca ohne Geschlechtspräferenz)

Alter: schlechtere Prognose über 40J u. <15J.

Grösse: >1.5cm und v.a. >4cm mit schlechterer Prognose und Metastasierung

Histologie: unterschiedliche Prognose je nach Subtyp und Differenzierungsgrad (su.)

5.3. Klinische Symptomatik

- **schmerzloser Schilddrüsenknoten**
- meist isolierter, solitärer Knoten oder dominanter Knoten in multinodöser Struma
- rasches Knoten**wachstum** (neuer oder bestehender Knoten)
- evtl. derber Tastbefund, nicht schluckverschieblich (meist erst bei invasivem CA)
- **Lymphknotenvergrößerungen** cervical (v.a. beim papillärem SD-CA)
- **Kompressionssymptomatik:** Heiserkeit, Horner-Syndrom, Dysphagie (erst bei fortgeschrittenem Tumorstadium)

5.4. Diagnostik

- Anamnese und Lokalbefund
- Sonographie (Knotenzahl ?, max. Knotendurchmesser ?, Lymphknotenstationen?)
- Zytologische Diagnostik mittels Feinnadelpunktion (FNP)
- ev. J¹²³-Szintigraphie (kalte Knoten?)

5.5. Therapie (interdisziplinär)

5.5.1. Differenzierte (pap/foll) SD-Ca

a) Totale Thyreoidektomie inkl. zentrale Lymphadenektomie

Eine Ausnahme stellt das solitäre Mikrokarzinom mit einem Durchmesser von < 10 mm dar. Bei diesem Befund kann eine Resektion des befallenen Lappens als ausreichend angesehen werden (Hemithyreoidektomie). In besonders günstigen Fällen, mit guten prognostischen Kriterien (guter Differenzierungsgrad, im Gesunden exzidiert, bei jungen Patienten) können papilläre SD-Karzinome mit einem \varnothing von < 2,0 cm (in Ausnahmefällen bis max. 3,0 cm) ebenfalls durch Hemithyreoidektomie behandelt werden, wenn eine gute Langzeitkontrolle garantiert werden kann.

b) Radiojodtherapie

Zur Ablation von verbliebenem Restgewebe unter maximaler endogener TSH-Stimulation (TSH>30 mU/l) durchgeführt. Meist durch eine zweite (ev. dritte) Radiojodtherapie ergänzt. Onkozytäre SD-Ca, eine Sonderform des follikulären SD-Ca nehmen nur sehr schlecht Radiojod auf und haben deshalb eine schlechtere Prognose.

c) Lebenslange Schilddrüsenhormonbehandlung.

In der Regel wird nicht substitutiv behandelt, sondern eine TSH-Suppression (subklinische Hyperthyreose) angestrebt, je nach Risikosituation. Der Hormonbedarf zur TSH-Suppression ist individuell sehr unterschiedlich.

5.5.2. Medulläre SD-Karzinome

Es muss eine möglichst vollständige totale Thyreoidektomie durchgeführt werden. Da medulläre SD-Karzinome nicht jodspeichernd sind, ist eine Radiojodbehandlung nicht möglich und die chirurgische Therapie ist die einzig wirksame Behandlung. Die lebenslange Schilddrüsenhormontherapie wird substitutiv eingestellt, da das medulläre SD-Karzinom

keine TSH-Rezeptoren besitzt. Follow-up: Calcitonin, Pentagastrintest, Evtl. Abklärung auf MEN-2-Syndrom (Genomanalyse, Katecholamine im Urin, Serumkalzium).

5.6 Follow-up

Ganzkörperszintigraphie bei differenziertem Karzinom im Rahmen der Tumornachsorge, erst nach der totalen Thyreoidektomie. - **Thyreoglobulin** (sehr guter Tumormarker für das diff. SD-Karzinom nach totaler SD-Ausschaltung; unbrauchbarer Marker praeoperativ!).

5.7 Prognose

Abhängig vom histologischem Typ, Differenzierungsgrad, Tumorgröße, der Ausdehnung (Resektion im Gesunden?, Metastasierung?) und dem **Alter** des Patienten. Klassische TNM-Klassifikation unbefriedigend. Differenzierte Ca bei früher Diagnose sehr gut, in fortgeschrittenen Stadien wesentlich schlechter. Meist rasch letale Verläufe bei anaplastischen, bzw. entdifferenzierten Karzinomen.

10 Jahres-Überlebenszeiten	(Rezidive oder Metastasen können auch nach 15 - 20 Jahren auftreten)
• Papilläres Karzinom	85 - 90 %
• Follikuläres Karzinom	60 - 70 %
• Onkozytäre Variante des follik. Karzinoms	50 - 60 %
• Medulläres Karzinom	50 - 70 % (sporadische Form) 100 % bei prophylaktischer Op (MEN-Pat.)
• Anaplastisches Karzinom	0 - 9 %

D) NEBENNIERENRINDE

1. ALLGEMEINES

1.1 Uebersicht über NN-Funktionsstörungen:

Hormon	Ueberfunktionen	Unterfunktionen
Cortisol	Cushing-Syndrom	M. Addison
Aldosteron/DOC	Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)	Hypoaldosteronismus (isoliert) / M. Addison
Androgene (DHEA)	Virilisierungssyndrom/AGS	Androgenmangel bei der Frau
Adrenalin, Noradrenalin	Phäochromozytom	(wird durch Sym- pathicus kompensiert)

1.2 Pharmakologie der Steroide

Substanz	Handelsname z.B.	Biol. T _{1/2} [Plasma T _{1/2}]	Glukokort. Potenz	Mineralokort. Potenz	Cushing Dosis (mg)
Hydrocortison ≈ Cortisol	Hydrocortone Solu-Cortef	8-12h [2-4h]	1	1	20-30
Prednison ≈ Prednisolon	Prednison Solu-Dacortin	12-36h [4-6h]	4	0.6	5-7.5
Methylprednisolon ≈ Triamcinolon	Solu-Medrol	12-36h [2-4h]	5		4-6
Dexamethason	Fortecortin Milicorten	36-72h [3-5h] (Keine Kreuzreaktion mit Cortisolassay)	30		0.5-1
Betamethason	Celestone Betnesol	36-72h [5-8h]	35		0.5-0.7
Fludrocortison Aldosteron	Florinef	18-36h [3-4h]	10	125 700	

1.3. Hypertonieabklärung aus endokrinologischer Sicht

Wann an sek. Hypertonie denken und wie stufenweise abklären?:

a) Allgemein ("before you start...")

- Verifikation der Hypertonie (24h-BD Messung, ambul. Selbstmessungen)
- plötzl. Beginn; <20j, BD>180/110mmHg, BD↑ unter Th,
- fehlender nächtl. BD-Abfall im 24h-Blutdruck
- Therapieresistenz
(i.e. BD>140/90 trotz mehrwöchige Dreierkomb (inkl. Diuretikum)
- Endorganschäden: Linksherzhypertrophie (EKG (wenig sensitiv);
evtl. Echo), Atherosklerose, Retinopathie, Nephropathie

b) Neurogen ("Stress", Hirndruck)

c) Metabol. Syndrom?

Schlaf-Apnoe Sy (Schnarchen, Tagesmüdigkeit, Atempause, Kopfsz)

d) Niere?: Abd. Strömungsgeräusch, Krea↑ (n. ACE-Hemmung)? □ >70%ige NAS
(⇒Duplex-Sono)

liegendes aPR↑ (Captopril-Test: Renin↑↑↑ (cf p 3) Urinsediment?, seitengetrentes Nierenzinti?)

e) Medikamente?: NSAID, HRT, Steroide, Cyclosporin, Antidepressiva (trizykl., MAO-Hemmer), Anabolika, Alkohol, Kokain . . .

f) Vasculär (AI (Auskult.), Coarctatio?: "Radial-Femoral Pulse Delay" bzw. BD re>li Arm od. BD re Arm>Bein ⇒ Angiographie

g) Sonstiges: "SS" (EPH-Gestose, bzw. Kontrazeptiva)?: letzte Periode (LMP)?, evtl. □- HCG i.U. (= "SS-Test"), Polyglobulie, Porphyr.

Nachdem die obigen Ursachen ausgeschlossen, kommt das Dessert!

h) Endokrine Ursachen

Hyperaldosteronismus (1-5%, S-K<4mmol/l?cave: Diuretika) ⇒ K, Na, Aldo

Cushing Sy ⇒ Klinik? ⇒ FUC

Phäochromocytom (ca. 0.5%) ⇒ Klinische Trias? ⇒ A, NA im Urin

Alle adrenalen Ursachen der Hypertonie werden am Besten im angesäuerten 24h-Urin abgeklärt (Aldosteron und Kalium, Cortisol, Kachtecholamine)

Seltenere Endokrine Ursachen:

- Dysthyreose (Hypo → BDdia↑; Hyper → BDsyst↑) ⇒ TSH?

- pHpt (cf p16) ⇒ Ca?

- Akromegalie (Klinik?) ⇒ IgF1

**1.4. INZIDENTALOM der Nebenniere
(incidentally discovered adrenal mass)**

Entdeckung: zufällig entdeckte NN-Tumoren durch Ultraschall, CT oder MRI bei primär asymptomatischen Patienten (2-5% der Bevölkerung!).

Klinik: gezielte Anamnese auf Tumorleiden mit Metastasen, TBC, Antikoagulation, hormonale Ueberfunktionen: Cushing? Androgene? Oestrogene? Phaeochromocytom? Mineralokorticoidexzess? Verdacht auf abnorme Steroidproduktion?

Laborscreening:

- Kalium und Aldosteron (24h-Urin)
- freies Cortisol, Kreatinin (24h-Urin)
- Adrenalin, Noradrenalin (24h-Urin)
- DHEA-S, Kalium (Serum)

Abklärung: je nach Befund ist eine zusätzliche CT-Untersuchung (Bestimmung der Hounsfield-Einheiten zur weiteren Abklärung der Dignität zu empfehlen. Zur Verlaufskontrolle Beschaffung älterer Röntgenbilder essentiell

Procedere: Bei Tumoren über 6 cm besteht ein höheres Karzinomrisiko, deshalb Operation.

Bei Inzidentalomen < 3 cm ist das Malignomrisiko klein (konservatives Verhalten, Nachkontrolle mit Ultraschall.

Bei **Inzidentalomen von 3-6 cm** konservatives Verhalten oder Operation, je nach Klinik, Labor, Alter und Operationsrisiko.

2. CUSHING-SYNDROM

2.1. Leitsymptome: *Fotoverlauf! Blickdiagnose!!*

- **Adipositas** (90%) mit typischer Verteilung:
 - Vollmondgesicht (**Moonface mit Rötung**), Büffelnacken
 - **Stammesfettsucht** (zentripetale Fettverteilung), verstrichen Fossa supraclavicularis
 - **Atrophische Extremitäten** (Fett ↓, Muskel ↓)
- Bei Frauen Zeichen der **Virilisierung** (80%)
 - Oligo- und Amenorrhoe, Hirsutismus, Akne
- **Metabolisches Syndrom** (70%)
 - Diabetes mellitus Typ 2, pathologischer oGTT, Hypertonie, Dyslipidämie
- **Hautveränderungen**
 - Typische Striae (nur in ca. 50 %) breit, rötlich - livide verfärbt (nicht weiss), Praedilektionsstellen (unteres Abdomen, Oberschenkel, Mammae, Axilla)
 - Akne
 - Suffusionen, Haematombildungen, Haut- und Wundinfekte, allg. Infektanfälligkeit
- **Allg. Schwäche** (Myopathie!)
- **Knochenveränderungen**
 - Lumbalgien, Osteoporose, Gelenk- und Knochenschmerzen.
- **Psychische Veränderungen**: Steroidpsychose

Die **Mortalität** des Hyperkortizismus beim unbehandelten Cushing-Syndrom beträgt 50% in 5 Jahren (N.B. auch bei **iatrogenem Cushing** infolge Steroidtherapie!)

2.2. Initiale Labordiagnostik

N.B. erst **nach** klinischer Untersuchung & konkretem Verdacht ⇒ **stufenweise Abklärung**

- a) Screeningtest: **freies Cortisol im 24h-Urin**: (24h-FUC; Norm < 250 nmol/l/24h) mit Krea-Messung zur Objektivierung der Sammeldauer)
- b) Cortisol-Suppression mit 1mg Dexamethason (**1 mg "low" DST**): Normwert < 70 nmol/l
1 mg Millicorten um 24 h (ev. 23 h); Plasmacortisol am folgenden Morgen 07.30 h

Anmerkung:

Mit diesen zwei, sehr einfachen Screeningtesten lässt sich ein Cushing-Sy. in den meisten Fällen ausschliessen oder nachweisen. Zum Beweis der definitiven Diagnose und zur weiteren Abklärung sind dann Spezialuntersuchungen notwendig (s.u.).

2.3. Beweis der Diagnose, Aetiologie & weitere Abklärungen:

Die Abklärung kann z.T. sehr schwierig sein. Endokrinologisches Konsilium zwecks rationaler Abklärung! Gewisse Medikamente (z.B Antiepileptika, Rifampicin) können die Diagnostik erschweren, durch Beeinflussung der Metabolisierung des Dexamethasons

a) **Ausschluss eines Pseudo-Cushings**

Chronische Stresszustände (v.a. **Depression, Adipositas, Alkohol, Anorexie**) führen zu einer funktionellen Cortisolüberproduktion. Die verschiedenen Formen des Pseudo-Cushing können ein wahres Cushing-Syndrom sowohl klinisch als auch biochemisch vor-

täuschen. Wegen der grossen therapeutischen Konsequenzen (Operationen der Nebennieren oder der Hypophyse) ist eine präzise Diagnostik essentiell! Der Alkohol-Cushing ist reversibel nach Alkoholkarenz

- **Dexamethason-CRH-Test:** 0.5mg Dex 6hx2d (8x), Start 12h, Ende 06h ⇒
08h 1ug/kg CRH iv ⇒ACTH&Cortisol n. 15'
- DD: Pseudo/no: Cortisol no<38nmol/l, ACTH<2.2pmol/l;
M. Cushing: Cortisol(↓)>38nmol/l &ACTH↑↑; ektop: Cortisol&ACTH↑
- **Cortisol-Tagesprofil:** VP 8h,16h (50% v.8h), 23h (<138 nmol/l)

b) Abklärung der Aetiologie und ACTH-Abhängigkeit

- **P-ACTH 8Uhr auf Eis!**,
<5ng/l⇒adr.; 5-10⇒CRF-Test; >10⇒zentral od ektop (typ >80) ⇒ 8mg DST
- **CRF-Test** (1ug/kg CRF iv, VP nach 0, 10 und 15')
- DD: M. Cushing: P-ACTH >50%↑; S-Cortisol >20%↑, bei Grenzwert⇒8mg DST
- evtl. **8 mg "high" DST:**

⇒ **Aetiologie** (in absteigender Häufigkeit):

- **Exogen** (Steroidtherapie, Pseudo-Cushing)
- **ACTH-abhängig** (M.Cushing > Ektope (paraneoplastische) CRF/ACTH Bildung)
- **ACTH-unabhängig** (NN-Adenom >> NN-Carcinom)

2.4. Bildgebung / Lokalisation

Erst bei klinisch und laborchemisch gesicherter Diagnose eines Cushing-Syndroms

Computertomographie/MRI (evtl. Sono) der Nebennieren (**adrenaler Cu**) oder **MRI** der Hypophyse (hypophysärer Cushing = "**Morbus**" **Cushing**). Cave: ACTH-produzierende Adenome sind z.T sehr klein ⇒ MRI "falsch negativ".

Deshalb bei bei laborchemisch gesichertem M. Cushing (zentral, hypophysär) **selektive Hypophysenkatheterisierung** mit CRF-Stimulation (Endokrinologie/Neuroradiologie) zur praeop. Adenomlokalisierung.

Bei **Vd. a. ektopes Cushing Syndrom** (DD: Karzinoid; Lu-Ca, andere Ca)

- Th-Rx?, - CT-Th & Abdomen & Hals

2.5 Therapie

a) Medikamentös (Vorbereitung vor Op oder palliativ)

- Metopiron 250-750mg 250-750mg tid bis 4Wo vor Op
kombiniert mit Milicorten Tbl. 1mg 1-0-0 (Stressprophylaxe)
- evtl. Nizoral (Ketokonazol) 600-1200mg/d, (NW: Androgen↑ (Akne, Hirsutism) u.a.

b) M. Cushing: **Transphenoid. Resektion** (Remission ca 80%)

- **T+1: S-Cortisol 08h**⇒ <100nmol/l Hinweis für Heilung
- **postop 1mg Milicorten** 1-0-0 (Erhaltungstherapie, **Stressprophylaxe**);
- **Follow-up & Ausschluss von Rezidiv**⇒24h-FUC 3-6mtl. unter 1mg Milicorten po

c) Adrenaler Cushing: Adenomektomie; postop Milicorten & Stressprophylaxe s.o.

d) Palliativ (z.B. inoperabler ektope Cushing)

- evtl. bilat. Adrenalektomie (25% Nelson-Sy (dunkle Haut, Pit.adenom); ⇒ postop Hydrocortison 15-30mg/d inkl. Stressprophylaxe +50-100ug Florinef/d + evtl. DHEA

- Medi (s.o.); Titration gem 24h-FUC = oberer Normbereich
- Radiatio: ca 50% Remissio nach 6-60Mon, NW: Hypopituitarismus)

3. NEBENNIERENINSUFFIZIENZ (M. Addison)

3.1. Leitsymptome: DRAN DENKEN!

- z.B. bei/nach Steroidtherapie, anderen Autoimmunkrankheiten (SD, Dm)
- N.B.: Symptome *Können fehlen bzw. erst bei Stress manifest werden!* (Camäleon)

- **Asthenie** (100%, physisch, psychisch), **Stressintoleranz** (NNR-Krise!)
- **Pathologische Pigmentierung** (90%, typisch bei chron. Verlauf) (s.u.)
Sonnenexponierte Haut (Pat. "Sonnengebräunt" obwohl schwer krank!), Areolen, Handlinien, Druckstellen (z.B. Gürtel, Gelenke etc.), Narben (nur neue!), Schleimhäute (Wangen, Zahnfleisch, Genitale)
- Hypotonie bzw. **orthostatische Kollapsneigung** in 80%
- **Gastrointestinale Symptome** in 60%
Anorexie und Gewichtsverlust (fast obligat, ca. 100 %); mit Salz- und Wasserverlust; Nausea, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhoe (Gastroenterologen!)
- **Kombiniertes Autoimmunsyndrom*** (ca. 70% von Autoimmunen M. Addison). gehäuft assoziiert mit Hypothyreose (Hashimoto), M. Basedow, Diabetes mellitus Typ 1, Perniziösa, Vitiligo, Autoimmun-Ovarialinsuffizienz (anamn. vorzeitige Menopause) oder Hypogonadismus beim Mann, Hypoparathyreoidismus. Verlust der Axillar- und Pubesbehaarung (spez. bei der Frau; Status!); Vitiligo (ca. 10 %),.
- **Verdächtige Laborbefunde:** Hyponatriämie, Hyperkaliämie (bzw. S-Na/S-K <30), Glc↓, HCO₃↓; Hst↑, Ca↑, Leucopenie m. Lymphozytose u. Eosinophilie >3%);

3.2. Initiale Labordiagnostik

- **Serum-Cortisol** (od. im Stress Cortisol)
 - morgens 07.00 h - 08.00 h: <100nmol/l ⇒ diagnostisch
 - bei "Stress" wenn >550nmol/l ⇒ Ausschluss eines M. Addison
 - dazwischen unsicherer Bereich ⇒ Synacthen-Test
- **Synacthen-Test** Normwert: Cortisol stimuliert n. 30' > 550 nmol/l
 - a) low dose mit 1ug ACTH iv: va bei Vd. a. sek. NNR-Insuff u. chron. Steroidth.
cave: kann in Akutphase (<2Wochen) noch falsch negativ ausfallen
 - b) normal dose (250ug i.v.): bei Vd. a. prim. NNR-Insuff.
 - c) high dose Depottest (1000ug i.m. an 1 oder 3 Tagen): Normwerte Cortisol n. 8h / 72h >1000nmol/l ; bei diagnostisch unklaren Fällen und Ausschluss von prim. NNR-Insuffizienz (aber nicht eine sekundäre, für die der Cortisolanstieg typisch ist)

3.3. Beweis der Diagnose, Aetiologie & weitere Abklärungen:

1. **P-ACTH:** Bei primärer NNR-Insuffizienz erhöht; bei sek. NNR-Insuffizienz erniedrigt oder tiefnormal. Bei M. Addison ist das ACTH meist stark erhöht (> 400 ng/l; Norm < 60 ng/l). Optimale Entnahmebedingungen, Kühlzentrifuge (Endokrinologie).
2. **Metopiron Test:** bei V.a sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz. 2g Metopiron um 24h. Messung von ACTH und Compound-S um 7:30h. Nach Test 50mg Hydrocortone per os zur Verhinderung der akuten NNR-Krise. Anstieg ACTH > 150 ng/l und Compound-S >200 gefordert zum Ausschluss der sek. Nebennierenrindeninsuffizienz
4. **Insulinhypoglykämie Test.** Gold Standard Test bei V.a sek. NNR-Insuffizienz: Gefordert Peak Cortisol über 500-550 nmol/l unter Hypoglykämie (Glc <2mmol/l).
5. **Abklärung der Aetiologie:** Prim. / sek. NNR-Insuff (s.u.) NNR-AK, Screening für komb. Autoimmun-Sdr. (SD-AK, TSH, Parietalzell-AK, BZ, Kalzium, Gonadenfunktion, Tbc? (Anamnese, Thoraxbild, NN-Verkalkungen im CT). Allgemeininternistische Ursachen? (vgl. Aetiologie); endokrinologisches Konsilium.

3.4 Aetiologie

A) Primäre NNR-Insuffizienz: ACTH ↑

1. **Autoimmun-Syndrom** Screening bei ≥2 typ. Manif. od. b. Erst-Dg Dm Typ 1
- typ: 20-30J (HLA-B8): M. Add > HAS (Bas) > D.m 1 > POF > atroph. Gastritis/Sprue
Abklärungen: NNR-Ak & 1ug ACTH-Test (Renin liegend); TPO-Ak (Tg-Ak) & TSH, GAD-Ak & Glc nü, Menses (evtl. FSH, LH) Vitiligo, Magenbelegzell-Ak & Gastrin (nü) Endomysium-Ak & Gliadin-Ak (anamnest. Glutenintoleranz? evtl. Dünndarmzottenbiopsie)
2. **Tuberkulose** (bekannte Tbc?, NNR-Verkalkungen?)
3. St.n. Adrenalektomie (wegen Tumoren, Cushing, usw.)
4. NN-Blutungen: Antikoagulation, Blutungsanomalien, Septicaemie, Waterhouse-Friedrichson-Syndrom, primäres Antiphospholipidsyndrom
5. AIDS: Adrenalitis, v.a. durch Cytomegalie (5-10 % bei AIDS)
6. Pilzinfekte: Histoplasmose, Coccidiomykose, Blastomykose
7. Varia: NN-Metastasen, Haemochromatose, M. Boeck, Amyloidose, Adrenoleukodystrophie, lokale Strahlentherapie
8. Medikamente: Ketoconazol, Mitotane, Metopiron, Methadon, Busulfan

B) Sekundäre NNR-Insuffizienz: (ACTH ↓)

1. Iatrogen durch Corticosteroid-Therapie (am häufigsten!)
2. Hypophyseninsuffizienz, Hypothalamus, Hypophysentumoren

3.5. Therapie

a)

Akute NNR-Krise: siehe Kapitel H

- b) **Chronische Therapie:** 20-30 mg Hydrocortison oral (als Morgendosis und Mittags- oder Nachmittagsdosis, z.T. als alleinige Morgen-Dosis). Florinef (Fludrocortison) 0,025 - 0,10 mg tägl. (bei etwa 80 % der Patienten), sehr unterschiedlicher Bedarf! Bestimmte Patienten benötigen nur ein reines Glucocorticoid (Prednison, spez. bei Hypertonie). Regelmässige Ueberwachung und Dosisanpassung,

Patienteninstruktion und Notfallmassnahmen bei Stress und NNR-Krise; periodische Ueberwachung durch den Spezialisten. (Ueberlebensrate bei M. Addison ohne Therapie < 2 Jahre, bei guter Einstellung normale Lebenserwartung!)
evtl. L-T4, Vitarubin 1000ug s.c. 1x/d f. 1 Wo, 1x/Wo f. 1Mon, dann 3mtl. je nach Mangel

4. HYPERALDOSTERONISMUS (Conn-Syndrom)

6.1. Allgemeines: Unterscheide

- primären Hyperaldosteronismus (Conn): Renin supprimiert;
- sekundärer Hyperaldosteronismus: Renin erhöht.

In beiden Fällen ist die Aldosteronproduktion gesteigert. Der primäre Hyperaldosteronismus ist eine eigentliche endokrine Erkrankung der Nebennieren (s.u.), der sekundäre Hyperaldosteronismus ist lediglich eine funktionelle Regulationsstörung des Renin-Aldosteronsystems (z.B. Diuretika, Leberzirrhose, Herzinsuffizienz, Nierenerkrankungen).

4.2. Leitsymptome des primären Hyperaldosteronismus

1. Art. Hypertonie
2. Hypokaliämie <4mmol/l
(ohne offenkundige Ursache)

- Bei Hypertonie und Hypokaliämie findet sich ein Hyperaldosteronismus (prim. od. sek) in ca. 50% !
- Praevalenz des prim. Hyperaldosteronismus bei Hypertonie: 0,5 - 2,0 % (je nach Krankengut).
- Hypokaliämie: Ausschluss von Diuretika und Laxantien !

Serumkalium kann bei prim. Hyperaldosteronismus (PHA) in ca. 20% oft nur grenzgradig ↓ (3,1 - 3,5) oder sogar normal sein. Ein Serumkalium von >4mmol/l schliesst jedoch einen Hyperaldosteronismus praktisch aus.

Diuretika können Hypokaliämie demaskieren; bei Hypertonie **und** Hypokaliämie sollten Diuretika probatorisch abgesetzt werden (3-4 Wo). Weiter gibt es viele andere **Einflussfaktoren**, welche in der Abklärung des Hyperaldosteronismus für Verwirrung und täuschende Laborresultate führen kann (z.B. Medikamente wie β-Blocker, ACE-Hemmer und AT-Antagonisten, Spironolacatone)

Natriumbilanz: Na-Mangel (z.B. infolge salzarmer "Hypertoniker Diät") kann Hyperaldosteronismus und Hypokaliämie verschleiern: es muss eine genügende Natriumzufuhr (> 120 mVal/Tag) garantiert sein.

Kalium im Urin: Inadäquate ↑ Kaliumausscheidung im Urin trotz Hypokaliämie (> 30 mVal/24 Std.). Gleichzeitig Na-Ausscheidung messen.
(CAVE: Interaktion mit Diuretika !)

4.3. Laborscreening (identisch für prim. und sek. Hyperaldosteronismus):

1. Plasma-Aldosteron	(Normwert stehend/Normaldiät: 140 - 560 pmol/l)
2. aktives Plasma-Renin	(gleichzeitige Bestimmung) (Normwert: stehend 7-76 mU/l)
Für die Screening-Untersuchung kann ein "random-sample" verwendet werden (zwischen 08.00 - 12.00 Uhr)	

Verdachtsdiagnose:	Renin:	Aldosteron:
primärer H A	↓	↑
sekundärer H A	↑	↑
"low renin hypertension"	↓	no

Zur Erhöhung der diagnostischen Aussagekraft wird der **Aldosteron / Renin – Quotient** gebildet, da er Tageszeit und Lage unabhängig ist:

4.4 Beweis der Diagnose, weitere Abklärungen

Bei positiven Screeningtesten muss eine weitere Abklärung in Zusammenarbeit mit den Spezialisten erfolgen, vor allem auch um täuschende "Confounders" auszuschliessen:

Captopril-Test: Messung des Aldosteron/Renin-Quotienten 2h nach Gabe von 25mg Lopirin zur Erhöhung der Spezifität.

Aldosteron-Suppressions-Test: Gabe von 2l 0.9% NaCl-Infusion über 4h, mit normalerweise zu erwartender Suppression des Aldosterons auf < 240pmol/l

Orthostasetest mit Messung der Aldosteronantwort (DD: Adenom / Hyperplasie),

Wie oft in der Endokrinologie sollte die bildgebende Lokalisationsdiagnostik (Sono/CT-Abd) erst **nach** der biochemischen Sicherung der Diagnose durchgeführt werden (Täuschung durch Inzidentalome die in 5% d. Bevölkerung auftreten!). CT der Nebennieren (besser als MRI; Adenome sind klein, 1-2 cm Ø). In seltenen Fällen Jod-Cholesterin-Szintigraphie oder selektive NNR-Katheterisierung zur präop. Identifikation des Adenoms.

4.5. Aetiologie

Ursachen des prim. Hyperaldosteronismus (PHA)		
1. Adenome	64%	3. NNR-Karzinom ca. 1%
2. Hyperplasie	32%	4. Andere seltene Ursachen

4.6. Therapie beim prim. Hyperaldosteronismus:

- a) **Adenom:** Operation nur bei ganz eindeutiger Diagnose und Lokalisation.
- b) **Hyperplasie:** Spironolakton (Aldactone)
Normalisation der Hypokaliämie in allen Fällen; Besserung oder Normalisation der Hypertonie bei den meisten Patienten (falls AHT nicht fixiert).

5. ADRENOGENITALES SYNDROM (Virilisierungs-Syndrom)

Leitsymptome: Hirsutismus und Virilisierungs-Syndrom v.a. bei der Frau (vgl. weibl. Gonaden)

Aetiologie: Ueberproduktion der NNR-Androgene, v.a. DHEA und DHEA-Sulphat (= DHEA-S). Testosteron nur leichtgradig, selten stärker erhöht.

Aetiologie	Labor-US
1. AGS durch Enzymdefekt (v.a. 21-Hydroxylasedefekt)	17 - OH Progesteron
2. NNR-Adenom oder Karzinom	DHEA / DHEA-S Testosteron
3. Cushing-Syndrom	DHEA-S freies Cortisol (Urin)

Weitere Angaben: vgl. Hirsutismus, weibl. Gonaden

E) NEBENNIERENMARK

1. Phäochromozytom (und extraadrenale Paragangliome)

1. Allgemeines, Häufigkeit: Bei Hypertonie in 0,1 - 0,7 % der Fälle (je nach Krankengut); in einer Autopsiestatistik der Mayo-Klinik wurden nur 24% der Phäochromozytome zu Lebzeiten und 76% erst bei der Autopsie entdeckt; die retrospektive Anamnese war häufig positiv (sehr gefährliche und deshalb vitale Diagnose!).

2.1. Leitsymptome

1. **Paroxysmen** (anfallsweise Symptomatik!)
mit Kopfschmerzen, Schwitzen, Herzklopfen u.s.w.
2. **Hypertonie** (intermittierend, Spitzen, dauernd)

2.2. Häufigste Symptome: Hypertonie (> 90%), Kopfschmerzen (80%), Schwitzen (65%), Herzklopfen, Tachykardien (50-70%), Nervosität und Angst (40%), zusätzlich breites Spektrum von diversen Symptomen (siehe Anhang). Selten kombiniert mit anderen exotischen Tumoren (Retina/ZNS-Angiome, Glomustumoren)

2.3. Besonderes (10%-Regel): ca. 10% extraadrenal, 10% bilateral (adrenal), 10% multipel (adrenal u. extraadrenal), 10% maligne, 10% bei Kindern, 10% familiär gehäuft (wobei neuere Arbeiten Genmutationen in bis zu 25% der sog. "spontanen" Phäochromocytomen gefunden haben)

3. Laborscreening: N.B. eine Vielzahl von Medikamenten & Co-Morbiditäten ("Stress") kann die Diagnostik verfälschen.

- | | |
|------------------------------------|-------------------------------|
| 1. Adrenalin (A) | 2. Noradrenalin (NA) |
| 2. VMS (Vanilinmandelsäure) | |
| a) Spoturin | b) 24-Std.-Urin |
| c) Anfallsurin | bei a, b, c jeweils Kreatinin |

- **Spot-Urin:** Spontanurin, einfach, für **grobes Screening** geeignet (Katecholaminwerte auf Kreatinin bezogen; Treffsicherheit geringer als bei 24-Std.-Urin)
- **Anfallsurin:** Nach Anfall zuerst Blase leeren! Dann 2 Std. sammeln; **hoher diagnostischer Wert bei typischem Phäeo-Anfall.**
- **24.-Std.-Urin: Test der Wahl bei ernsthaftem Verdacht auf Phäeo.** - Bei negativem Befund 2x wiederholen und/oder Anfallsurin.

4. Beweis der Diagnose / weitere Abklärungen (endokrinologisches Konsilium)

Bestätigung der Diagnose: Wiederholung der Katecholamine unter ambulanten, kontrollierten Bedingungen (Urin und/oder Plasma),

Clonidin-Suppressionstest. bei grenzgradigen Resultaten der Katecholamine: eine normale Suppression mit Abfall der Katecholamine in den unteren Normbereich schliesst ein Phäochromozytom aus. Fehlende Suppression beim Phäeo (Durchführung auf Endokrinologie).

Nach biochemischer Diagnosesicherung CT/MRI der Nebennieren; MIBG-Szintigraphie (zum Beweis der Diagnose und zum Nachweis der bilateralen oder extra-adrenalen

Phaeochromozytome). Falls Laborscreening eindeutig pathologisch (NA, A, VMS) dringende Hospitalisation in Zentrumsklinik mit interdisziplinärem Spezialistenteam.

5.1. Praeoperative Vorbereitung:

Hospitalisation und Vorbereitung mit **α -Blockern** (Dibenzylidine) 8-10 Tage langsam einschleichend (die Substanz kumuliert !); Normalisation von Blutdruck und Blutvolumen durch Gabe von viel Flüssigkeit (4-6l/d 0.9% NaCl; Verlaufparameter: Hämatokrit, Gewicht).

β -Blocker nur bei zwingender Indikation nach eingeleiteter α -Blockade (nur bei ca. 25% der Pat., spez. bei Rhythmusstörungen); bei den übrigen Patienten kann die β -Blockade gefährlich sein ! Keine fixe α/β -Blockade mit Labetalol.

5.2. Operation (Zentrumsmedizin, mit interdisziplinärem Team):

Endokrine Chirurgie, spezielle Anästhesie, Endokrinologie, Hypertonieexperten und endokrine Pathologie. Kleine und mittelgrosse Tumoren (bis max. 6 cm) können heute laparoskopisch operiert werden; grössere Tumoren durch klassische Adrenalektomie: lumbal (einseitiges Phäo) oder abdominal (speziell bei Verdacht auf bilaterales Phäo und/oder Malignom; Revision beider NN-Logen).

Vorteil der laparoskopischen Operation: schonender Eingriff, kürzere Hospitalisation u. Erholung, viel kleinere Narbe (kosmetisch).

Mortalität und Komplikationen durch optimale Vorbereitung am Zentrum minimal; ohne Vorbereitung bei Phäochromozytom sehr hoch.

F) MAENNLICHE HORMONE / HYPOGONADISMUS

1. Allgemeines: Die Testes werden vom Hypothalamus-Hypophysensystem von 2 Gonadotropinachsen gesteuert:

1. Luteinisierungshormon (LH) → Leydig-Zellen → Testosteron / Oestradiol mit negativem Feedback auf LH.
2. Follikelstimulierendes Hormon (FSH) → Spermatogenese (Tubuli seminiferi) → Inhibin B mit negativer Feedback-Steuerung auf FSH.

Die Regulation der beiden Gonadotropine wird über das Releasing-Hormon LH-RH pulsatil gesteuert.

Testes:	Testiculäres Produkt:	Hypophysen-hormon:	Feedback-Regulation:
- Leydigzellen:	Testosteron Oestradiol	LH	Testosteron Oestradiol
- Tubuli seminiferi: (Spermatogenese)	Spermatozoen Inhibin B	FSH	Inhibin B

1.1. Hodenvolumen: Die Hodenpalpation gehört zu jedem allg.-medizinischen Status: Grösse ? Konsistenz ? Tumor ? Zyste-Hydrocele ? Varikoele ? Das Hodenvolumen beim reifen Mann liegt meist über 15 ml (minimal 12, maximal 25 ml).

Kleine Hoden: Ein Leitsymptom des Hypogonadismus! (Abnormal kleine Hoden können bei allen Formen des Hypogonadismus gefunden werden; sekundär oder primär). Normal grosse Hoden schliessen aber einen Hypogonadismus nicht aus! (Hormonuntersuchungen nötig).

Normale Hodengrösse	
• Volumen:	> 15 ml
• Länge:	> 4 cm

Normale Penisgrösse	
• Länge:	> 10 cm
• Circumferenz:	> 6 cm

1.2. Sexualhormone: 95% des zirkulierenden Testosterons stammen beim Mann aus den Leydigzellen. 5% entstehen durch periphere Konversion (Fettgewebe, Nebennieren). Die Leydigzellen produzieren auch Dihydrotestosteron und Oestradiol. 98% des Testosterons sind gebunden (totales Testosteron), 2% des Testosterons sind frei (freies Testosteron). Bindung an das Trägerprotein SHBG (sex hormone binding globulin) und z.T. an Albumin. SHBG = wichtiger Regulator für die biologische Wirkung des zirkulierenden Testosterons und Oestradiols.

1.3. Androgen-Wirkungen, Androgen-Therapie: Virilisierung, Entwicklung der männlichen Genitalorgane, Entwicklung der Muskelmasse, des Larynx (Stimmbruch), Knochenaufbau, Epiphysenschluss, sekund. Geschlechtsbehaarung, Erythropoese, psychisch männliches Verhalten (Drive, Aggressivität, Durchschlagskraft), Libido, Sexualität (Erektion, Penetration).

2.1 Klinik des Hypogonadismus, Leitsymptome:

Anamnese	Status
1. Libidoverlust 2. Impotenz (= erektile Dysfunktion)	3. Sekundäre Behaarung 4. Hodenatrophie (3. und 4. nicht obligat)

2.2. Weitere Symptome:

- **Vor der Pubertät:** Eunuchoider Hochwuchs mit langen Extremitäten, fehlender Stimmbruch, weibliche Pubesbehaarung, fehlender Bartwuchs; infantile Genitale, infantile Prostata.
- **Nach der Pubertät:** Kleine Prostata, verminderte Muskelmasse, Tendenz zu Adipositas mit weiblicher Fettverteilung um Hüfte ("Birnenform"), verminderte Knochendichte bzw. Osteoporose, Tendenz zu Anämie; Infertilität mit fehlender Spermatogenese; ↓ Energie, ↓ Vitalität, Tendenz zu Depressionen; Libido↓ (Ehefrau vs Playmate?), Potenz↓ (physiol. Morgenerektion?), sek. Geschlechtsbehaarung↓ (tgl. Rasur?), Hodenatrophie (s.o.).
- **Osteoporose:** Der Hypogonadismus ist eine der häufigsten Ursachen der Osteoporose beim Mann (systematische Abklärung!, wird bei prim. und sek. Hypogonadismus und Hyperprolaktinämie beobachtet).
- **Gynäkomastie:** Unterscheide: echte Gynäkomastie (Drüsenkörper) und Adipomastie (nur Fettgewebe); oft kombiniert (Adipo-Gynäkomastie).
Definition der Gynäkomastie: Drüsengewebe, das den Rand der Areolen überschreitet (Messung in cm). Gynäkomastie kommt bei primärem **und** sekundärem Hypogonadismus vor; abklärungsbedürftig, Differentialdiagnose verschiedener anderer Ursachen (u.a. Medikamente, Hepatopathien, Lungen-, Hoden-Tumoren usw.). Spezialärztliche Abklärung nötig.

3.1. Labor-Screening für Hypogonadismus

I) Testosteron	Norm (Richtwerte): (9.9-28 nmol/l)
II) LH	(1.7-8.6 IU/l)
Prolactin	(4.1-18.4 µg/l)

I) Zum groben Screening totales Testosteron genügend. Zur genaueren Abklärung, speziell bei Grenzsituationen Bestimmung von totalem und freiem Testosteron. Im Alter freies Testosteron Methode der Wahl, weil das Trägerprotein SHBG ansteigt (falsch hohes totales Testosteron!), wobei die Messmethodik für das freie Testosteron störanfällig ist (ungeklärtes Problem!)

II) Zum allgemeinen Screening ist die Bestimmung des LH nicht nötig. Bei **eindeutigem klinischem Verdacht** auf Hypogonadismus jedoch angezeigt, zur Differenzierung zwischen primärem und sekundärem Hypogonadismus und als Hinweis auf leichte Formen des prim. Hypogonadismus (Frühphase).

Bei Symptomen des Hypogonadismus sollte das PRL grosszügig bestimmt werden, zur Früherfassung des Prolactinoms beim Mann (vgl. Hypophysentumoren).

3.2. Weitere Abklärung:

- **Morgentestosteron** (wegen Tagesrhythmik und spontanen Fluktuationen): Wiederholung von Testosteron total und frei; LH, FSH, Prolactin (falls noch nicht bestimmt), ev. SHBG, Oestradiol
- **ev. gezielte Funktionsteste:** LH-RH-Test (Releasinghormon), Gonadotropin-Stimulation (HCG = Pregnyl-Test); Spermatogramm (bei Fertilitätswunsch),
- Knochendensitometrie, rotes Blutbild.
- (Hodenbiopsie heute sehr selten notwendig, Urologie).
- **Bei sek. Hypogonadismus:** MRI, bei pathol. Befund Gesichtsfeld!

4. Aetiologie: (verschiedene molekulare Defekte sind identifiziert)

A) Primärer Hypogonadismus (testikulär: LH ↑, FSH ↑)

- Klinefelter-Syndrom (Genotyp XXY, Präval 1%) / andere Chromosomendefekte
- Bilaterale Anorchie (Vanishing testis)
- Kryptorchismus, Orchidektomie, Bestrahlung
- Myotonische Dystrophie (M. Steinert)
- Leydigzellinsuffizienz (autoimmun, Alter)
- St. nach Orchitis (bei Parotitis epidemica)
- Niereninsuffizienz / Leberzirrhose
- Medikamente: Spironolaktone, Ketoconazole, Alkohol, Marijuana

B) Sek./Tert. Hypogonadismus (hypophysär: LH ↓, FSH ↓, od. normal)

- Hypopituitarismus (hypophysär oder hypothalamisch)
 - isolierter Gonadotropinmangel (durch genetische Defekte)
 - Panhypopituitarismus (Hypophysentumoren, Meningeom, Kraniopharyngeom usw.)
- isolierter Mangel an Releasinghormon (LHRH)
 - Kallmann Syndrom (Releasinghormon ↓) mit/ohne Anosmie
- Hyperprolaktinämie
- Seltener Syndrome (z.B. Prader-Willy-Labhardt Sdr).
- Biologisch inaktives LH (chemisch abnormales Hormon z.B im Alter)

C) Defekte der Androgenwirkung (Rezeptordefekte)

- Vollständige Testosteronresistenz: Testikuläre Feminisierung
- Partielle Rezeptordefekte: Hypospadie, Pseudohermaphroditismus

5. Klimakterium virile

Definition: Im Gegensatz zum schlagartigen Aussetzen der Gonadenfunktion bei der Frau (Menopause) gibt es dies unter physiologischen Bedingungen beim Mann im Sinne einer Andropause nicht. Vergleicht man jedoch die Serumkonzentrationen von freiem Testosteron von 75-jährigen, älteren Männern mit denjenigen von 25-jährigen, so findet man bei etwa 50% der älteren Männer deutlich erniedrigte Konzentrationen von Testosteron. Dieser Hypogonadismus ist bei etwa 40% der Männer mit verschiedenen Symptomen und Befunden assoziiert und wird als „Klimakterium virile“ bezeichnet.

Pathogenese: Der Hypogonadismus im Alter umfasst allgemein-medizinische Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, KHK, Atheromatose), testikuläre Ursachen (Reduktion der Anzahl der Leydig'schen Zellen /Testosteron-Produktion) und der Sertolizellen, sowie hypothalamisch-hypophysäre Ursachen: geringere Bioaktivität (z.T. wegen veränderter Glykosylierung) und quantitativer Abnahme der Gonadotropine (LH und FSH).

Klinische Aspekte des Hypogonadismus:

1. Psychische Veränderungen: Asthenie, Leistungsknick, Müdigkeit und Schlafstörungen. Diese Symptome können durch eine Testosteron-Substitution verbessert werden.
2. Der Hypogonadismus ist oft assoziiert mit einer Muskelatrophie und spricht auf eine Testosteronsubstitution ebenfalls gut an.
3. Im Rahmen eines Hypogonadismus findet sich oft eine Osteoporose. Im Gegensatz zur Frau, bei welcher eine Oestrogensubstitution vorwiegend den Knochenabbau hemmt, führt Testosteron beim Mann nicht nur zu einem verminderten Knochenabbau, sondern auch zu einem Knochenaufbau (Stimulation der Osteoblasten).

Risiko, Kontraindikationen: Bei einer Indikationsstellung zur Testosteron-Substitution bei älteren Männern gilt jedoch zu beachten, dass potentielle Probleme auftreten können: Das Hauptproblem betrifft die **Prostata** mit drei Aspekten:

1. die benigne Prostatahyperplasie, welche bei etwa 80% der 75-jährigen vorliegt: Testosteron stimuliert das Wachstum der **benignen Prostatahyperplasie**. Entschliesst man sich für eine Testosteron-Substitution, muss die Prostata engmaschig monitorisiert werden.
2. das klinisch relevante **Prostatakarzinom**: klare Kontraindikation einer Testosteronsubstitution.
3. noch wenig bekannt ist die Bedeutung der Testosteronsubstitution auf **Prostata-Mikrokarzinome** (bei 50 % der > 75-jährigen Männer). Diese sind in aller Regel klinisch bedeutungslos. Es ist jedoch im Moment noch unklar, ob die Substitution mit Testosteron in physiologischer Dosierung einen stimulierenden Effekt auf diese Mikrokarzinomzellen hat. Entsprechende placebokontrollierte Multizenterstudien sind im Gang. Aktuell werden regelmässige Kontrollen des PSA (Prostata spezifisches Antigen) empfohlen. Andere Nebenwirkungen bestehen in einer Senkung des HDL-Cholesterins, einer gesteigerten Erythropoese sowie in einer Zunahme von Sleep-Apnoe-Syndrom.

6. Therapie:

a) Prim. und sek. Hypogonadismus:

- **Testosteron-Therapie i.m.:** Testoviron 100 mg bis 250 mg alle 3-4 Wochen; einschleichender Beginn; Cave: exzessive Stimulation der Vita sexualis (Partner-Anamnese) oder Aggressivität. Kontrollen der Testosteron-Spiegel, Prostatapalpation, PSA-Bestimmung, Leberenzyme, rotes BB.
- **Transdermale Testosteron-Therapie:** Vorteil: konstantere und physiologischere Testosteronwerte. Langzeitcompliance (Hautirritationen, Akzeptanz) bleibt abzuklären. In der Schweiz IKS-registriert, aber nicht kassenpflichtig (ev. Zusatzversicherung)

b) Sek. Hypogonadismus mit Fertilitätswunsch:

- **Gonadotropin-Therapie** mit HCG (Pregnyl, Profasi) und mit FSH (Pergonal oder reines, synthetisches FSH) nur bei Kinderwunsch. Aufwendige, spezialärztliche Therapie über Monate.
- **Releasinghormon LHRH:** Pulsatile Therapie mit dem **Releasing Hormon LH-RH** mit der Infusionspumpe (physiologischere Therapieform: etwas höhere Fertilitätsrate) als Alternative.
- **Testosteron-Therapie:** Falls kein Kinderwunsch, da Testosteron beim Mann kontrazeptiv wirkt (Azoospermie, vgl. a).

G) KNOCHENSTOFFWECHSEL

1. OSTEOPOROSE

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine geringe Knochenmasse und Störung der Knochenarchitektur charakterisiert ist und damit mit einer erhöhten Knochenbrüchigkeit und einem erhöhten Frakturrisiko einhergeht.

Das Risiko, einmal im Leben eine osteoporotische Fraktur zu erleiden, ist für Frauen (30-40%) doppelt so hoch wie für Männer (ca. 15%) (Tabelle 1).

	Frauen % (95% CI)	Männer % (95% CI)
Wirbelfraktur	15.6 (14.8 - 16.3)	5.0 (4.6 - 6.5)
Proximaler Femur	17.5 (16.8 - 18.2)	6.0 (5.6 - 6.5)
Radiusfraktur	16.0 (15.2 - 16.7)	2.5 (2.2 - 3.1)
Eine dieser Frakturen	39.7 (38.7 - 40.6)	13.1 (12.4 - 13.7)

Tabelle 1: Risiko einer osteoporotischen Fraktur im Alter von 50 Jahren {Melton III, Chri-schilles, et al. 1992}

1.1. Maximale Knochenmasse

- erreicht in der Regel gegen Ende des zweiten Lebensjahrzehnts. Diese Knochenmasse bleibt normalerweise ca bis zum Alter von rund 50J konstant.
- abhängig von genetischen Faktoren, Sexualhormonen, Lebensstil und mechanischer Belastung (körperliche Aktivität) sowie Exposition von Risikofaktoren (Tabelle 2 & 3)

Heredität	familiäres Vorkommen von Osteoporose
Ernährung	geringe Calciumzufuhr (< 400 mg/Tag) Eiweissmangel BMI < 18 kg/m ²
eingeschränkte Mobilität	Immobilisation, Co-Morbidität
Risikofaktoren-Exposition	Exzessiver Nikotinkonsum/Alkoholkonsum
Östrogenmangel-Syndrom	sekundäre Amenorrhoe frühzeitige Menopause Anorexia nervosa
Medikamente	systemische Kortikosteroide Antiepileptika hochdosierte Schilddrüsenhormontherapie GnRH-Analoga u.a.
Krankheiten, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen	entzündliche Darmerkrankungen Malabosrption Hyperthyreose chronische Niereninsuffizienz entzündliche rheumatische Erkrankungen Hyperparathyroidismus etc.

Tabelle 2: Faktoren die das Ausmass der maximalen Knochenmasse beeinflussen und Risikofaktoren für spätere Osteoporose

1.2. Knochensubstanzverlust in der zweiten Lebenshälfte

- vor allem Östrogenmangel in der Menopause (oder Hypogonadismus bei Mann), das Altern und die Alterungsprozesse, Lebensstil und Umweltfaktoren sowie Krankheiten, die zu einem vermehrten Knochensubstanzverlust führen (Tabelle 2)
- bei Frauen überwiegt die primäre Form der Osteoporose infolge Menopause oder des Alterns, und die sekundären Formen sind seltener, bei Männern finden sich bei ca. 50% sekundäre Formen von Osteoporose (Tab. 4)

Primäre Osteoporose	<i>idiopathische, juvenile Osteoporose</i> <i>postmenopausale Osteoporose</i> <i>senile Osteoporose</i>	
Sekundäre Osteoporose	<i>Endokrine Ursachen</i>	Hypogonadismus Hyperkortizismus (Steroidmedikation / Cushing-Syndrom) Hyperthyreose Hyperparathyroidismus
	<i>Gastrointestinale Erkrankungen</i>	Malabsorption Malnutrition Primär biliäre Zirrhose Laktose-Intoleranz
	<i>Knochenmarks-Erkrankungen</i>	Multiples Myelom (Plasmazytom) Diffuse Knochenmetastasierung
	<i>Rheumatologische und Bindegewebs-Erkrankungen</i>	Osteogenesis imperfecta Ehlers-Danlos Syndrom Marfan Syndrom
	<i>Andere Ursachen</i>	Homocystinurie Immobilisation Chronischer Alkoholismus u.a.

Tabelle 3: Formen der Osteoporose

1.3. Diagnostik

1.3.1. Anamnese

Ziel = Fragen nach

- **Risikofaktoren** (Tabelle 2)
- **Körpergrößenverlust** (> 4- 5 cm praktisch immer ein Hinweis auf eine Wirbelfraktur)
- aktuellen Beschwerden, allgemeinem Gesundheitszustand
- Schilderung von Schmerzen und Beschwerden (= wenig spezifisch)
- Begleiterkrankungen
- Ernährungsgewohnheiten
- Eintritt der Menopause, Phasen von Amenorrhöe und Oligomenorrhöe
- Hormonsubstitution ja / nein
- beim Mann: Libido, Potenzstörungen und Rasurfrequenz
- Familienanamnese bezüglich familiärer Häufung der Osteoporose
- Medikamente, die Knochenstoffwechsel negativ beeinflussen (z.B. Steroide, suppressive Schilddrüsenhormontherapie, Antikonvulsiva u.a.)

1.3.2. Klinische Untersuchung

Erfassen von

- Abweichung in Haltung oder Funktion des Bewegungsapparates
- Hinweise auf sekundäre Formen der Osteoporose (z.B. blaue Skleren bei Osteogenesis imperfecta, Lymphknotenschwellung bei chronisch-lymphatischer Leukämie, cushingoider Habitus mit Striae rubrae bei Morbus Cushing u.a.)

1.3.3. Konventionelles Röntgenbild

- Indikation vor allem bei Verdacht auf das Vorliegen von Frakturen
- Diagnose einer Osteoporose ohne Vorliegen von Wirbelfrakturen im Röntgenbild nicht möglich, Rarifizierung der Trabekel oder Deformation von Wirbelkörpern können lediglich Hinweis sein, dass eine Osteoporose vorliegt
- Konventionelle Röntgendiagnostik = Mittel der Wahl zur Dokumentation frakturbedingter Deformierung von Wirbeln und differentialdiagnostischer Abklärungen zur morphologischen Beurteilung der Wirbelsäule Röntgenaufnahme der BWS und LWS a.p. und seitlich, bei Folgeuntersuchungen genügen in der Regel seitliche Aufnahmen

1.3.4. Densitometrie

- DXA = Methode der Wahl zur Diagnose der Osteoporose und Abschätzung des Frakturrisikos ("the best of a bad lot")
- klinische Bedeutung = Voraussage eines zukünftigen Frakturrisikos: Bei einem T-score von unter -2.5 (= Osteoporose) besteht über 10J. ein 45% Frakturrisiko. Aber 96% aller Frakturen treten nicht an Osteoporotischen Knochen auf. \Rightarrow Beurteilung des allgemeinen Frakturrisikos wichtiger als T-score Wert alleine.
- gemessene Mineralgehaltswerte werden einerseits in absoluten Messwerten (z.B. g/cm^2) angegeben und andererseits verglichen mit einer prämenopausalen Referenzpopulation (t-Score, Abbildung 1) oder einer Population gleichen Alters (z-Score, Abbildung 1)

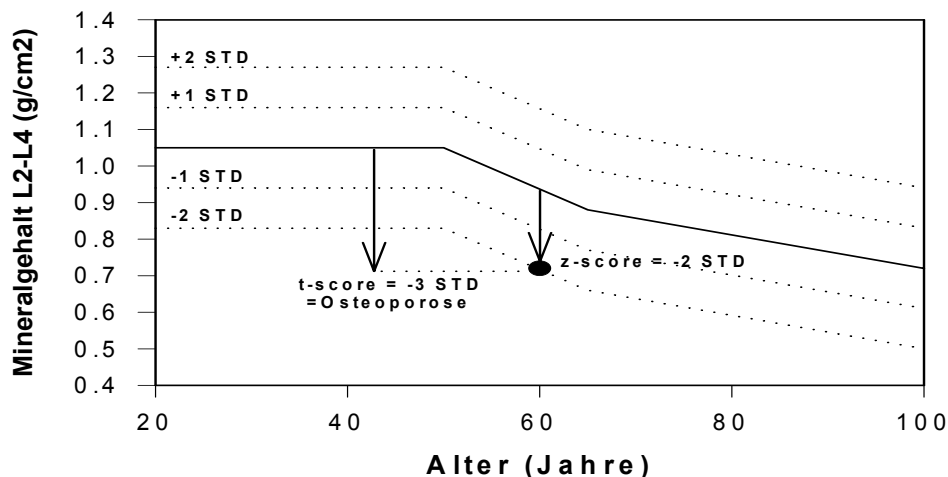


Abbildung 1:

Densitometrieresultat bei einer 60-jährigen Frau unter Angabe der t-Score und z-Score. Das Messresultat liegt 2 Standardabweichungen (SD) unter dem altersentsprechenden Referenzwert und ergibt damit einen z-Score von -2 SD. Im Vergleich mit prämenopausa-

len Frauen liegt der Messwert 3 SD unterhalb des Referenzwertes und ergibt damit einen t-Score von -3 SD (= Osteoporose).

Densitometrische Klassifikation der Osteoporose

Normal

- Knochendichtewerte (BMD) innerhalb 1 Standardabweichung (SD) vom Mittelwert junger Erwachsener (t-Score > -1)

Osteopenie (niedrige Knochenmasse)

- Knochendichtewerte (BMD) innerhalb 1 SD unter dem Mittelwert junger Erwachsener, aber weniger als 2.5 SD unterhalb des Wertes (t-Score -1 bis -2.5)

Osteoporose

- Knochendichtewerte (BMD) 2.5 SD oder mehr unterhalb des Mittelwerts für junge Erwachsene (t-Score > -2.5)

Schwere Osteoporose

- Knochendichtewerte (BMD) 2.5 SD oder mehr unterhalb des Mittelwerts junger Erwachsener und Anwesenheit von einer oder mehreren Osteoporose-bedingten Frakturen

Messungen werden in der Regel im Bereich der Wirbelsäule und des proximalen Femurs durchgeführt

Indikationen für Densitometrie

- Risikofaktoren
 - Östrogenmangel-Syndrom
 - frühzeitige Menopause (<45 Jahre)
 - sekundäre Amenorrhö (>6-12 Monate)
 - Hypogonadismus beim Mann¹
 - familiäres Vorkommen von osteoporotischen Frakturen
- klinischer Verdacht auf Osteoporose
- radiologischer Verdacht auf Osteoporose
- manifeste Osteoporose mit Fraktur¹
- Langzeit-Glukokortikoid-Behandlung¹
- chron. gastrointestinale Erkrankungen (z.B. M. Crohn, Malabsorption)¹
- primärer Hyperparathyreoidismus bei unklarer Operationsindikation¹
- Organtransplantation (v.a. Herz, Lunge und Leber)
- Evaluation des Behandlungserfolgs¹

¹ = kassenpflichtige Indikationen

Aufgrund der tiefen Sensitivität der Densitometrie bezüglich Frakturen (96 % der Frakturen entstehen in nicht osteoporotischen Knochen, s.o.) wird ein generelles Screening mittels Densitometrie z.B. bei postmenopausalen Frauen nicht empfohlen (und von den Krankenkassen auch nicht bezahlt), sondern ein risikostratifiziertes Vorgehen aufgrund der **Risikofaktoren**.

1.3.5. Laboruntersuchungen

Erfassen von

- sekundären Ursachen
- Dynamik des Knochenumbaus

Empfehlung der stufenweisen Labordiagnostik bei Osteoporose

1) *allgemein*

- Blutsenkungsreaktion (wenn CRP<5mg/dl)
- differenziertes Blutbild
- Chemogramm mit Beachtung von Kalzium / Phosphor, alkalische Phosphatase, SGOT, Kreatinin, Eiweiss
- Hormone: TSH, weitere nach Rücksprache Endokrinologie

2) *Marker des Knochen-Umbaus ("Knochen-Turnover")*

- Serum: Knochenanbau:
 - Alkalische Phosphatase (s.o.)
 - evtl. Osteocalcin oder Isoenzym Knochen-ALP
- 2h-Morgen-Urin: Knochenresorptionsmarker
 - Pyridinium-Crosslinks

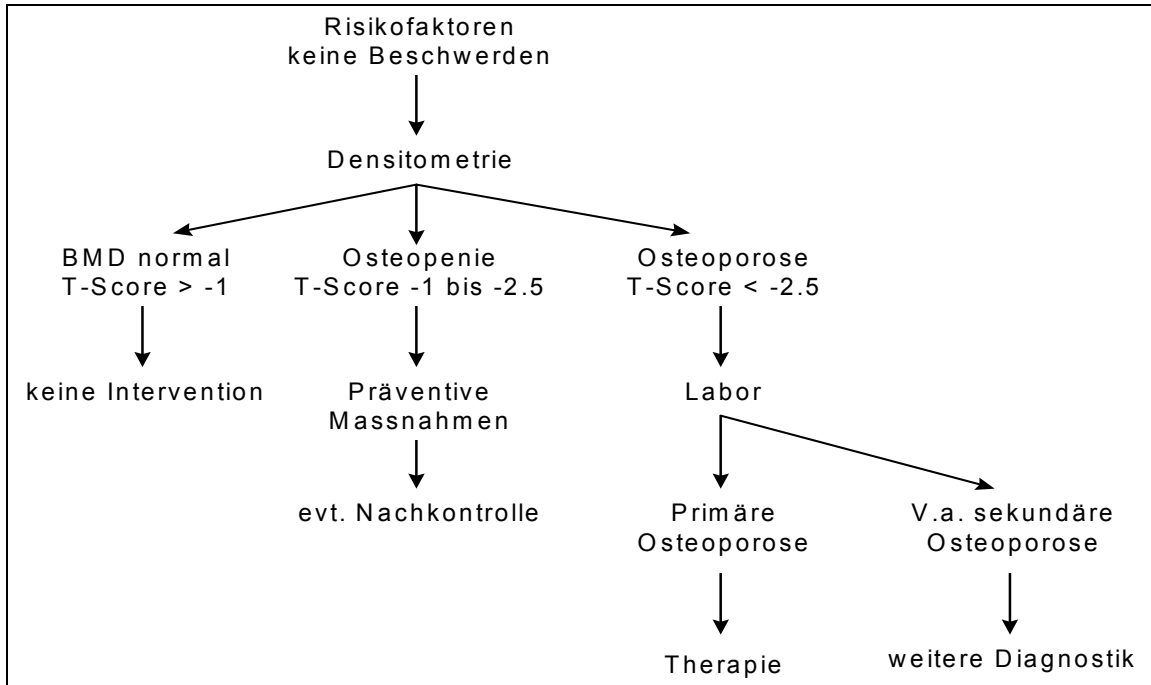
Marker des Knochenumbaus helfen in der Beurteilung der Krankheitsaktivität und Geschwindigkeit des Knochensubstanzverlusts und erlauben in Kombination mit Densitometrie unter Umständen bessere Frakturrisikoabschätzung. Nach 6-12 Wochen evtl. zur Verlaufskontrolle unter Therapie hilfreich, insbesondere antiresorptiver Therapie (bereits drei bis vier Monate nach Beginn einer antiresorptiven Behandlung in der Regel Normalisierung der Knochenabbaurate)

Beckenkammbiopsie nach Tetrazyklinmarkierung nach Rücksprache mit Spezialist und heute nahezu obsolet.

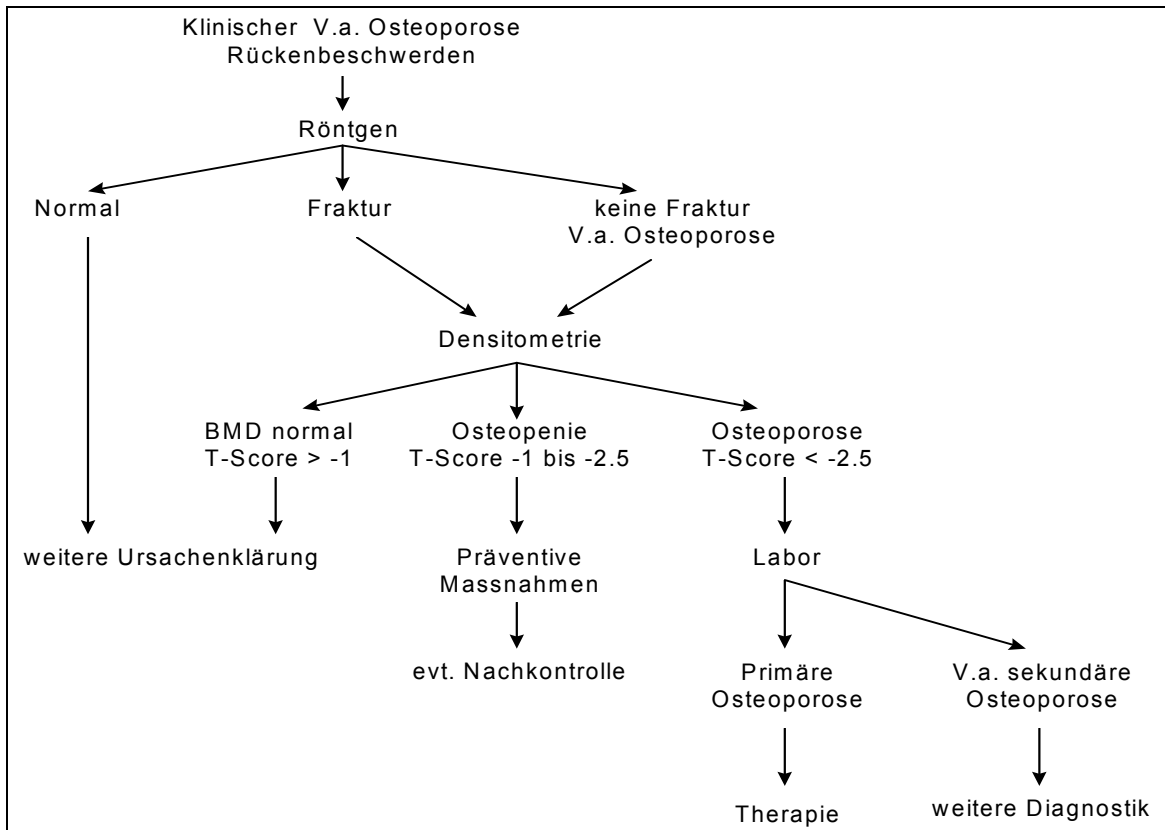
3) *wenn obige Werte pathologisch*

- Parathormon, 25-Vit D und Magnesium bei Hyper- und Hypokalzämie
- Calcium und Phosphat, Block I im Urin
- evtl. Eiweisselektrophorese (multiples Myelom)
- Testosteron beim Mann, evtl. weitere Endokrinologische Spezialdiagnostik

Diagnostik-Diagramm bei Patienten ohne Beschwerden



Diagnostik-Diagramm bei Patienten mit Rückenbeschwerden oder klinischen Verdacht auf das Vorliegen einer Osteoporose



1.4. Therapie der Osteoporose

	Dosierung	Gesamt-Kalziumzufuhr pro Tag	Therapiedauer	Kontrollen
Bisphosphonate	Alendronat 10 mg / d p.o.	1000-1500 mg	Abhängig vom angestrebten Therapiere-sultat	Densitometrie nach 2 Jahren
Calcitonin	200 IE intranasal / d 2x 100 IE subku-tan / d	1000-1500 mg	Abhängig vom angestrebten Therapiere-sultat	Densitometrie nach 2 Jahren
Calcitriol	2x 0.25 µg p.o. / d	500-1000 mg (Risiko einer Hy-perkalzämie)	Abhängig vom angestrebten Therapiere-sultat	Serum- und Urin-kalzium 2-3x / Jahr und Densi-tometrie nach zwei Jahren
Fluor	15-25 mg F ⁻ / Tag	F immer in Kombi-nation mit 500-1000 mg Kalzium-Substitution / d	2-3 Jahre (max. 5 Jahre)	Alk. Phosphatase oder Osteocalcin 1-2x / Jahr und Densitometrie nach 2 Jahren
Östrogene	Abhängig von gewählter Dosie-rung, in der Regel in Kombination mit Gestagenen	1000-1500 mg / d	Minstdauer 5 -10 Jahre, wenn möglich länger	Jährliche gynäko-logische Kontrolle und Selbstunter-suchung der Brust sowie Den-sitometrie nach 2 Jahren
Östrogenrezeptor-Modulatoren	Raloxifen 60 mg / d p.o.	1000-1500 mg / d	Abhängig vom ange-strebten Therapiere-sultat	Densitometrie nach 2 Jahren

Merke

- In erster Linie werden heute entweder eine Hormonsubstitution oder die Bisphosphonate eingesetzt
- Senkung von vertebrealen Frakturen nachgewiesen von folgenden Substanzen:
 - Bisphosphonate (Alendronat und Risedronat)
 - Östrogene
 - selektive Östrogenrezeptormodulatoren (Raloxifen)
 - Calcitonin
- Senkung des Hüftfrakturrisikos lediglich von Bisphosphonaten nachgewiesen (Alendronat)
- Mögliche Zukünftige Therapie-Optionen: Parathormon, Wachstumshormon

2. OSTEOMALAZIE

Krankheit, die mit einer Störung der Mineralisation von neu gebildeter Knochenmatrix einhergeht (bei Kindern Rachitis)

2.1. Ursachen der Osteomalazie

- *Abnormaler Vitamin D-Stoffwechsel* (und dadurch verursacht sek. Hyperparathyreoidismus)
 - Ungenügende Vitamin D-Einnahme oder -Absorption
 - ernährungsbedingt
 - zu wenig Sonnenexposition
 - Malabsorption
 - Gastrektomie
 - Kurz-Dünndarm-Syndrom
 - Pankreas-Insuffizienz
 - 25-Hydroxylase-Defekt
 - primäre biliäre Zirrhose
 - Zirrhose bei Alkoholismus
 - Antikonvulsiva
 - Verlust Vitamin D-bindender Proteine (bei nephrotischen Syndrom)
 - 1- α 25-Hydroxylase-Defekt
 - Hypoparathyreoidismus
 - Nierenversagen
 - Vitamin D-abhängige Rachitis Typ I
 - Defekte Zielorgan-Antwort auf Calcitriol
 - Vitamin D-bedingte Rachitis Typ II (vererbte Vitamin D-resistente Rachitis)
- **Mineralisierungsdefekte**
 - Abnorme Matrix
 - chronisches Nierenversagen
 - Osteogenesis imperfecta
 - Fibrogenesis imperfecta
 - Enzymdefekte
 - Hypophosphatasie
 - Mineralisationshemmer
 - Fluor
 - Aluminium
 - Bisphosphonate (Etidronat)

- **Phosphatmangel**

- verminderte Aufnahme
 - Antazida
- verminderte renale Rückresorption
 - Primäre Defekte
 - X-linked hypophosphatämische Rachitis (Vitamin D-resistente Rachitis)
 - hereditäre hypophosphatämische Rachitis mit Hyperkalziurie
 - sporadische, erworbene hypophosphatämische Rachitis
 - Fanconi-Syndrom, Morbus Wilson, Zystinose, multiples Myelom
 - Sekundäre Defekte
 - primärer Hyperparathyreoidismus
 - sekundärer Hyperparathyreoidismus (renal-tubuläre Azidose Typ I und Störungen des Vitamin D-Stoffwechsels)
 - onkogene Osteomalazie

2.2. Klinische Präsentation

- asymptomatisch
- oder vor allem Knochenschmerzen (LWS-Bereich, Becken und untere Extremitäten) und Muskelschwäche

2.3. Röntgenbefunde

- verwaschene Knochenstruktur
- evtl. Fischwirbelbildung mit Verdichtung im Deck- und Bodenplattenbereich (Rugger Jersey Aspekt) der Wirbelkörper
- Looserzonen
 - Pseudofrakturen / -fissuren
 - häufig bilateral und symmetrisch
 - im Bereich des proximalen Femurs (Schenkelhals), Femurschaft (proximal) oder Schambeinast oder Sitzbeinast, seltener im Bereich der Scapula, Clavicula oder Rippen ("Rosenkranz")

2.4. Laborabklärungen

- Serum
 - Kalzium, Phosphor, alkalische Phosphatase, Kreatinin, 25-Hydroxy-Vitamin D und iPTH (Nachweis des sekundären Hyperparathyreoidismus)
- Urin
 - Kalzium und evtl. Phosphor
 - je nach Verdacht auf Ursache weiterführende Abklärungen

2.5. Behandlung

- bei Vitamin D Mangel
 - Vitamin D 5000 Einheiten / d p.o. für 3-4 Wochen
 - Erhaltungsdosis 800-1000 IE / d
 - evtl. Vit D 300'000E im 1x /J
 - zusätzlich 500-1000 mg Kalzium (Calperos D3, Cal-De3, Calcimagon D3 1-2xtgl)
- bei Vitamin D Stoffwechselstörung
 - Behandlung der Grundkrankheit
 - Substitution mit aktivem Vitamin D Metaboliten Calcitriol Rocaltrol 0.25-1,5ug 2xtgl.

3. PRIMÄRER HYPERPARATHYREOIDISMUS

Primäre Erkrankung der Nebenschilddrüse mit vermehrter Parathormonbildung

3.1. Ätiologie

Parathyreoidea-Adenom (ca. 85%), Hyperplasie (ca. 15%), extrem selten Karzinom

3.2. Symptome ("Stein-, Bein-, Magen- und sonstige Pein")

- *Nervensystem*
 - Adynamie, Lethargie, Depression
 - Verwirrung, Reizbarkeit
 - Muskeltonusverminderung, Muskelschwäche
- *Gastrointestinaltrakt*
 - Anorexie, Nausea, Obstipation
- *Nieren*
 - Polyurie, Polydipsie
 - Nephrolithiasis
- Herz-Kreislauf
 - Arrhythmien
 -
- **ABER: > 50% keine Symptome oder unspezifische Beschwerden** (Hyperkalzämie zufällig entdeckt)

3.3. Diagnostik

3.3.1. Anamnese und klinische Untersuchung

3.3.2. Labor

- *Diagnose*
 - Kalzium (↑), Phosphor (↓ od. normal), iPTH (↑ oder inadäquat normal)
- *Nierenbeteiligung*
 - Kreatinin, Harnstoff
 - Kalziumausscheidung im Urin
 - Urinsediment

- evtl. Ultraschall Abdomen oder Röntgenaufnahme (Nephrolithiasis / Nephrokalzinose)
- **Skelettbeteiligung**
 - alkalische Phosphatase
 - Knochen-Resorptions-Marker (Pyridinium-Crosslinks)
 - evtl. Densitometrie (Osteoporose)

3.4. Therapie

- **chirurgisch**
 - Indikation
 - klinisch symptomatischer Hyperparathyreoidismus
 - Alter < 50 Jahre
 - Serumkalzium >3.0 mmol / l
 - Nierenbeteiligung (Nephrolithiasis, Nephrokalzinose, Niereninsuffizienz)
 - beträchtliche Hyperkalziurie (> 10 mmol/l)
 - Skelettbeteiligung (Osteopenie/Osteoporose [t-score > -2] oder Osteitis fibrosa cystica)
- **konservativ**
 - bei nur leicht erhöhtem Kalzium
 - Kontrollen Serumkalzium und iPTH 1- bis 2mal jährlich
 - Östrogensubstitution bei Frauen in der Menopause erwägen

4. MORBUS PAGET (OSTEITIS DEFORMANS)

Lokalisierte Osteopathie mit überschüssendem ungeordnetem Knochenumbau, initiiert durch gesteigerte Osteoklastenaktivität

4.1. **Aetiologie:** unbekannt (Virusgenese ?)

4.2. **Symptome (abhängig von Lokalisation)**

- Skelettschmerzen
- Skelettdeformitäten
- Gelenkbeschwerden (sekundäre Arthrosen)
- Fraktur (Osteolyse)
- Hörverminderung
- Kopfschmerzen
- radikuläre Symptomatik bei Wirbelsäulenbefall

Merke: ca. $\frac{1}{3}$ der PatientInnen beschwerdefrei (Zufallsbefund)

4.3. **Diagnostik**

- Anamnese und klinische Untersuchung
- Röntgen
 - je nach Klinik (am häufigsten befallen: Becken > Femur > Tibia > Schädel > LWS)

- Skelettszintigraphie (Erfassung der befallenen Skelettabschnitte, monoostotisch vs. polyostotisch)
- Labor
 - alkalische Phosphatase
 - Knochenresorptionsmarker (Pyridinium-Crosslinks)

4.4. Therapie

- antiresorptiv (Hemmung der gesteigerten Osteoklastenaktivität)
 - Bisphosphonate (Tiludronat, Alendronat, Pamidronat)
 - Calcitonin (2x 100 IE / d intranasal oder 2x 50 IE / d subkutan; aber weniger wirksam als Bisphosphonate)
- analgetisch
 - Analgetika
 - Calcitonin (2x 100 IE / d intranasal oder 2x 50 IE / d subkutan)

H) ENDOKRINOLOGISCHE NOTFÄLLE

1. THYREOTOXISCHE KRISE - „THYROID STORM“

1.1. Definition und Einteilung

Die thyreotoxische Krise stellt eine seltene, meist schwer verlaufende Komplikation der manifesten Hyperthyreose mit hypermetabolischer Krise und Multiorganversagen dar und ist trotz frühzeitiger Erkennung und adäquater Behandlung mit einer hohen Letalität von 20–50% verbunden. Die Schilddrüsenhormonkonzentration kann nicht mit der Schwere des Krankheitsbildes korreliert werden, weswegen die Diagnose klinisch gestellt werden muss .

1.2. Pathophysiologie

Obwohl die pathophysiologischen Mechanismen der thyreotoxischen Krise weitgehend unbekannt sind, scheint die erhöhte Konzentration der frei zirkulierenden Schilddrüsenhormone eine Grundvoraussetzung in der Krankheitsentstehung zu sein. Als wichtige Begleitfaktoren werden die Aktivierung des adrenergen Systems, verstärkte intrazelluläre Oxidationsvorgänge und eine verminderte hepatische und renale Elimination von Schilddrüsenhormonen angenommen.

1.3. Auslösende Faktoren

Häufigste Ursachen sind:

- **Co-Morbidität:** Akute Infektionen (v.a. Pneumonien), Blutungen, Zerebrovaskulärer Insult, diabetische Ketoacidose, nicht-thyreoidale Operationen, Anästhesie, Schwangerschaft, Trauma bei unbehandelter Hyperthyreose
- **Jodexposition;** frühzeitiges Absetzen von Thyreostatika. Radiojodbehandlung oder Thyreoidektomie nach ungenügender thyreostatischer Vorbehandlung

1.4. Typische Krankheitszeichen

- **Rascher Beginn** mit extremer Unruhe und Agitiertheit.
- Symptome der **manifesten Hyperthyreose verstärkt** (Nervosität, Schlaflosigkeit, Tremor, Muskelschwäche, Dyspnoe, vermehrtes Schwitzen mit feucht-warmer Haut, Gewichtsverlust)
- Fieber bis über 40°C, Exsikkose.
- Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Ikterus.
- Tachykardie bis 200/min, oft tachykardes Vorhofflimmern.
- Ventrikuläre Arrhythmien, Herzinsuffizienz („high-output failure“).
- Anfänglich systolische Hypertonie mit großer Blutdruckamplitude, später Absinken des Blutdruckes, weist auf Kreislaufversagen hin.
- Delirantes Zustandsbild, übergehend in Stupor bis Koma.
- **Apathetic thyrotoxicosis**“ bei älteren Patienten atypischer, oligosymptomatischer Verlauf mit Apathie, Kachexie und raschem Übergang in Stupor und Koma.

1.5. Differentialdiagnose

Akute Infekte, Sepsis, Phaeochromozytom, gastrointestinale Erkrankungen, akute Psychosen, Malignom

1.5. Notfalluntersuchungen

1.5.1. Anamnese

Vorbestehende Hyperthyreose. Auslösende Faktoren (s. oben)

1.5.1. Klinik

- Zeichen der Hyperthyreose in übersteigertem Mass; oft extreme Hyperthermie und Trübung des Sensoriums in fortgeschrittenem Stadium
- Struma oder endokrine Orbitopathie (bei M. Basedow)?
- Ungeklärtes Fieber bei Hyperthyreose: Hinweise für thyreotoxische Krise?

1.5.2. Notfalldiagnostik

- **Labor:** TSH, fT4, T3 (Abnahme **vor** Therapiebeginn!) rotes und weisses Blutbild (Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytose); Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff (prärenale Niereninsuffizienz), Glukose (Hyperglykämie), Leberparameter (Hepatopathie), Prothrombinzeit
- **EKG** mit Rhythmusstreifen (Sinustachykardie, ventrikuläre und supraventrikuläre Rhythmusstörungen)
- **Thoraxröntgen** (Herzinsuffizienz, Infiltrate?)

1.6. Therapie

Es gibt keine kontrollierten Studien über die ideale Therapie der thyreotoxischen Krise. Alle Maßnahmen zur Behandlung der thyreotoxischen Krise verfolgen das Ziel, Schilddrüsenhormone auf verschiedenen Ebenen zu eliminieren.

1. Notfallmassnahmen (wenn möglich auf Intensivstation)

a) Flüssigkeit: 1000 ml isotone NaCl-Glukose-Mischlösung i.v. in 2 h, danach gemäss ZVD und Diurese

b) β -Rezeptorenblocker: grösste Erfahrung mit Propranolol (Blockierung der adrenergen Schilddrüsenhormoneffekte)

- Propranolol: 4-stündlich 20-80 mg per os oder 1-3 mg langsam i.v.; evtl. Wiederholung bis zum Erreichen des Therapieeffektes (Zielparameter: Puls < 100/min)
- Esmolol (kurzwirksamer β -Blocker): initial 0,25-0,5 mg/kg i.v. anschließend Infusion mit 0,05-0,1 mg/kg/min oder
- *falls β -Blocker kontraindiziert:* Diltiazem: initial 0,3 mg/kg KG langsam über 2-3 min. i.v., evtl. nach 30 Min. wiederholen oder per os 8-stündlich 60-120 mg

2. Thyreostatische Behandlung:

Carbimazol, initial 60 mg, dann 4-stündlich 20 mg per os

(Alternativ: Propylthiouracil (PTU), initial 600 mg, dann 4-stündlich 200 mg per os bzw. Nasogastrische Sonde. Theoretisch 1. Wahl, aber In CH nur noch erschwert erhältlich).

3. Jodtherapie: (Hemmung der Schilddrüsenhormonsekretion): Die Jodapplikation darf erst **eine Stunde nach eingeleiteter Thyreostatikatherapie** angewendet werden, um eine zusätzliche, evtl. fatale Stimulation der Schilddrüsenhormonsekretion zu verhindern.

- Lugol-Lösung (Solutio iodi fortis = 5% Kalium-Iodid Lösung): 8stündlich 5Tropfen (1 Tropfen: ca. 5mg Jodid) p.o. oder
- Irenat (Na-CIO₄ initial 1g = 50Trpf □ 25Trpf tid; NW: KM-Tox) oder

- Lithiumcarbonat bei bekannter Jodallergie: initial 6stündlich 300mg p.o., dann gemäß Serumlithiumspiegel (Ziel 0.6-1.0mmol/l).

4. Hydrocortison: (Blockierung der peripheren T4/T3-Konversion; Therapie einer allfällig begleitenden NNR-Insuffizienz bei komb. Autoimmunsyndrom): initial 100mg i.v., dann 8stündlich 50 mg i.v.

5. Allgemeinmedizinische Massnahmen:

- Sauerstoff: 6 l/Min. per Nasensonde
- Antipyretica: Paracetamol (*keine* Salicylate: ASS-induzierte T4-Verdrängung von Transportprotein); physikalisch kühlen
- Herzglykoside bei Vorhofflimmern, Diuretika, evtl. ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz
- Antibiotika bei Infekt (vorgängig Blut-, Sputum-, Urinkulturen)
- Hohe Kalorienzufuhr (ca 35-40kcal/kg/d) per Magensonde oder parenteral
- Evtl. Sedativa (Diazepam. 2-20mg langsam i.v.)

6. Weitere Maßnahmen

- Behandlung auslösender Krankheiten (Infekt usw., s.o.).
- Evtl. Plasmapherese bei klinischer Verschlechterung trotz adäquater Therapiemaßnahmen.
- Evtl. Planung einer subtotalen Thyreoidektomie (unter β -Blockade).
- Vorsichtige Reduktion der flankierenden Maßnahmen (β -Blocker, Steroide, Diuretika, Jod) gemäß klinischem Verlauf. Cave: Rezidiv.

7. Überwachung und Kontrollmaßnahmen

Engmaschige, $\frac{1}{2}$ -1stündliche Kontrollen von Blutdruck, Herzfrequenz, zentralem Venendruck, Atemfrequenz, Temperatur (4stündlich).

8. Besondere Merkmale

Nur durch eine rasche Diagnose und eine adäquate Therapie kann die hohe Mortalität gesenkt werden. Mit der Therapieeinleitung sollte nicht bis zum Erhalt der Schilddrüsenhormonspiegel zugewartet werden, um so mehr als die Höhe von T4/T3 keine Aussage über den Schweregrad der thyreotoxischen Krise zulässt. Die ausschließliche Behandlung der Hyperthyreose nur mit β -Blockern ist gefährlich und nicht angezeigt. β -Blocker maskieren zwar die adrenergen Symptome, korrigieren aber den zugrundeliegenden hyperthyreoten Zustand nicht.

Unter adäquater Behandlung ist eine klinische Besserung nach 12–24 Stunden zu erwarten.

2. HYPOTHYREOTES KOMA "MYXOEDEM KOMA"

2.1. Definition und Einteilung

Das Myxödemkoma ist ein seltenes, lebensbedrohliches Krankheitsbild. Das Myxödemkoma entwickelt sich meist langsam aus einer **vorbestehenden, unbehandelten** manifesten Hypothyreose und ist klinisch charakterisiert durch Hypothermie, Hypoventilation und Bewusstseinsintrübung bzw. Koma. Neben der Hypothyreose führen meist **aggravierende Faktoren** zu einer klinischen Dekompensation.

2.2. Pathophysiologie

Durch Mangel an Schilddrüsenhormonen werden dem hypothyreoten Organismus im hypometabolen Zustand physiologische Adaptationsvorgänge verunmöglicht. speziell bei geriatrischen Patienten. Neben neurovaskulären Veränderungen (periphere Vasokonstriktion)

tion, diastolische Hypertonie), bedingt durch den verminderten O₂-Verbrauch und die Senkung der Körpertemperatur, liegt auch ein direkter Defekt im Bereich des sympathischen Nervensystems mit Endorganresistenz auf Katecholamine vor. Im weiteren liegt häufig eine respiratorische Insuffizienz bei alveolärer Hypoventilation vor (Gefahr der CO₂-Retention). Erhöhte Konzentrationen von antidiuretischem Hormon (SIADH) führen zu Wasserintoxikation und Hyponatriämie mit weiterer zerebraler Verschlechterung und Koma.

2.3 Auslösende Faktoren (häufigste Ursachen) sind:

- **Co-Morbidität:** Infektionen (Pneumonie, Harnwegsinfekt), zerebrovaskulärer Insult, Myokardinfarkt, Gastrointestinalblutung, Trauma, Operationen,
- Hypothermie (Wintermonate),
- **Medikamente:** Sedativa, Opiate, Diuretika, Intoxikationen

2.4 Typische Krankheitszeichen

- Symptome der **manifesten Hypothyreose, verstärkt** (Müdigkeit, depressive Verstimmung, Kälteintoleranz, Obstipation, Zyklusunregelmäßigkeiten, Gewichtszunahme).
- Hypothermie (bis 24°C); eiskalte, blasse, trockene Haut.
- Hypoventilation mit respiratorischer Azidose.
- Lethargie mit progredienter Bewusstseinsminderung, Koma.
- Bradykardie, QT-Verlängerung, low-voltage (EKG).
- Herzinsuffizienz, leichte bis mäßige diastolische Hypertonie (im Verlauf sinkende Blutdruckwerte können Ausdruck einer progredienten Dekompensation sein).
- Perikard-, Pleuraerguss, Aszites (Exsudat).
- Muskelschwäche, teigige Schwellung der Subkutis.
- Normochrome, normozytäre Anämie; Leukopenie.

2.5 Differentialdiagnose

Panhypopituitarismus, „euthyroid-sick-Syndrom“, SIADH, zerebrovaskuläre Erkrankungen, diabetische Ketoazidose, Medikamentenintoxikation, akute Alkoholintoxikation.

2.6. Notfalluntersuchungen

2.6.1. Anamnese

Vorbestehende Schilddrüsenerkrankungen bzw. unbehandelte Hypothyreose, Autoimmunsyndrom (perniziöse Anämie, Diabetes mellitus); auslösende Faktoren (s. oben).

2.6.2. Klinik

Zeichen der Hypothyreose in extremem Ausmaß; eiskalte Haut mit tiefer Kerntemperatur (Spezialthermometer mit Messskala bis 25°C); Bradykardie, Rhythmusstörungen (Kammerflimmern), evtl. Herzinsuffizienz sowie Eintrübung des Sensoriums. Perikard- bzw. Pleuraerguss? Auslösende Infektionsherde?

2.6.3. Notfalldiagnostik

Labor: TSH, fT₄, T₃– Abnahme vor Therapiebeginn!; rotes und weißes Blutbild (Anämie, Leukopenie); ABGA (respiratorische Azidose); Serum: Natrium (Hyponatriämie), Kreatinin, Harnstoff, Glukose (Hypoglykämie), Kreatinkinase (erhöht), Kortisol (begleitende NNR-Insuffizienz); Urinstatus; Blut-, Sputum- und Urinkulturen auf Bakteriologie (je nach Klinik).

EKG (Bradykardie, Rhythmusstörungen), evtl. Echokardiographie (Perikarderguss).

Rö-Thorax: Herzinsuffizienz, Kardiomegalie, Perikard-/Pleuraerguss.

2.7 Therapie

Es gibt keine kontrollierten Studien über die ideale Therapie des Myxödemkomas (EG-D). Da die Prognose entscheidend vom unverzüglichen Therapiebeginn abhängig ist, sollte der Patient bereits bei klinischem Verdacht auf ein Myxödemkoma intensiv überwacht werden und die entsprechende Therapie eingeleitet werden.

2.7.1 Notfallmanagement

a) Flüssigkeit: 1000ml isotone NaCl-Glucose-Mischlösung i.v. gemäß ZVD und Serumnatrium (Cave: SIADH).

b) Atemüberwachung, evtl. Intubation und kontrollierte mechanische Beatmung (Indikation großzügig stellen).

c) Schilddrüsenhormonsubstitution:

- L-Thyroxin 500µg (bzw. 300µg/m²) initial einmalig i.v., dann vom 2.Tag an 100µg/24h i.v. Umstellung auf perorale Therapie nach Stabilisierung des Patienten und Normalisierung von fT₄. Volle Substitutionsdosis 75–100µg/d p.o.
- oder L-Thyroxin oral, bzw. via nasogastrische Sonde, falls kein i.v.-Präparat vorhanden (Cave: schlechte, inkonstante Resorption): initial 500µg, dann 8stündlich 75µg p.o. (Erhaltungsdosis 75–100µg/d p.o.).
- Die Anwendung von Trijodthyronin wurde in der Akutbehandlung der Hypothyreose aufgrund der Kinetik (rasche Änderung der Serumspiegel, mehrere Tagesdosen) und dem hohen Nebenwirkungspotential (Arrhythmien, kardiale Ischämie) weitgehend verlassen.

d) Hydrocortison: 8stündlich 100mg i.v. (begleitende NNR-Insuffizienz, bei kombiniertem Autoimmunsyndrom gehäuft).

e) Antibiotische Behandlung i. v. (empirisch) bis zum Erhalt der Kulturen, dann evtl. gezielte Therapie (Infekte häufige Auslöser, Temperatur und Leukozyten nicht verwertbar!).

f) Diuretika, evtl. ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz (Dosisreduktion).

g) Transfusionen bei Hämatokrit < 30%.

h) Endogene Wärmezufuhr (Decken), kein externes Aufwärmen (Cave: periphere Vasodilatation und Schock).

2.7.2. Weitere Maßnahmen

- Behandlung auslösender Krankheiten.
- Eine erste klinische Besserung kann anhand von Klinik, Bewusstseinslage, Körpertemperatur und Atemfrequenz abgeschätzt werden und ist 12–24 Stunden nach Therapiebeginn zu erwarten.

2.7.3 Überwachung und Kontrollmaßnahmen

Regelmäßige Kontrolle der Vitalzeichen: Herzfrequenz, Atmung, Blutdruck, ZVD, Diurese; Rektaltemperatur mit Spezialthermometer 4stündlich; Elektrolyte, Glukose: 12stündlich, bei SIADH Serumnatrium 1–2stündlich.

2.8 Besondere Merkmale

Aufgrund verzögerter Medikamentenclearance besteht bei hypothyreoten Patienten die Gefahr der Wirkstoffakkumulation; stets ist eine Dosierungsanpassung verabreichter Medikamente erforderlich (z.B. Digitalis, Diuretika, Sedativa, Narkotika). Der Schweregrad der Erkrankung wird nicht von der Höhe der Hormonkonzentrationen, sondern von den klinischen Parametern bestimmt. Bei begründetem Verdacht auf ein Myxödemkoma sollte nicht gezögert werden, eine intravenöse L-Thyroxinbehandlung einzuleiten. Dabei muss

aber das Risiko von kardialen Nebenwirkungen (Koronarischämie, Rhythmusstörungen), speziell bei älteren Patienten berücksichtigt werden.

3. AKUTE NEBENNIERENKRISE (ADDISON-KRISE)

3.1 Definition und Einteilung

Die akute Nebennierenrinden(NNR)-Insuffizienz (NNR-Krise, Addison-Krise) ist ein lebensbedrohliches Krankheitsbild, das infolge Mangel an endogenem Kortisol und Aldosteron entsteht. Dabei kann es sich um eine primäre NNR-Insuffizienz (= M. Addison) handeln, die sich zuerst oft schleichend entwickelt und dann durch auslösende Faktoren (**Stress**) akut dekompensiert. Bei der sekundären Insuffizienz liegen hypophysär-hypothalamische Läsionen oder eine langdauernde Kortikosteroidtherapie (häufigste Ursache) zugrunde. Die rasche Erkennung dieser unbehandelt letal verlaufenden Notfallsituation erlaubt eine erfolgreiche Therapie mit sehr guter Prognose.

3.2 Pathophysiologie

Bei der akuten NNR-Insuffizienz kann ein absoluter Hormonmangel (völlige Destruktion des endokrinen Organs) oder oft auch ein relativer Mangel (ungenügende Hormonproduktion bei erhöhtem Bedarf durch Stress) vorliegen. Die primäre NNR-Insuffizienz führt zum Ausfall des Kortisols (Glukokortikoidmangel) und Aldosterons (Mineralokortikoidmangel). Letzteres führt zu Veränderungen der Elektrolyte (Hyponatriämie und Hyperkaliämie, sowie zu Exsikkose und Hypotonie). Bei der sekundären NNR-Insuffizienz (ACTH-Mangel) werden die Mineralokortikoide weniger betroffen (häufig normale Elektrolyte). Kortisol hat wichtige Stoffwechselwirkungen auf den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fetthaushalt. und besitzt einen permissiven Effekt auf die Wirkungen von Adrenalin bzw. Noradrenalin.

3.3 Auslösende Faktoren (häufigste Ursachen) sind:

- **Stress** (Infekt, Operation, Trauma) bei latenter NNR-Insuffizienz, infolge
- **a) ACTH-Mangel** (meist infolge vorangehender Steroidtherapie, seltener Hypophysenläsionen)
 - b) vorbestehende NNR-Pathologie** (meist autoimmun, seltener Tbc, AIDS, sehr selten akute NNR-Blutungen bei Sepsis, Waterhouse-Friederichsen-Syndrom, Gerinnungsstörungen)
 - c) medikamentöse Interferenz mit NNR-Funktion** (Mitotane, Ketoconazol, Ethomidate – verminderte Steroidsynthese; Rifampicin, Phenytoin, Phenobarbital – verstärkter Steroidkatabolismus durch hepatische Enzyminduktion)

3.4 Typische Krankheitszeichen

- Der Verdacht aufgrund der Anamnese ist diagnostisch wegweisend (**dran denken!**)
- Die klinische Symptomatik ist mannigfaltig, oft oligosymptomatisch und kann beinhalten:
 - Gastrointestinal: Abdominalschmerzen, Nausea, Erbrechen, Diarrhoe.
 - Asthenie und Adynamie („Fatigue“), Myalgien, Arthralgien, depressives Zustandsbild
 - Hypoglykämie, Hypotonie (evtl. nur orthostatisch), evtl. Hyperthermie.
 - Exsikkose, Gewichtsverlust, Salzhunger, verstärkte Pigmentierung (primäre Formen).
 - Übergang in Schock mit Bewusstseinsverlust oder Exitus.

3.5 Differentialdiagnose

Gastroenteritis; andere Schock- und Komaursachen; akute Infektion bzw. Sepsis; pathologische Pigmentierung anderer Ursache (Hämochromatose, Medikamente); Differentialdiagnose der Hyperkaliämie, Hyponatriämie und prärenalen Niereninsuffizienz.

3.6. Notfalluntersuchungen

3.6.1. Anamnese

Vorbestehende primäre oder sekundäre NNR-Insuffizienz, auslösende Faktoren (s.o.), Einnahme von Kortikosteroiden oder NNR-supprimierenden Medikamenten (s.o.), kombinierte Autoimmunsyndrome (u.a. Dysthyreose, Diabetes mellitus Typ 1, Gastritis).

3.6.3. Klinik

Bewusstsein; Blutdruck, evtl. Schock; Hydratationszustand, Halsvenen; Pigmentierung (Handlinien, Areolen, Narben, Mundschleimhaut); Pubes- und Axillarbehaarung bei Frauen (Haarverlust); Vitiligo; Muskelschwäche, allgemeine Adynamie; Temperatur (erhöht).

3.6.4. Diagnostik

Labor: Serum: Kortisol (<550nmol/l vor Therapiebeginn!); Natrium (Hyponatriämie), Kalium (Hyperkaliämie), Harnstoff, Kreatinin (prärenale Niereninsuffizienz), Glukose (Hypoglykämie), Kalzium (Hyperkalzämie); Blutbild (Eosinophilie >3%); Urinstatus.

ABGA: metabolische Azidose.

EKG (selten Rhythmusstörungen); Thoraxröntgen (Tbc-Residuen).

CT: der Nebennieren (Blutung, Verkalkungen?).

3.7 Therapie

Es gibt keine kontrollierten Studien über die ideale Dosis der Kortisolersatztherapie bei der Addison-Krise (100-400mg Hydrocortison/24h). Empirisch kann folgendes empfohlen werden.

3.7.1 Notfallmanagement

- Blutentnahme für Kortisol (noch vor Therapiebeginn, jedoch Resultat nicht abwarten!)
- Hydrocortison initial 100mg i.v. (falls kein venöser Zugang: i.m.-Injektion), danach 10mg/h per infusionem bis orale Zufuhr möglich
- Flüssigkeit: 1000ml isotone NaCl-Glucose-Mischlösung über 30–60 Minuten i.v. (ZVK); total 1000–3000ml über 2 Stunden gemäß ZVD.

3.7.2 Weitere Maßnahmen

- Weiterer Flüssigkeits- und Elektrolytersatz (im allgemeinen 1000ml alle 3–4 Stunden in den ersten 12–24h), je nach Klinik und ZVD.
- Sobald orale Zufuhr möglich, Umstellung auf Hydrocortison (z.B. 50-30-10mg) Stufenweiser Abbau auf Erhaltungsdosis (z.B. 15-10-0 mg) (EG-D)
- Bei M. Addison in der Erhaltungsphase Gabe von Fludrocortison (0.1mg/d).

3.7.3 Überwachung und Kontrollmaßnahmen

Engmaschige Kontrolle der Vitalparameter, spez. Kreislaufüberwachung, ZVD, Gewicht. Regelmäßige Kontrolle von Glukose und Elektrolyten im Plasma.

3.8 Besondere Merkmale

- **Diagnostik:** Bei unsicherer Diagnose auch im Zweifelsfall immer als NNR-Krise behandeln. Unnötige Kurztherapie mit Hydrocortison schadet nicht, verpasste Diagnose kann fatal sein. Zur Diagnosesicherung wird bei Erstdiagnose die Messung von Se-

rum Cortisol 30 Minuten nach Gabe von 1µg ACTH1-24 (low dose Synacthen Test) oder die elektive Durchführung eines Insulinhypoglykämietestes empfohlen (Facharzt).

- **Hyperkaliämie:** Durch Rehydratation und Hydrocortisongabe wird das Kalium praktisch immer gesenkt. Keine Insulingabe! (vermehrte Insulinsensitivität: Hypoglykämierisiko).
- **Mineralokortikoide:** In der Notfalltherapie nicht notwendig (hohe Hydrocortisondosis hat mineralokortikoiden Effekt).
- **Intensivpflegebedürftige,** nebennierengesunde Patienten erreichen z.B. im septischen Schock Cortisolwerte von >1000nmol/l. Deshalb wird von einigen Autoren eine **relative, substitutionsbedürftige, Nebenniereninsuffizienz** postuliert, wenn Cortisolwerte bei intensivpflegebedürftigen Patienten <1000nmol/l sind oder sich 30Min nach iv Gabe von 250ug ACTH1-24 Test um weniger als 250nmol/l erhöhen. Ob in dieser Situation eine parenterale Kortisolsubstitution sinnvoll ist, ist **umstritten**.
- **Rezidivprophylaxe:** Notfall-Ausweis, Patientenaufklärung, Stressprophylaxe

I) LABOR- REFERENZWERTE KBS

Hypophyse

IGF-1 (1nmol/l=7.6ug/l)	
16-39J.	16 - 52nmol/l
40-54J	10 - 40nmol/l
ab 55J	6 - 30nmol/l
Vd.a. GH-Mangel	<11 (<17)nmol/l
HGH (1ug/l=2.6mU/l=46pmol/l)< 11.5mU/l	
n. 75g OGTT	<2.6mU/l
Peak n. ITT	>13mU/l
..Peak n. GRF&Arg Stimul	>11mU/l
Prolaktin (1ug/l = 24 uU/l)	
♂	4.1 - 18.4µg/l
♀	3.4 - 24.1µg/l
SS 1. Trimenon	≈50µg/l
2. Trimenon	≈100µg/l
3. Trimenon	≈200µg/l
20' n. 0.2mg TRH iv (30' nasal)	>2x↑

Wasser und Elektrolyte

P-ADH	2 - 12pg/ml
S-Osm	280-300mmol/kg
U-Osm	200-1200mmol/kg

Na	131-142mmol/l
-----------	---------------

Schilddrüse

TSH basal	0.33 - 4.49mU/l
20' n. 0.2mg TRH iv	3.5 - 30mU/l
30' n. 2mg TRH nasal	3.5 - 30mU/l
3h n. 40mg TRH oral	5.0 - 35mU/l
ft4	11.6 - 22.0pmol/l
ft4-Index	
T4	64 - 163nmol/l
T3	0.82 - 2.3nmol/l
ft3	32.6 - 5.6pmol/l
Peroxydase (TPO)-AK	< 100U/ml
Thyreoglobulin-(Tg)-AK	< 100U/ml
TSH-Rezeptor-AK (TRAK)	< 1.5U/l
Tg (n. tot. Stx)	< 6.0ng/ml
Jod im Urin (*7.7=nmol/d)	50-200mg/d
Calcitonin (JA Fischer)	< 50ng/l
2',5',10' n. Pentagastrin	<100ng/l

Kalzium und Knochen

Calcium	2.12 - 2.65mmol/l
ionisiertes Calcium	1.15-1.3mmol/l
Albumin	35-52g/l
korr: Alb 10g/l↓↑	⇒Ca 0.25mmol/l↓↑
Phosphat	0.8-1.5mmol/l
Parathormon intakt	12 - 72pg/ml
AP	31-108 U/l
Osteocalcin	
U-Calcium/Krea	0.1 - 0.3mmol/mmol
U-Phosphor/Krea	2.2 - 6mmol/mmol
U-Pyridinolin/Krea	40 - 100nmol/mmol
U-Deoxyppy./Kreat	8 - 20nmol/mmol

Gonaden

(♀ ⇒ 3Tag d. Zyklus*)	
(* bei Amenorrhoe 3d n. „Gestagentest“)	
LH	
präpuberal	0.2-5mU/l
♀	1.7 - 8.6mU/l
♀	2.4 - 12.6mU/l
♀	14 - 96mU/l
♀	1.0 - 11.4mU/l
♀	7.7 - 58.5mU/l
n. LHRH (peak)	>3x↑
FSH	
präpubertär	<2mU/l
♀	1.5 - 12.4mU/l
♀	3.5 - 12.5mU/l
♀	4.7 - 21.5mU/l
♀	1.7 - 7.7 mU/l
♀	25.8 - 135.0mU/l
n. LHRH (peak)	>2x↑
β-HCG	<4.5mU/ml
Testosteron, total	
♂ (ab 30LJ 1%↓ p. a.)	9.9 - 28.0nmol/l
♂	1.5-2.5↑
♀	0.2 - 2.9nmol/l
freies Testosteron	
♂	38.1 - 142pmol/l
♀	2.1 - 11.1pmol/l
Östradiol (E2)	
♂	40 - 161pmol/l
♀	2.3-2.9x↑
♀	90 - 716pmol/l
♀	243 - 1509pmol/l
♀	147 - 958pmol/l
♀	37 - 145pmol/l
SHBG (im Alter↑)	
♂	13 - 711nmol/l
♀	8 - 114nmol/l
DHEA-S	
♂	2.0 - 11.0µmol/l
♀	2.5 - 10.3µmol/l
♀	2.4 - 6.9µmol/l
♀	1.0 - 5.0µmol/l
DHEA >18 J	5.6-28nmol/l
Progesteron	
♂	0.3 - 0.9nmol/l
♀	0.5 - 1.7nmol/l
♀	4.9 - 72.0nmol/l
17-OH-Progesteron bei V.a. AGS	
♂ & ♀ basal / n. ACTH <6 (3) / 7.5nmol/l	
(♀ luteal	<9nmol/l)
heterozygot	< 30 / 50nmol/l

Nebenniere

Cortisol basal, morgens	85 - 638nmol/l
8h n. 1 mg Dexam.	< 70 (130)nmol/l
30' n. 1ug Synacthen iv	> 500nmol/l
CortisolUrin/24h	< 250nmol/l/24h
11-Deoxycort (CS)	<12nmol/l
8h n. Metopiron	>130nmol/l
P-ACTH	7 - 50ng/l
basal, Morgens, ohne Stress	<20ng/l
Aldosteron (1pmol/l = 27.7ng/dl)	
stehend	170 - 510pmol/l
liegend (60')	ca. 50% von stehend
n. NaCl	<230pmol/l
aktives P-Renin (aPR, mU/l / 1.6-→pg/ml)	
(aPR [pg/ml] = PRA[ng/ml/h] x 8.8 + 6.6)	
stehend	7-76 mU/l
liegend (60')	5-47mU/l
Aldosteron/aPR-ratio	<25 pmol/l / mU/l

Kalium	3.7 - 4.7mmol/l
---------------	-----------------

Kalium im Urin	< 30mVal/24h
P-Adrenalin	165 - 468pmol/l
P-Noradrenalin	1082 - 1623pmol/l
Adrenalin Urin/24h	< 110nmol/l
Adrenalin Urin/Krea	<15nmol/mmol
Noradrenalin Urin/24h	< 472nmol/l
Noradrenalin Urin/Krea	<75nmol/mmol
Clonidin-Test (pmol / 6 ≈ ng/l)	
P-A&NA um >40%↓ bzw. <2750pmol/l	

Diabetes

Glc nüchtern Plasma	<6 (7)mmol/l
2h n. 75g OGTT	<7.8 (11.1)mmol/l
Glc nüchtern Gravida	<5mmol/l
Glc 2h pp Gravida	<7mmol/l
HbA1c	
norm	
Zielwert bei D.m.	6-7%
Fructosamin	<285umol/l
Restsekretion: C-Peptid/Glc nü	>70
IR (HOMA): Glc x Insulin mU/L / 22.5 <1	

Lipide

Triglyderide (nüchtern)	0.5-2.3mmol/l
Cholesterin	3-5.2mmol/l
LDL-C	1.6-3.4mmol/l
HDL-C	0.9-2.2mmol/l

Sonstiges

N.B. VBGA ⇒ "gratis" ionisiertes Ca, Glc, Na, K	
K	3.7-4.7mmol/l
Chlorid	97-110mmol/l
Kreatinin	60-117umol/l
Harnstoff	3.4-8.7 mmol/l
Harnsäure	258-491umol/l
Procalcitonin	<0.5ng/l

LITERATURVERZEICHNIS

(relevante Auswahl aus der angloamerikanischen Literatur)

Standardlehrbuch

Becker K.L. (ed). Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism.
3rd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Co; 2001;

1. Hypothalamus, Hypophyse, ADH

Chrousos GP: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 322: 1351.

Constine LS, et al: Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors.
Daneshdoost L et al: Recognition of gonadotroph adenomas in women. *N Engl J Med* 1991; 324: 589

Donovan LE, Corenblum B: The natural history of the pituitary incidentaloma. *Arch Intern Med* 1995; 155: 181

Glick RP, Tiesi JA: Subacute pituitary apoplexy: Clinical and magnetic resonance imaging characteristics. *Neurosurgery* 27: 214, 1990

Hall WA et al: Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: Occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 1994; 120: 817

Helseth A et al: transgenic mice that develop pituitary tumors: A model for Cushing's disease. *Am J Pathol* 1992; 140: 1071

Johnson MR et al: The evaluation of patients with a suspected pituitary microadenoma: Computed tomography compared to magnetic resonance imaging. *Clin Endocrinol* 36: 335, 1992

Klibanski A, Zervas NT: Diagnosis and management of hormone-secreting pituitary adenomas. *N Engl J Med* 1991; 324: 822

Magiakow MA et al: Cushing's syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 1994; 331: 752

Melmed S. (editor): *The Pituitary*. Blackwell, 1995, 795

Melmed S: Acromegaly. *N Engl J Med* 322: 966, 1990

Mindermann T, Wilson CB: Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 1994; 41: 359

Molitch ME: Gonadotroph cell pituitary adenomas. *N Engl J Med* 1991; 324: 626
N Engl J Med 1993; 328:87

Reeves WB, Andreoli TE: The posterior pituitary and water metabolism. In: *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th ed. Wilson JD, Forster DW (editors). Saunders, 1998

Reyes-Fuentes A, Velduis JD: Neuroendocrine physiology of the normal male gonadal axis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 129

Robertson GL: Diabetes insipidus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24: 549

Robertson GL: The endocrine brain and pituitary gland. In: *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, Part II. Becker KL (editor). Lippincott, 2001

Rosen T, Bengtsson BA: Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 336: 285, 1990

Rudman D et al: Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med* 323: 1, 1990

Schlechte J, Walkner L, Kathol M: A longitudinal analysis of premenopausal bone loss in healthy women and women with hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 698

Tahir AH, Sheeler LR: Recurrent Cushing's disease after transsphenoidal surgery. *Arch Intern Med* 152: 977, 1992

Thorner MO et al: The anterior pituitary. In: *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th ed. Wilson JD, Foster DW (editors). Saunders, 1998

Vance ML: Hypopituitarism. *N Engl J Med* 1994; 330: 1651

Webster J et al: Low recurrence rate after partial hypophysectomy for prolactinoma: The predictive value of dynamic prolactin function tests. *Clin Endocrinol* 1992; 33: 35

Weiss J et al: Hypogonadism caused by a single amino acid substitution in the β -subunit of luteinizing hormone. *N Engl J Med* 326: 179 1992

2. Schilddrüse

Aronow WS: The heart and thyroid disease. *Clin Geriatr Med* 1995; 11: 219

Bahn RS et al: Diagnosis and management of Graves' ophthalmopathy. Clinical review 13. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 559

Baltisberger BL et al: Decrease of incidence of toxic nodular goiter in a region of Switzerland after full correction of mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 546

Bartalena L et al: Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 73

Bayer MF: Effective laboratory evaluation of thyroid status. *Med Clin North Am* 1991; 75: 1

Braverman LE, Utiger RD (editors): *Werner and Ingbar's The thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 8th ed. Lippincott, 2000, 1082 pp

Brent GA: The molecular basis of thyroid hormone action. *N Engl J Med* 1994; 331: 847

Burrow FN: The thyroid: nodules and neoplasms. In: *Endocrinology and Metabolism*, 3rd ed. Felig P, Baxter JD, Frohman LA (editors). McGraw-Hill, 1995

Cady B: Papillary carcinoma of the thyroid. *Semin Surg Oncol* 1991; 7: 81

Cavalieri RR: The effects of nonthyroid disease and drugs on thyroid function. *Med Clin North Am* 1991; 75: 27

Davies PH, Franklyn JA: The effect of drugs on tests of thyroid function. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40: 439

Dayan CM, Daniels GH: Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335: 99

Fagin JA: Genetic basis of endocrine disease 3: Molecular defects in thyroid gland neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1398

Farrar JJ, Toft AD: Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: Current issues. *Clin Endocrinol* 1991; 35: 207

Feldt-Rasmussen U: Reassessment of antithyroid drug therapy of Graves' disease. *Ann Rev Med* 1993; 44: 323

Franklin JA: The management of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 330: 1731, 1994

Franklyn JA et al: Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med* 1998; 338: 712

Franklyn JA: The management of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1994; 330: 1731

Gagel RF et al: Clinical Review 44. Medullary thyroid cancer: Recent progress. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 809

Gaitan E, Nelson NC, Poole GV: Endemic goiter and endemic thyroid disorders. *World J Surg* 1991; 15: 205

Gharib H, Mazzaferri EL: Thyroicine suppressive therapy in patients with nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 386

Greenspan FS: The problem of the nodular goiter. *Med Clin North Am* 1991; 75: 195

Harjaj KJ, Licata AA: Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med* 1997; 126: 63

Hurley DL, Gharib H: Evaluation and management of multinodular goiter. *Otolaryngol Clin North Am* 1996; 29: 527

Jordan RM: Myxedema coma: Pathophysiology, therapy and factors affecting prognosis. *Med Clin North Am* 1995; 79: 185

Larsen PR, Ingbar SH: The thyroid gland. In: *Williams Textbook of Endocrinology* 9th ed. Wilson JD, Foster DW, Saunders, 1998

Lazar MA, Chin WW. Nuclear thyroid hormone receptors. *J Clin Invest* 1990; 86: 1777

Mandel SJ et al: Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Eng J Med* 1990; 323: 91

Martino E et al: Amiodarone iodine-induced hypothyroidism: Risk factors and follow-up in 28 cases. *Clin Endocrinol* 1987; 26: 227

Maxwell JG et al: Fine needle aspiration cytology and thyroid surgery in the community hospital. *Am J Surg* 1996; 172:529

Mazzaferri EL, Jhiang SM: Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418

MCDougal IR: Graves' disease: Current concepts. *Med Clin North Am* 1991; 75: 79

Mulder JE: Thyroid disease in women. *Med Clin North Am* 1998; 82: 103

Nademanee K et al: Amiodarone and thyroid function. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 21: 427

Oppenheimer JH et al: A therapeutic controversy. Thyroid hormone therapy: When and what? *J Clin Endocrinol Metab* 80: 2873, 1995

Rapaport B, Nagayama Y: The thyrotropin receptor 25 years after its covery: New insights after molecular cloning. *Mol Endocrinol* 1992; 6:145

Rapaport B: Pathophysiology of Hashimoto's thyroiditis and hypothyroidism. *An Rev Med* 1991; 42:91

- Ribeiro RCJ, Kushner PJ, Baxter JD: The nuclear hormone receptor gene superfamily. *Ann Rev Med* 1995; 46: 443
- Ridgway EC: Clinician's evaluation of a solitary thyroid nodule. *Clinical review* 30. *J Clin Endocrinol Metabol* 1992; 74: 231
- Roti E, Emerson CH: Postpartum thyroiditis. *Clinical review* 29. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 3
- Schlumberger MJ: Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 297
- Sievert R: Drugs and thyroid function. *N Engl J Med* 333: 1688, 1995
- Sills IN: Hyperthyroidism. *Pediatr Rev* 1994; 15: 417
- Singer PA et al: Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* 1995; 273: 808
- Singer PA: Thyroiditis: Acute, subacute, and chronic. *Med Clin North Am* 75: 61, 1991
- Thyrotoxic storm, in *The Thyroid*, 7th ed, LE Braverman, RD Utiger (eds). Philadelphia, Lippincott, 1996, p 701
- Tietgens ST, Leinung MC: Thyroid storm. *Med Clin North Am* 1995; 79: 169
- Toft AF: Thyroxine therapy. *N Engl J Med* 1994; 331:
- Utiger RD: Thyrotropin-receptor mutations and thyroid dysfunction. *N Engl J Med* 1995; 332: 183
- Wartofsky L (editor): *The thyroid gland*. In: *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, 3rd ed. Becker KL (editor). Lippincott, 2001
- Wartofsky L: Myxedema coma, in *The Thyroid*, 7th ed, LE Braverman, RD Utiger (eds). Philadelphia, Lippincott, 1996, p 871
- Weintraub BD (editor): *Molecular Endocrinology: Basic Concepts and Clinical Correlations*. Raven Press, 1995, 523 pp
- Woeber KA: Subclinical thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1065
- Yeatts RP: Grave's ophthalmopathy. *Med Clin North Am* 1995; 79: 195

3. Nebennierenrinde / Nebennierenmark

- Ahonen P et al: Clinical evaluation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APCED) in a serie of 68 patients. *N Engl J Med* 1990; 322: 1829
- Baxter JD: Minimizing the side effects of glucocorticoid therapy. *Adv. Intern Med* 1990; 35: 173
- Beldjord C et al: The RET protooncogene in sporadic pheochromocytoma: Frequent MEN 2-like mutations and new molecular defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2063
- Betterle C et al: Clinical review 93: Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1049
- Cornelis JM et al: Clinical screening as compared with DANN analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med* 1994; 331: 828
- Crousos GP: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 322: 1351

Cryer PE: Physiology and pathophysiology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system. *N Engl J Med* 1980; 303: 436

Ehrmann DA, Rosenfield RL: Hirsutism: Beyond the steroidogenic block. *N Engl J Med* 1990; 323: 909

Extabe J, Vazquez JA: Morbidity and mortality in Cushing's disease: An epidemiological approach. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 479

Francis IR et al: Integrated imaging of adrenal disease. *Radiology* 1992; 184: 1

Gagel RF et al: The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2a: An 18-year experience. *N Engl J Med* 1988; 318: 478

Gagner M et al: Early experience with laparoscopic approach for adrenalectomy. *Surgery* 114: 1120, 1993

Grinspoon SK, Bilezikian JP: HIV disease and the endocrine system. *N Engl J Med* 1992; 327: 1360

Grinspoon SK, Biller BMK: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 923

Kasperlik-Zaluska AA et al: Association of Addison's disease with autoimmune disorders: A long-term observation of 180 patients. *Postgrad Med J* 1991; 67: 984

Keljo DJ, Squires RH Jr: Clinical problem-solving. Just in time. *N Engl J Med* 1996; 334: 46 (A clinical exercise highlighting the challenges of diagnosing Addison's disease.)

Kong MF, Jeffcoate W; Eighty-six cases of Addison's disease. *Clin Endocrinol* 1994; 41: 757

LaRochelle GE Jr et al: Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with rheumatic disease receiving low-dose prednisone. *Am J Med* 1993; 95: 258

Ledger GA et al: Genetic testing in the diagnosis and management of multiple endocrine neoplasia type II. *Ann Intern Med* 1995; 122: 218

Loriaux DL: The adrenal glands. In: Becker KL (editor): *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, Lippincott, 3rd ed., 2001

Miller, WL, Tyrell JB: The adrenal cortex. In: *Endocrinology and Metabolism*, 3rd ed. Felig P, Baxter JD, Frohman La (editors). McGraw-Hill, 1995

Neumann HPH et al: Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med* 329: 1531, 1993

New MI: Steroid 21-hydroxylase deficiency (congenital adrenal hyperplasia). *Am J Med* 98: 2S, 1995

Oelkers W: Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335: 1206

Oldfield EH et al: Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325: 897

Orth DN, Kovacs WJ, De Bold CR: The adrenal cortex. In: *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th ed. Wilson JD, Foster DW (editors). Saunders, 1998

Orth DN: Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 791

Pommier RF, Brennan MF: An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. *Surgery* 1992; 112: 963

Reichlin S: Neuroendocrine-immune interactions. *N Engl J Med* 1993; 329: 1246

- Reinig JW, Doppman JL: Magnetic resonance imaging of the adrenal. *Radiologe* 26: 186, 1986
- Ross NS, Aron DC: Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 1990; 323: 1401
- Schlaghecke R et al: The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1992; 326: 226
- Soni A et al: Adrenal insufficiency occurring during septic shock: Incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med* 1995; 98: 266
- Walker BR, Williams BC: Corticosteroids and vascular tone: Mapping the messenger maze. *Clin Sci* 1992; 82: 597
- Werbel SS, Ober KP: Acute adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 303
- Werbel SS, Ober KP: Pheochromocytoma: Update on diagnosis, localization, and management. *Med Clin North Am* 1995; 779: 131

4. Kalzium- und Knochenstoffwechsel

- Arnold A et al: Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. *J Clin Invest* 1995; 95: 2047
- Bilezikian JP et al: *The Parathyroids*. Raven Press, 1994, 859 pp
- Bilezikian JP: Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 1992; 326: 1196
- Bilezikian JP: Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3431
- Black DM et al: Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535
- Brown EM: Homeostatic mechanism regulating extracellular and intracellular calcium metabolism. In: *The Parathyroids*. Bilezikian JP et al (editors), Raven Press, 1994
- Bush et al: Effects of hormone therapy on bone mineral density (PEPI trial). *JAMA* 1996; 276: 1389
- Cordeiro AC et al: Parathyroid carcinoma. *Am J Surg* 1998; 175: 52
- Crandall C: Risedronate: A clinical review. *Arch Intern Med* 2001; 161: 353
- Cummings SR et al: Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 1993; 341: 72
- Cummings SR et al: Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1989; 322: 767
- Cummings SR, Black D: Bone mass measurements and risk of fracture in Caucasian women: A review of findings from prospective studies. *Am J Med* 1995; 98: 24S
- Delmas PD et al: Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641
- Deftos LJ: Hypercalcemia: Mechanisms, differential diagnosis, and remedies. *Postgrad Med* 1996; 100: 119
- Delmas PD et al: Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641

Eastell R: Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 736

Haussler MR et al: New understanding of the molecular mechanism of receptor-mediated genomic actions of the vitamin D hormone. *Bone* 1995; 17: 33 S

Huthison FN, Bell NH: Osteomalacia and rickets. *Semin Nephrol* 1992; 12: 127

Joborn C et al: Self-rated psychiatric symptoms in patients operated on because of primary hyperparathyroidism and in patients with long-standing mild hypercalcemia. *Surgery* 1989; 105: 72

Johnston CC Jr et al: Clinical use of bone densitometry. *N Engl J Med* 1991; 324: 1105

Johnston CC Jr, Slemenda CW: Pathogenesis of osteoporosis. *Bone* 1995; 17: 19S

Lieberman UA et al: Effect of alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437

Kelepouris N et al: Severe osteoporosis in men. *Ann Intern Med* 1995; 123: 452

Khovidhunkit W et al: Clinical effects of raloxifene hydrochloride in women. *Ann Intern Med* 1999; 130: 431

Klein RM, Norman A: Diagnostic procedures for Paget's disease: Radiologic, pathologic, and laboratory testing. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24: 437

Kronenberg HM et al: Parathyroid hormone biosynthesis and metabolism. In: *The Parathyroids*. Bilezikian JP et al (editors) Raven Press, 1994

Ledger GA et al: Genetic testing in the diagnosis and management of multiple endocrine neoplasia type II. *Ann Intern Med* 1995; 122: 118

Kurland ES et al: Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: Effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3069

Lieberman UA et al: Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437

Melton LJ 3d et al: Risk of age-related fractures in patients with primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2269

Neer RM et al: Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434

NIH Consensus Development Conference: Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med* 1991; 114: 593

Ooi CG, Fraser WD: Paget's disease of bone. *Postgrad Med J* 1997; 73: 69

Orwoll E et al: Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604

Reid IR et al: Biochemical and radiologic improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate: A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Med* 1996; 102: 341

Riggs BL, Melton LJ 3d: The prevention and treatment of osteoporosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 620

Rizzoli R and Bonjour JP: Hormones and bone. *Lancet* 1997; 349: s120

Rosen CJ et al: Anabolic therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 957

Ross PD: Osteoporosis, Frequency, consequences, and risk factors. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1399

Saag KG et al: Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 292

Silverberg SJ: A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999; 341: 1249

5. Androgene, männlicher Hypogonadismus

Amin S et al: Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham Study. *Ann Intern Med* 2000; 133: 951

Bagatell CJ, Bremner WJ: Androgens in men: Use and abuses. *N Eng J Med*. 1996; 334: 707

Bahsin S et al: The effects of supraphysiological doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med* 1996; 335: 1

Barrett-Connor et al: Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: The Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 573

Behre HM et al: Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 40: 341

Behre HM et al: Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2386

Braunstein GD: Gynecomastia. *N Engl J Med* 1993; 328: 490

Goldstein I et al: Oral Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1397

Grey A et al: Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1016

Katznelson L et al: Increase in Bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4358

Korenman SG: Advances in the understanding and management of erectile dysfunction.

Kretser DM: Male infertility. *Lancet* 1997; 349: 787

Lerner SE, Melman A, Christ GJ: A review of erectile dysfunction: New insights and more questions. *J Urol* 1993; 149: 1246

Lukas SE: Current perspectives on anabolic-androgenic steroid abuse. *Trends Pharm Sci* 1993; 14: 61

Nachtigall LB et al: Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: A treatable form of male infertility. *N Engl J Med* 1997; 336: 410

Morley et al: Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000; 49: 1239

Nieschlag E et al: Männliche Gonaden. In: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (ed). *Rationelle Diagnostik in der Endokrinologie, einschliesslich Diabetologie und Stoffwechsel*. Thieme, Stuttgart (1993), 186

NIH Consensus Statement: Impotence. 1992; 10: 1

Pierik FH et al: Serum Inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3110

Snyder PJ et al: Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1966

Snyder PJ et al: Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2670

Swerdloff RS, Wang C: Androgen deficiency and aging in men. West J Med 1993; 159: 579

Tenover JS: Effects of testosterone supplementation in the aging male. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 1092

Tenover JL: Testosterone replacement therapy in older men. Int J Androl 1999; 22: 300

Testosterone patches for hypogonadism. Med Lett Drugs Ther 1996; 38: 49

Vermeulen A: The male climacterium. Ann Med 1993; 25: 531

Whitcomb RW, Crowley WF Jr: Male hypogonadotropic hypogonadism. Endocrinol Metab Clin North Am 1993; 22: 125

6. Endokrinologische Notfälle

Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening Thyrotoxicosis. Thyroid storm. Endocrin Metab Clin . 1993;22:263-77.

Kley HK und Schlaghecke R. Thyreotoxische Krise. In: Endokrine Notfälle-Krisenmanagement bei Hormon- und Stoffwechselerkrankungen. Kley HK und Schlaghecke R (eds) Georg Thieme Verlag. Stuttgart, New York. 1996. 26-29

Nicoloff JT, LoPresti JS. Myxedema Coma. A form of decompensated hypothyroidism. Endocrin Metab Clin. 1993;22:279-90.

Kley HK und Schlaghecke R. Myxödemkoma. In: Endokrine Notfälle-Krisenmanagement bei Hormon- und Stoffwechselerkrankungen. Kley HK und Schlaghecke R (eds). 1996. 22-25

Oelkers W. Adrenal insufficiency. N Engl J Med 1996;335:1206-12.

Nylen ES, Zaloga GP, Becker KL, Burman KD, Wartofsky L, Müller B, White JC, Alarifi AA. Current and future endocrine therapeutics in critical illness. In: Becker K.L. (ed). Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 3rd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Co; 2001; 232: 2108-23

Beishuizen A, Thijs LG. Relative adrenal failure in intensive care: an identifiable problem requiring treatment? Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2001;15:513-31.