

Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder

Von G. Bodechtel

Unter Mitarbeit von

A. Bernsmeier
F. Erbslöh
G. Fruhmann

F. Kazmeier
E. Kazner
K. Kohlmeyer
A. Kollmannsberger
H. Ley

F. Marguth
F. Mittelbach
H. Sack
A. Schrader
K. Schwarz

P. C. Scriba
R. Spatz
A. Struppler
H. Wild

3., neubearbeitete und erweiterte Auflage

564 zum Teil farbige Abbildungen, 27 Tabellen



Georg Thieme Verlag Stuttgart 1974

Inhaltsverzeichnis

Vorwort zur 3. Auflage	VII	Mitarbeiterverzeichnis	IX
----------------------------------	-----	----------------------------------	----

Erster Abschnitt

Erkrankungen des peripheren Nervensystems

Von G. BODECHTEL			1
Allgemeine Vorbemerkungen zur Anatomie, Pathogenese, Ätiologie und Klinik	3	Polyneuritis bei der Triorthokresylphosphatvergiftung	47
Polyneuritische Krankheitsbilder	6	Vaskuläre Polyneuritiden und Neuritiden	48
Polyneuritischer Symptomenkomplex	6	Polyneuritis bei der Thrombangiitis obliterans	49
Polyneuritiden bei Infektionen	12	Polyneuritis bei der Periarteriitis bzw. Panarteriitis nodosa	49
Postdiphtherische Polyneuritis	12	Herpes zoster	51
Botulismus	13	Neurale Muskelatrophie und hypertrophische Neuritis	54
Polyneuritis bei infektiösen Darmerkrankungen	14	Tumoren der peripheren Nerven	55
Fleckfieberpolyneuritis	15		
Para- und postinfektiöse Polyneuritiden	15	Symptomatologie, Pathogenese und Differentialdiagnose der Erkrankungen einzelner Nerven	56
„Allergische Polyneuritiden“	15	Hirnnerven	56
Serogenetische Polyneuritis	15	Nervus olfactorius	57
Polyneuritis bei Tuberkulose	17	Nervus opticus (Störungen des Sehens)	58
„Rheumatische“ Polyneuritis-Mononeuritis	17	Augenmuskelnerven	67
Idiopathische Polyneuritis (Landry-Guillain-Barré-Strohl)	18	Okulomotoriuslähmung	69
Granulomatöse Polyneuritiden	18	Abduzenslähmung	75
Lepropolyneuritis, sog. Polyneuritis Hansen	18	Trochlearislähmung	76
Polyneuritis bei Morbus Besnier-Boeck-Schaumann	21	Nervus trigeminus	77
Polyneuritiden bei blastomatösen paraneoplastischen Prozessen	22	Nervus facialis	82
Dystrophische Polyneuritiden	24	Nervus statoacusticus (Nervus vestibulocochlearis)	87
Polyneuritis beim Diabetes mellitus	24	Nervus vestibularis (Radix vestibularis)	88
Schwangerschaftspolyneuritis	27	Nervus cochlearis (Radix cochlearis)	90
Polyneuritiden bei Mangel- und Fehlernährung (alimentär-dystrophische Polyneuritis)	28	Vagus-Gruppe	91
Porphyrie	31	Nervus accessorius	94
Renal bedingte Polyneuritiden	36	Nervus hypoglossus	95
Toxische Polyneuritiden	36	Nervenläsionen im Zervikobrachialbereich unter besonderer Berücksichtigung traumatischer Schäden	97
Bleipolyneuritis	37	Nervus radialis (C 5–Th I)	97
Thalliumpolyneuritis	39	Nervus axillaris	99
Arsenpolyneuritis	40	Nervus ulnaris (C 8–Th I)	99
Schwermetallpolyneuritiden	43	Nervus medianus (C 6–Th I)	102
Bariumpolyneuritis	43	Nervus musculocutaneus	105
Neuritis und Polyneuritis bei der Kohlenoxydvergiftung	44	Plexus brachialis	105
Neuritis und Polyneuritis bei Schwefelkohlenstoffvergiftung	44	Plexus cervicalis (C I–C4)	109
Neuritiden und Polyneuritiden durch Arzneimittel und bei Vergiftungen durch andere organische Substanzen	44		

Nervenläsion im Lumbosakralbereich 110
 Nervus ischiadicus (L 5-S 2) 110
 Nervus femoralis (Th 12-L 4) 112
 Nervus obturatorius 112
 Lähmungen der Beckenmuskulatur 113

Zweiter Abschnitt

Erkrankungen des zentralen Nervensystems

Kapitel I

Zirkulationsstörungen des Gehirns, der Meningen und des Rückenmarks 129
 Von A. BERNSMEIER

Durchblutungsstörungen des Gehirns 129
 Diagnose „zerebrale Zirkulationsstörung“ 130
 Technische Hilfsmethoden und ihre Bedeutung 132
 Regulation der Hirndurchblutung und ihre Störungen 140

Zirkulatorisch bedingte Krankheitsbilder des Gehirns 145
 Ortsdiagnose – Gefäßsyndrome 145
 Störungen der Blutzufuhr durch extrakranielle Gefäßschäden 145
 Gefäßsyndrome bei intrakraniellen Verschlüssen 160

Spezielle Artdiagnose nach Ätiologie und Pathogenese 170
 Schlaganfall (Apoplexie) 170
 Luftembolie 186
 Fettembolie 187
 Parasitenembolie 188
 Thromboembolie 188
 Gefäßkrankheiten 194
 Zerebrale Durchblutungsstörungen durch Ursachen außerhalb des Gehirns 209

Gefäßstörungen im Bereich der Hirnhäute 230

Zirkulationsstörungen des Rückenmarks 242
 Literatur 251

Kapitel II

Entzündliche Erkrankungen des Nervensystems, Neurolues und multiple Sklerose 256

Infektiös-entzündliche Erkrankungen des zentralen Nervensystems 256
 Von F. KAZMEIER, F. MITTELBACH und A. SCHRADER

Allgemeine Symptome 256
 Entzündungen im Bereich der Hirnhäute 258
 Akute eitrige Meningitiden 259
 Nichteitrige (lymphozytäre) Meningitiden 263
 Entzündliche Erkrankungen des Hirns und Rückenmarks 280
 Poliomyelitis anterior 280
 Epidemische Enzephalitis 292
 Lyssa 296
 Tetanus 298
 Enzephalomyelitiden 300

Aszendierende Neuritis 114
Vegetativ-trophische Störungen der Peripherie 115
 Literatur 122

Hirnabszeß – citrige Enzephalitis 305
 Myelitis transversa 308
 Parasitäre Erkrankungen des Zentralnervensystems 311
 Literatur 314

Syphilitische Erkrankungen des Nervensystems 316
 Von G. BODECHTEL und A. SCHRADER

Artdiagnose und Einteilung 316
 Lues cerebrospinalis 318
 Tabes dorsalis 325
 Progressive Paralyse 336
 Konnatale Lues 340
 Literatur 342

Multiple Sklerose 342
 Von A. SCHRADER
 Literatur 367

Kapitel III

Raumfordernde Prozesse 368

Hirntumoren 368
 Von G. BODECHTEL, F. MARGUTH, A. KOLLMANN-SBERGER und E. KAZNER

Intrakranielle Drucksteigerung 368
 Allgemeine Vorbemerkungen zur Symptomatik und Pathogenese 368
 Differentialdiagnose der raumfordernden Prozesse 369
 Diagnostische Bedeutung zerebraler Allgemein- und Herdsymptome 375

Lokal- und Artdiagnose der Hirntumoren 382
 Stirnlappen 382
 Schläfenlappen 392
 Scheitellappen 397
 Hinterhauptlappen 401
 Balken 401
 Stammganglien 402
 Thalamus 403
 Mittelhirn 406
 Infratentorielle Tumoren 407
 Ventrikel 423
 Hirnbasis und Chiasmagegend 424
 Metastatische Hirntumoren 433

Das Szintigramm in der Diagnostik von Hirntumoren 437

Die Echoenzephalographie in der Diagnostik von Hirntumoren 439

Das Elektroenzephalogramm in der Diagnostik von Hirntumoren 441

Literatur 444

Rückenmarkstumoren 446
 Von G. BODECHTEL und A. SCHRADER

Klinische Symptome 446

Abgrenzung intramedulläre – extramedulläre Geschwülste 448

Liquorbefunde 450

Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule, Myelographie und Szintigraphie 451

Geschwulstarten 455

Extradurale, extra- und intramedulläre Tumoren 456

Kauda-Konus-Affektionen 467

Literatur 469

Kapitel IV

Stoffwechselkrankheiten und degenerative Prozesse des Zentralnervensystems 470
 Von F. ERBSLÖH, K. KOHLMAYER, H. SACK, H. SCHWARZ und P. C. SCRIBA

Einleitung und Systematik 470
 Von F. ERBSLÖH

Vorwiegend funktionelle metabolische Enzephalopathien 470

Genbedingte metabolische Enzephalopathien 471

Endogene Psychosen und Epilepsie als metabolische Hirnkrankheiten 471

Degenerative Prozesse 472

Dystrophische Prozesse 472

Atrophisierende Prozesse 473

Literatur 474

Vorwiegend funktionelle metabolische Enzephalopathien 474

Symptomatische metabolische Enzephalopathien 474

Zerebrale Allgemeinsyndrome 474
 Von F. ERBSLÖH

Hepatoportale Enzephalopathien und hepatische Komata 482
 Von F. ERBSLÖH und H. SACK

Nephrogene Enzephalopathien und urämische Komata 490
 Von F. ERBSLÖH und H. SACK

Innersekretorische Krankheitsbilder und Nervensystem 499

Nebennierenmarktumor – Phäochromozytom 499
 Von H. SACK

Endokrin bedingte Enzephalopathien 505
 Von H. SCHWARZ und P. C. SCRIBA

Überwiegend funktionelle metabolische Enzephalopathien infolge genbedingter Stoffwechselanomalien 532
 Von F. ERBSLÖH

Enzymopathien im Jugend- und Erwachsenenalter 533

Enzymopathien im Kindesalter (inborn errors of metabolism Garrod) 535

Literatur 547

Dystrophische Prozesse des Zentralnervensystems 554
 Von F. ERBSLÖH

Spongiose Dystrophien 554

Funikuläre Spinalerkrankung – Funikuläre Syndrome 554

Wernicke-Enzephalopathie 572

Zentrale pontine Myelinolyse 577

Marchiafava-Bignami-Syndrom (spongiose Dystrophie des Balkens) 577

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie 578

Creutzfeldt-Jakob-Krankheit 578

Wilson-Krankheit (hepatolentikuläre Degeneration) und symptomatischer Wilsonismus 582

Seltene familiäre Dystrophien 586

Einführung 586

Poliodystrophien (Gangliodystrophien und neuroaxonale Dystrophien) des Säuglings- und Kindesalters 587

Leukodystrophien (degenerative diffuse Hirnsklerose) des Säuglings- und Kindesalters 591

Poliodystrophien des Jugend- und Erwachsenenalters 595

Leukodystrophien des Jugend- und Erwachsenenalters und Spätformen 597

Schlußbemerkungen zu den seltenen familiären Dystrophien 599

Literatur 599

Atrophisierende Prozesse 607
 Von F. ERBSLÖH

Syndromdiagnose und Lokalisation als Voraussetzung der Differentialdiagnose degenerativer Prozesse der motorischen Systeme 607

Atrophisierende Prozesse des extrapyramidal-motorischen Systems 612

Systematische Atrophien der zerebellaren Systeme 642

Ataxiesymptome und ihre lokaldiagnostische Bedeutung 642

Systematik der Heredoataxien 643

Atrophisierende Prozesse des pyramidal-motorischen Systems (motor neuron diseases) 654

Nukleäre Atrophien (spinale progressive Muskelatrophien) 654

Myatrophische (amyotrophische) Lateralsklerose (Charcot-Krankheit) 684

Spastische Spinalparalyse (Strümpell-Lorrain) 697

Diffuse und umschriebene Großhirnatrophien 700
 Von F. ERBSLÖH und K. KOHLMAYER

Senile Demenz 700

Diffuse Hirnarteriosklerose (arteriosklerotische Demenz) 701

Alzheimer-Krankheit 701

Pick-Krankheit 702

Unklassifizierbare atrophisierende Prozesse 704

Literatur 705

Kapitel V

Mißbildungen und verwandte Affektionen des Nervensystems

Von F. MITTELBACH

Große Hirnmißbildungen, Skeletdeformitäten und Wachstumsstörungen, Porenzephalie 717

Wachstums- und Formbildungsstörungen am Hirnschädel 717

Porenzephalie 718

Dysrhapische Störungen und Krankheitsbilder mit noch ungewisser Zuordnung 719

Dysrhapie, Status dysrhapicus 720

Krankheitsbilder mit noch ungewisser Zuordnung

Der Syringomyeliekomplex 723

Phakomatosen 731

Mongoloide Idiotie 739

Literatur 740

Kapitel VI

Zerebrale Vergiftungen 742

Von H. LEY

Definition und Systematik 742

Exogene zerebrale Vergiftungen 742

Vergiftungen mit anorganischen Stoffen 742

Metalle 742

Phosphor 750

Halogene 750

Stickstoffverbindungen 751

Schwefelwasserstoff und Schwefelkohlenstoff 752

Vergiftungen mit organischen Stoffen 753

Aliphatische Verbindungen 753

Aromatische Kohlenwasserstoffverbindungen 765

Aromatische pflanzliche Gifte 768

Tiergifte 775

Endogene zerebrale Vergiftungen 775

Literatur 775

Kapitel VII

Traumatische und iatrogene Schäden 781

Von F. KAZMEIER und H. WILD

Traumatische Hirn- und Rückenmarksschäden 781

Schädel-Hirn-Traumen 781

Commotio cerebri 782

Contusio cerebri 783

Compressio cerebri (epidurale Blutung und subdurales Hämatom) 789

Wirbelsäulen- und Rückenmarkstraumen 794

Commotio spinalis 794

Contusio spinalis – Posttraumatische Myelomalazie 794

Hämatomyelie 795

Verletzung des Rückenmarks 796

Iatrogene Schäden 798

Schäden nach intramuskulären und intravasalen Injektionen 798

Schäden nach paravertebralen Injektionen 802

Schäden nach Punktionen der Liquorräume 804

Strahlenschäden 807

Schäden durch Nebenwirkungen von Arzneimitteln 808

Schäden durch chiropraktische Maßnahmen 809

Literatur 810

Dritter Abschnitt

Grenzgebiete der neurologischen Differentialdiagnose

Kapitel I

Muskelkrankheiten 815

Von F. ERBSLÖH

Einleitung und Systematik 815

Lokale Muskelaaffektionen 816

Leitsymptome 816

Systematik 816

Literatur 817

Funktionsmyopathien 817

Muskelschwäche als Leitsymptom 817

Myasthenische Syndrome – Myasthenia gravis (Myastheniekrankheit) 818

Adynamiesyndrome – Episodische Lähmungen 834

Myotonische Syndrome 839

Hereditäre Myotonien 841

Myotonia acquisita und myogene Pseudomyotonien 845

Neurogene Myotonien 845

Literatur 848

Degenerative Systemerkrankungen der Skelettmuskulatur, Muskeldystrophien und seltene endogen-metabolische Myopathien 851

Muskeldystrophien 851

Dystrophia musculorum progressiva 851

Okuläre Myopathien 867

Distale atrophisierende Myopathien 870

Myotonische Dystrophie (Myotonia atrophica Curschmann-Steinert) 873

Kongenitale Myopathien – Floppy infant 878

Zentrale Hypotonien 878

Peripherenervöse Systemerkrankungen 878

Myopathische Hypotonien 878

Seltene endogen-metabolische Myopathien 883

McArdle-Krankheit 883

Progressive Myopathien bei Glykogenosen . . . 884
 Progressive Myopathien mit abnormen Mitochondrien 886
 Literatur 888

Exogene Myopathien 892

Klinik und Pathologie 892

Exogen-metabolische Myopathien 892

 Nutritive diffuse Muskelatrophien 892

 Nekrotisierende Myopathien 893

 Exogen-metabolische Beckengürtelmyopathien 894

Myositiden 896

 Infektiöse und parasitäre Myositiden 897

 Allergische Myositiden 897

 Herdmiositis bei Kollagenosen 898

 Polymyositis, Dermatomyositis 899

 Literatur 909

Kapitel II

Erkrankungen der Wirbelsäule und des Schädels als Ursache neurologischer Affektionen . . . 911

Von H. WILD

Vertebrale Schmerzformen 911

Lumbosakrale Erkrankungen (Kreuz- und Ischiaschmerzen) 912

 Bandscheibenvorfall 912

 Wirbelgeschwülste 918

Vierter Abschnitt

Leitsymptome

Kapitel I

Hirnwerkzeugstörungen (Neuropsychologie) 973

Von K. KOHLMAYER

Frontale und frontoparietale Werkzeugstörungen 973

Zentroparietale (rolandische) Werkzeugstörungen 974

Parietookzipitale (retrorolandische) Werkzeugstörungen 975

Temporale Werkzeugstörungen 977

Okzipitale Werkzeugstörungen 977

Werkzeugstörungen als Summationssyndrome . 978

 Literatur 979

Kapitel II

Kopfschmerzen 980

Von G. BODECHTEL

Allgemeine Pathogenese 980

Raumfordernde Prozesse 981

Liquorzirkulationsstörungen 981

Hirnkreislaufstörungen 982

Intoxikationen 982

„Habituelle“ Kopfschmerzen 983

Wirbelanomalien 921

Osteochondrosis, Spondylosis und Spondylarthrosis deformans 922

Entzündliche Wirbelsäulenerkrankungen . . . 924

Osteodystrophia fibrosa generalisata 927

Osteodystrophia deformans Paget 927

Marmorknochenkrankheit und Osteomyelose 928

Wirbelfrakturen 928

Osteoporose und Osteomalazie 929

Nicht vertebral bedingte Kreuz- und Ischiaschmerzen 932

Thorakale Erkrankungen (Rücken- und Thoraxschmerzen) 934

Zervikobrachiale Erkrankungen (Schulter-Armschmerzen) 939

 Osteochondrosis cervicalis inferior und Bandscheibenprolaps 939

 Periarthritis humeroscapularis 945

 Skalenussyndrom 946

 Pancoast-Syndrom 947

Zervikozepale Erkrankungen (Nacken-Hinterhaupt-Schmerzen) 948

 Osteochondrosis cervicalis superior 948

 Erkrankungen im Okzipitoatlantoepestrophealbereich 950

Schädelkrankungen 957

 Literatur 968

Übertragene Kopfschmerzen 983

Neuralgien – Hyperpathien 984

Migräne – vasomotorische Kopfschmerzen . . . 985

Klinische Analyse des Kopfschmerzes 986

 Literatur 988

Kapitel III

Schwindel 989

Von G. BODECHTEL

 Literatur 995

Kapitel IV

Bewußtlosigkeit 996

Von T. SPATZ

 Literatur 1001

Kapitel V

Zerebrale Anfälle 1003

Von H. WILD

Große zerebrale Anfälle 1003

Kleine zerebrale Anfälle 1012

Fokale Anfälle 1019

Psychomotorische Anfälle	1022	Zentralbulbäre Atemlähmung	1039 9
Ätiologie der symptomatischen Epilepsie .	1026	Periphere Atemlähmung	1040 9
Literatur	1030	Ätiologie	1041 1
Kapitel VI		Überwiegend zentrale Atemlähmung	1041 1
Nichtepileptische Anfälle und Krisen	1032	Überwiegend periphere Atemlähmung	1043 3
Von A. KOLLMANNBERGER		Hyperventilation.	1044 4
Literatur	1036	Literatur	1046 6
Kapitel VII		Kapitel VIII	
Neurogene Atemstörung	1037	Neurogene Blasenfunktionsstörungen („neurogene Blase“)	1047 7
Von G. FRUHMANN		Von A. KOLLMANNBERGER	
Allgemeine Pathogenese und Differentialdiagnose.	1037	Hypotone oder atone neurogene Blase	1048 8
Klinische Analyse	1038	Hypertone neurogene Blase – Reflexblase (automatische Blase)	1049 9
Zerebrale Atemstörungen	1038	Zerebrale Prozesse	1049 9
		Literatur	1050 0
Fünfter Abschnitt			
Hilfsuntersuchungen für die neurologische Diagnostik:			
Elektromyographie und Elektroneurographie in der Differentialdiagnose von Bewegungsstörungen			
Von A. STRÜPPLER	1051 11		
Grundlagen	1054	Neurogene Affektionen	1059 9
Normales EMG	1054	Nukleäre Affektionen	1059 9
Pathologisches EMG	1054	Polyneuropathie	1069 9
Spontanaktivität	1054	Isolierte Nervenläsionen.	1060 0
Willküraktivität	1055	Primäre Störungen der Erregbarkeit von Nerv und Muskel.	1065 5
Stimulations-EMG	1056	Transitorische Adynamie	1065 5
Periphere Lähmung mit und ohne Atrophien .	1056	Störungen der zentralen Motorik	1067 7
Myogene Affektionen	1056	Literatur	1070 0
Sachverzeichnis	1072 2		

Endokrin bedingte Enzephalopathien*

Von K. SCHWARZ und P. C. SCRIBA

Die differentialdiagnostische Zuordnung der metabolischen bzw. der endokrin bedingten Enzephalopathien zu einer Grundkrankheit ist nach der speziellen neurologisch-psychopathologischen Symptomengestaltung allenfalls grob möglich. Betrachtet man die in Tab. 2-16 zusammengestellten Symptome der

Tabelle 2-16. Neurologisch-psychopathologische Symptomatik der endokrinbedingten Enzephalopathien nach *Bleuler*

-
1. Körperlich begründbare Psychosen
Bewußtseinsstörungen, Durchgangssyndrom, zerebrale Krampfanfälle (sog. Gelegenheitskrämpfe), akute – chronische Psychosen
 2. Zerebrale Herdsymptome
z. B. Hemiparesen, *Jackson*-Anfälle
 3. „Endokrines“ Psychosyndrom
Störungen von Stimmung, Triebhaftigkeit und Intellekt
 4. Diffuse organische Hirnschädigung (Defektsyndrom)
Amnestisches Psychosyndrom
-

endokrin bedingten Enzephalopathien, so fällt vor allem auf, wie wenig beweisend einzelne oder mehrere Symptomgruppen für eine spezifische endokrine Erkrankung sind. Die *Symptomengestaltung* ist bei der Mitbeteiligung des Zentralnervensystems an endokrin bedingten Stoffwechselstörungen *unspezifisch* und verhältnismäßig ausdrucksarm. Die *Differentialdiagnose* ist in erster Linie Aufgabe der intern-medizinischen Diagnostik. Daher soll in diesem Abschnitt das Auftreten der Symptome der Enzephalopathie unter differentialdiagnostischer Betrachtung der endokrinen Krankheitsbilder beschrieben werden. Dabei unterteilt man zweckmäßigerweise in *akute krisenhafte Exazerbationen* der Krankheitsbilder und in ihren *chronischen Verlauf*, dies auch unter Berücksichtigung peripher-neurologischer Symptome. Die Berührung des psychiatrisch-internistischen Grenzgebietes ist dabei nicht zu umgehen, was die dringende Wichtigkeit gemeinsamer konsiliarischer Betreuung dieser Patienten unterstreicht.

* Das in den ersten beiden Auflagen von H. SACK u. J. F. KOLL bearbeitete Kapitel „Innersekretorische Krankheitsbilder und Nervensystem“ wurde dem vorliegenden Abschnitt mit freundlicher Genehmigung der Autoren auszugsweise zugrunde gelegt.

Schilddrüse

Hyperthyreose

Grundsätzlich werden zwei Formen der Schilddrüsenüberfunktion unterschieden²⁶¹, der Morbus *BASEDOW* und das autonome Adenom (*PLUMMER'S disease*). Beim *Morbus Basedow* finden sich im typischen Fall eine schwirrende Struma, die Zeichen der Intoxikation mit Schilddrüsenhormonen und der Exophthalmus, wobei die Erkrankung vielleicht durch einen humoralen Faktor des Plasmas unterhalten wird (*LATS*). Beim *autonomen Adenom* handelt es sich dagegen um ein der hypophysären Regulation entkommenes, selbständig Schilddrüsenhormon sezernierendes Adenom, das szintigraphisch nachgewiesen wird. Bei beiden Formen der Schilddrüsenüberfunktion kann es zum Auftreten der gefürchteten **Basedow-Krise** kommen. *FRIEDRICH VON MÜLLER* hat 1883 die thyreotoxische Krise als eine akute zerebrale Verlaufsform der Schilddrüsenüberfunktion beschrieben. Diese Stoffwechselkrise ist gekennzeichnet durch eine zunehmende *Adynamie* mit den Zeichen der *Bulbärparalyse* (verwaschene Sprache, Verschlucken (DD: myasthenisches Syndrom), Tachykardie oder Tachyarrhythmie, Inappetenz, Oberbauchbeschwerden mit Erbrechen oder Durchfällen, Temperaturanstieg unter Umständen auf über 40°C und schließlich durch *akute zerebrale Symptome*. Im englischen Sprachgebiet heißt das Basedowkoma auch treffend „thyroid storm“. – Im Anfangsstadium kann eine **Landry-Paralyse** differentialdiagnostisch an eine *BASEDOW-Krise* denken lassen. In einem Fall von Schwangerschaftspolynuritis wurden wir erst durch die in den Vordergrund tretende Atemlähmung (*Phrenikusparese*) auf die richtige Diagnose gebracht.

Die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten zeigt auch die Krankengeschichte einer 51jährigen Gastwirtsfrau, die in eine neurochirurgische Klinik eingewiesen wurde, da sie verwirrt war und einen taumelnden Gang zeigte und man deshalb an einen Hirntumor dachte. Bei zunehmender Gangunsicherheit, verwaschener Sprache und einem psychotisch-deliranten Zustandsbild vermutete man dann ein Alkoholentzugsdelir – die Patientin verlangte unter anderem ständig nach Bier. So kam die Patientin in eine Nervenlinik. Das neurologische Zustandsbild war mit *Adynamie* und schwach auslösbaren Reflexen uncharakteristisch. Internistischerseits dachte man wegen einer hochgradigen Tachykardie und eines Systolikums an eine Endokarditis. Nach einer beiderseitigen Karotisangiographie mit jodhaltigem Kontrastmittel kam es zu einer leichten Besserung!

Bei nochmaliger sorgfältiger Erhebung der Anamnese stellte sich heraus, daß die Patientin seit 2 Jahren an den Symptomen einer Thyreotoxikose litt und eine drohende *BASEDOW-Krise* mit thyreotoxischer Enzephalopathie vorlag. Der Hausarzt der Patientin war von der Diagnose nicht überrascht. Er hatte vorher schon zur Operation geraten, war als guter Freund des Hauses mit seiner Ansicht jedoch nicht durchgedrungen.

Das akut *lebensbedrohliche* Bild des **Basedow-Komas** läßt meist wenig Zeit, auf beweisende Laboratoriumsuntersuchungen zu warten. Ohne Zweifel handelt es sich beim BASEDOW-Koma jedoch um eine *Thyroxinvergiftung* und nicht, wie früher angenommen, um ein Thyroxinentzugskoma. – Bei der BASEDOW-Krise nach Strumaresektion kommt es infolge der 8tägigen Plasmahalbwertszeit des Thyroxins und der Latenzzeit einiger biologischer Thyroxineffekte unter Umständen erst 2 Tage nach der Operation zur Entwicklung der Krise. Die Schilddrüsenhormonspiegel im Blut sind, nach den $PB^{127}I$ -Werten zu urteilen, fast immer erhöht, allerdings nicht immer exzessiv hoch²⁶¹. Unter Berücksichtigung der Plasmaproteinbindung der Schilddrüsenhormone durch Bestimmung des sogenannten freien Trijodthyronins (T_3) wird sich jedoch kaum ein BASEDOW-Koma finden lassen, bei dem nicht erhöhte Schilddrüsenhormonspiegel vorliegen. So entscheidend die *schnelle klinische Diagnose* ist, so wichtig ist die sofortige *intensive Therapie*, die heute in täglicher parenteraler Zufuhr von bis zu 200 mg Favistan und bis zu 5 Ampullen Endojodin, von Kortikoiden und Betarezeptorenblockern, sowie in Flüssigkeits-, Elektrolytsubstitution (Kalium!) und eventueller Hibernation besteht. Bei 17 in den letzten Jahren beobachteten thyreotoxischen Krisen lag die *Letalität* trotz intensiver Behandlung immer noch um 30%.

Wichtig ist die Beachtung klinischer Zeichen, die für eine drohende thyreotoxische Krise sprechen. Im Stadium dieser *Präkrise* ist der *rasche Wechsel* zwischen *motorischer Unruhe* und *flüchtigen Verwirrheitszuständen* und Zuständen von *Apathie* oder ausgeprägter *Adynamie* charakteristisch. Auch die bulbäre Sprache (Tab. 2–17) ist ein Alarmsymptom. Bei Verlaufsbeobachtungen des EEG können unspezifische Veränderungen, wie das Auftreten langsamer Rhythmen^{189, 322} einen Hinweis auf eine zerebrale Mitbeteiligung an der Thyreotoxikose geben (Abb. 2–198).

Bei dem 54jährigen Feinmechaniker S. L. zeigten sich schwere *Allgemeinveränderungen mit Frequenzverlangsamung* (Beobachtung mit A. KOLLMANNBERGER). Der Patient wurde unter dem Verdacht auf einen Herzinfarkt eingewiesen. Es stellte sich heraus, daß er an einer schweren Thyreotoxikose mit Koronarinsuffizienz litt. Nach den Angaben der Ehefrau bestanden seit einem halben Jahr gelegentliche Verwirrheitszustände und eine ausgesprochene Unruhe. Die *Thyreotoxikose* wurde durch einen beschleunigten Radiojodumsatz in der Schilddrüse und eine Erhöhung des $PB^{127}I$ auf 11,0 $\mu\text{g}\%$ bewiesen. Einen Tag nach der Radiojodtherapie kam es zu einer Exazerbation der Thyreotoxikose im Sinne einer BASEDOW-Krise. Es bestanden eine verwaschene, bulbäre Sprache, eine extreme Adynamie, Exsikkose und Desorientiertheit. Phasen motorischer Unruhe wechselten rasch mit apathischen Zuständen. Daneben bestanden Tachykardie und Durchfälle³²².

Durch Behandlung mit Endojodin, Favistan und Prednison wurde die Krise beherrscht. Das 4 Monate nach der BASEDOW-Krise abgeleitete EEG war wieder normal (Abb. 2–198b)³²².

Tabelle 2–17. Stimmstörungen als mögliche Leitsymptome endokriner Erkrankungen, nach H. Bauer

Menses:	Hyperämie der Stimmlippen (Sängerinnenindisposition)
Gravidität:	tiefere Stimme (Laryngopathia gravidarum, Rückbildung post partum)
Pubertät:	Stimmwechsel (Mutation bei Männern und Frauen), verschiedene Störungen (ausbleibende, vorzeitige und verzögerte Pubertät)
Androgene, anabole Steroide:	Virilisierung (bei Frauen bleibend tiefere Stimme), Warnung vor Anwendung bei stimmabhängigen berufstätigen Frauen
Akromegalie:	Vergrößerung des Kehlkopfes – tiefe, hohle, plumpe Stimme
HVL-Insuffizienz:	Phonasthenie (Ermüdbarkeit)
Morbus Addison:	Phonasthenie
Hyperthyreose:	schwache, nervöse, zittrige, ermüdbare Stimme, myopathisch-bulbäre Sprache bei <i>Basedow</i> -Koma
Myxödem:	rauhe, krächzende, tiefe Stimme, Ausdrucksarmut, langsame Sprache
Hyperparathyreoidismus:	Phonasthenie

Die *auslösenden Ursachen* der *thyreotoxischen Krise* sind recht unterschiedlich. Wir sahen in den letzten Jahren BASEDOW-Krisen nach diagnostischen Trijodthyroningaben und TSH-Testen, nach Radiojodtherapie bei Morbus BASEDOW oder autonomem Adenom, nach Flüssigkeitsverlusten bei Erbrechen oder Durchfällen, nach extrathyreoidalen Operationen (Appendektomie, Zweidrittelresektion des Magens) und nur in 2 Fällen nach Strumaresektion wegen Schilddrüsenüberfunktion. Vor einer Strumaresektion zur Behandlung der Schilddrüsenüberfunktion muß heute mit *thyreostatischen Medikamenten* eine Euthyreose erzielt werden. Die alleinige Plummerung ist nicht ausreichend. Eine thyreostatische Vor- und vor allem Nachbehandlung ist auch bei Radiojodtherapie von schweren Thyreotoxikosefällen angebracht.

Akute Psychosen im Sinne der **symptomatischen Psychosen** kommen nach BLEULER^{30, 31} bei leichten Hyperthyreosen nur selten vor, während sie bei Krisen oder bei Präkrisen sehr häufig sind. Zwischen der Schwere der thyreotoxischen Krise und dem Ausmaß der psychischen Störung besteht aber keine direkte Beziehung. Es finden sich überwiegend „toxische Erschöpfungspsychosen“, ferner *akut delirante*

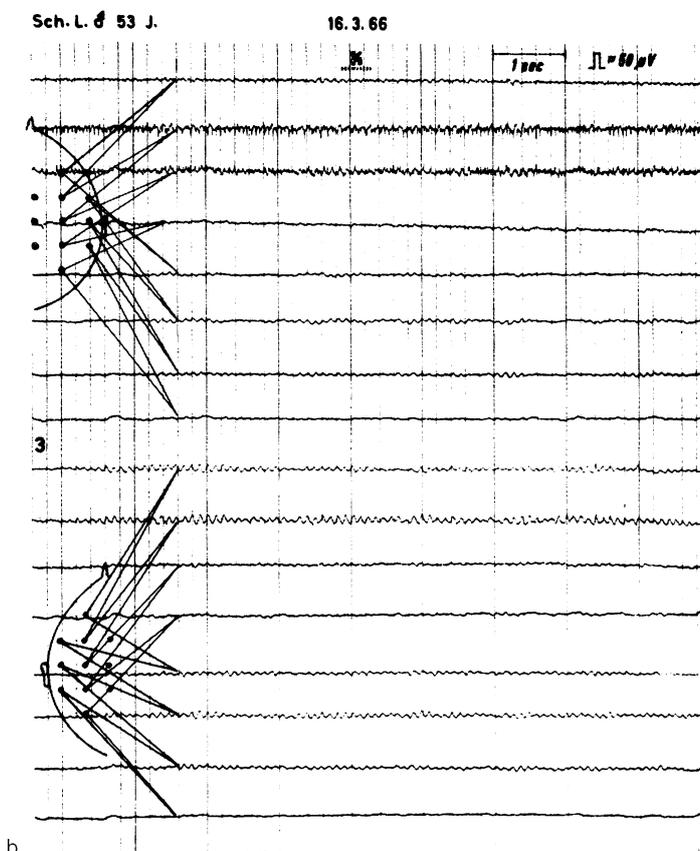
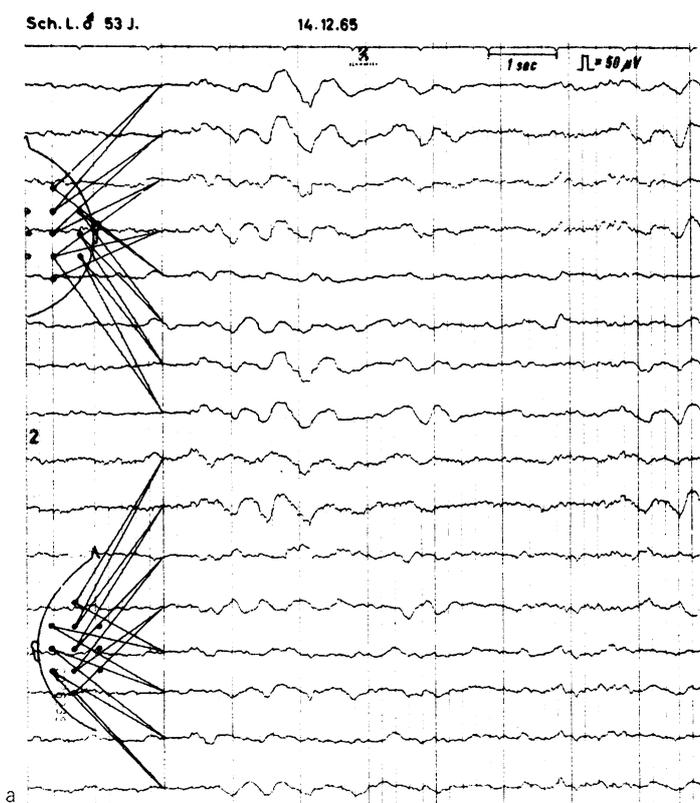


Abb. 2-198. EEG-Veränderungen bei schwerer Thyreotoxikose mit Koronarin-suffizienz und Verwirrheitszuständen.

a) Schwere Allgemeinveränderung mit Verlangsamung bis in den Deltabereich

b) Normalisierung 4 Monate nach erfolgreicher Behandlung der Thyreotoxikose.

(aus Schwarz, K., P.C.Scriba: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 72 [1966] 238).

Zustandsbilder und nur selten manisch-depressive oder halluzinatorische Psychosen sowie katatone Bilder. Während bei der chronischen Thyreotoxikose Psychosen und zerebrale Krampfanfälle also selten sind, findet sich mit großer Regelmäßigkeit in diesen Fällen ein „**endokrines**“ **Psychosyndrom**. Nach BLEULER³⁰ sind *innere Spannung*, „die sich hastig, ungeordnet und wenig produktiv mit erhöhter Ermüdbarkeit entlädt“, ferner *Verstimmbarkeit* und *Konzentrationschwäche* charakteristisch. Besonders typisch ist auch ein übermäßiger Bewegungsdrang, ein *Bewegungsüberfluß* und eine motorische Unruhe. Andere Patienten fallen durch Gleichgültigkeit, Passivität oder Lässigkeit auf. Im Gegensatz zu euthyreoten Patienten mit ausgeprägter vegetativer Labilität ist bei der Thyreotoxikose häufig eher eine Dissimulationstendenz festzustellen.

Die *Diagnose der Schilddrüsenüberfunktion* erfordert die Zusammenarbeit von Nuklearmedizinern und Internisten. Der Nachweis erfolgt durch Methoden, die den Schilddrüsenhormonspiegel im Blut charakterisieren, wie die Bestimmung des proteingebundenen Jods (PB¹²⁷I) und der Proteinbindungsverhältnisse der Schilddrüsenhormone (T₃-in-vitro-Test), welche nur in höchstens 5% der Fälle von Schilddrüsenüberfunktion keine erhöhten Werte zeigen.

Ein *beschleunigter Radiojodumsatz* wird ebenfalls nur in etwa 5% der Fälle von Schilddrüsenüberfunktion vermißt. Erhöhtes PB¹²⁷I oder beschleunigter Radiojodumsatz finden sich jedoch auch bei einer Reihe anderer Zustände, wie z. B. nach Kontrastmittelgabe oder Östrogenbehandlung bzw. bei verkleinertem Hormonjodpool und bei euthyreoter endokriner Ophthalmopathie. Daher sind diese Verfahren nur bei sinnvoller Kombination¹⁵⁰ beweisend.

Bei 60–90% der chronischen Hyperthyreosen besteht eine ausgeprägte **Adynamie**. Diese kann in schweren Fällen den Patienten hindern, das Bett zu verlassen, und führt im Falle der BASEDOW-Krise zu der erwähnten myopathisch-bulbären Sprache. Im Muskel wird vermindert Kreatinphosphat gebildet; ursächlich könnte ferner die intrazelluläre Kaliumverarmung, wie sie durch Verminderung des austauschbaren Kaliums²⁹⁷ bei der Hyperthyreose nachgewiesen ist, eine Rolle spielen. Differentialdiagnostisch muß eine **Myasthenia gravis**, die auch gleichzeitig mit einer Hyperthyreose vorliegen kann, ausgeschlossen werden (Reizelektromyographie). **Periodische Lähmungen** werden in Europa bei der Thyreotoxikose selten gesehen. In Japan sind sie dagegen häufiger²²² und weisen Beziehungen zu der kohlenhydratinduzierbaren hypokaliämischen paroxysmalen Lähmung auf.

Bei dem 49jährigen Patienten E. L. kam es im Zusammenhang mit einer Hyperthyreose zu mehreren schweren hypokaliämischen paroxysmalen Lähmungen. Nach Beseitigung der Hyperthyreose sistierten diese Lähmungsanfälle.

Besondere differentialdiagnostische Schwierigkeiten bietet nicht selten die **endokrine Ophthalmopathie**. Es ist bis heute nicht sicher geklärt, ob der hypophysäre „*exophthalmusproduzierende Faktor*“ (EPF) oder der für die Pathogenese der Schilddrüsenüberfunktion bei Morbus BASEDOW wichtige²²³ „*long acting thyroid stimulator*“ (LATS, ein Gammaglobulin, IgG) für die endokrine Ophthalmopathie verantwortlich sind oder ob beide Faktoren eine Rolle spielen. Für die Bedeutung des EPF spricht die häufig zu beobachtende Verschlechterung einer Ophthalmopathie nach Beseitigung der Schilddrü-



a

b

Abb. 2–199. Akromegaler 49jähriger Mann vor und nach Yttrium-90-Implantation: medikamentöse Auslösung eines Morbus Basedow.

a) Akromegale Fazies vor der Yttrium-90-Implantation.
b) Morbus Basedow mit Struma und Exophthalmus (endokrine Ophthalmopathie) nach Hypophysenvorderlappenausschaltung mittels Yttrium-90-Implantation.
(aus Schwarz, K., P. C. Scriba: Med. Klin. 64 [1969] 469).

senüberfunktion durch Strumaresektion, Radiojodtherapie oder antithyreoidale Behandlung. Aus diesem Grund wird nach diesen therapeutischen Maßnahmen ja auch zusätzlich Schilddrüsenhormon in kleinen Mengen gegeben. Andererseits gibt es eine ganze Reihe von Beobachtungen von *Basedow-Fällen* mit endokriner Ophthalmopathie, die *nach Hypophysektomie*⁵⁴ auftraten.

Wir sahen einen 49jährigen Patienten, der nach Yttrium-90-Implantation wegen einer Akromegalie eine substituitionsbedürftige sekundäre Nebennierenrindensuffizienz und einen sekundären Hypogonadismus entwickelte. 7 Monate nach der Yttrium-90-Implantation bekam der Patient einen typischen Morbus BASEDOW mit schwirrender Struma und Exophthalmus (Abb. 2-199b). Der TSH- und der EPF-Nachweis waren negativ, der LATS-Nachweis mit + 280% positiv (Priv.-Doz. Dr. A. HORSTER, Düsseldorf). Wegen der Schilddrüsenüberfunktion wurde eine Strumaresektion durchgeführt.

Wichtig ist, daß der *endokrine Exophthalmus einseitig* beginnen und bleiben kann. Gelegentlich beobachtet man später eine Ophthalmopathie der Gegenseite bei Rückbildung der Augenzeichen auf der zuerst befallenen Seite. Die einseitige oder doppelseitige Ophthalmopathie kann das *Initialsymptom* einer sich evtl. erst Monate später dazu gesellenden Schilddrüsenüberfunktion sein. Manche Patienten mit endokriner Ophthalmopathie, die primär euthyreot sind, bekommen jedoch nie eine Hyperthyreose. Zusammen mit der endokrinen Ophthalmopathie findet sich gelegentlich das sogenannte *zirkumskripte Myxödem* und selten eine Osteoarthropathia hypertrophicans (E.M.O.-Syndrom⁴⁸).

Abb. 2-200 zeigt einen 64jährigen Mann, bei dem wegen eines linksseitigen Exophthalmus der linke Sinus maxillaris operativ revidiert wurde. Anfänglich war der Patient euthyreot und hatte einen beschleunigten Radiojodumsatz, der durch Trijodthyronin nicht zu supprimieren war. Später entwickelte er einen typischen Morbus BASEDOW. Nach Beseitigung der Schilddrüsenüberfunktion durch

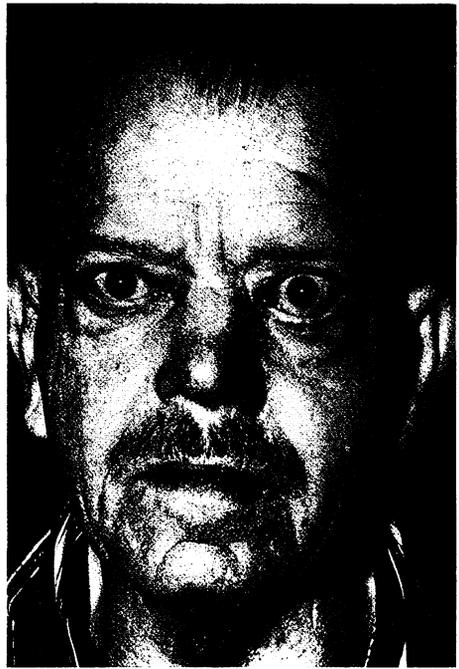


Abb. 2-200. Einseitiger endokriner, noch euthyreoter Exophthalmus bei einem 64jährigen Mann.

Radiojodtherapie bekam er später einen überwiegend rechtsseitigen Exophthalmus.

Differentialdiagnostische Schwierigkeiten treten auf, wenn die endokrine Ophthalmopathie *initial zu Doppelbildern* führt. Diese Doppelbilder können Kopfschmerzen verursachen und entstehen nicht neurogen, sondern durch myogene Augenmuskelparesen infolge **okulärer Myopathie** (s. S. 867). Sie können, vielleicht mit einem mäßigen beiderseitigen Lidödem kombiniert, den übrigen Zeichen der endokrinen Ophthalmopathie, insbesondere der Protrusio bulbi, der Konjunktivitis und der Lidretraktion, voraus-eilen.



Abb. 2-201. Intermittierender Exophthalmus bei Hämangiom der linken Orbita.

a) Unauffällige Augen vor Provokationstest.

b) Linksseitiger Exophthalmus nach Provokation durch Bücken und Pressen.

a

b

Abb. 2-201 zeigt einen *intermittierenden* Exophthalmus infolge Hämangioms der linken Orbita, wie er heute am sichersten durch eine orbitale Venographie nachgewiesen wird. Der intermittierende Exophthalmus ist durch Bücken und Pressen provozierbar. Abgegrenzt werden muß ferner der *pulsierende* Exophthalmus (Gefäßgeräusche) und der Exophthalmus bei



Abb 2-202. Doppelseitiger Exophthalmus mit allergischem Lidödem und Augenmuskelparesen bei Serumkrankheit (Tetanuserum).

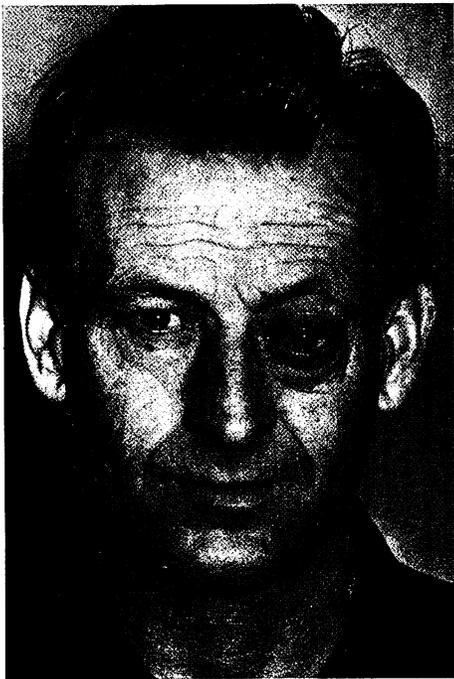


Abb. 2-203. Einseitiger Exophthalmus links mit Lidödem und Verlagerung des Bulbus nach unten bei Tränenrüsenkarzinom (Achsenabweichung des Bulbus mit Doppelsehen).

Sinus cavernosus-Thrombose. In seltenen Fällen kann ein *allergisches Ödem* einen Exophthalmus bedingen (Abb. 2-202) oder ein *Pseudotumor orbitae* vorliegen.

Besonders wichtig ist bei einseitigem Exophthalmus der Ausschluß eines **retrobulbären raumfordernden Tumors** (Abb. 2-203). Doppelbilder und Lidödem können hier mit der *Protrusio bulbi* kombiniert sein. Eine *Achsenabweichung* des Bulbus ist dabei ein besonderes Alarmzeichen.

Abb. 2-203 zeigt den 36jährigen Patienten Z. F., der wegen eines Kropfes mit Stridor operiert werden mußte. Sein linkssseitiger Exophthalmus wurde zunächst für endokrin bedingt gehalten. Später wurde auf Grund einer in der Schädelübersichtsaufnahme fehlenden *Linea innominata* (vgl. Abb. 2-214) die Orbita revidiert und ein Tränenrüsenkarzinom gefunden.

Der nicht immer feinschlägige BASEDOW-Tremor wird kaum mit anderen neurologisch verursachten **Tremorarten** verwechselt. Allerdings ist der BASEDOW-Tremor ebenso wie andere *vegetative Symptome* (Schweißneigung, Nervosität, Herzklopfen usw.) beim Morbus BASEDOW zwar häufig, aber nur von sehr beschränkter diagnostischer Wertigkeit. Die vegetativen Symptome werden z. B. bei Patienten mit *blander Struma* mit großer Regelmäßigkeit gefunden.

Der **chronische Alkoholismus** mit warmer Haut, Gewichtsabnahme, Durchfällen, Tremor und verschiedenen vegetativen Symptomen läßt differentialdiagnostisch oft an eine Hyperthyreose denken. – Gelegentlich muß beim **Parkinsonismus** eine Hyperthyreose ausgeschlossen werden.

Wichtiger als die Häufigkeit eines Symptoms bei der Hyperthyreose ist seine diagnostische Bedeutung, welche man am besten mit einem *diagnostischen Punktsystem*^{205, 323, 324} erfaßt. Die rein klinische Diagnose einer Schilddrüsenüberfunktion bleibt jedoch immer eine Verdachtsdiagnose und muß durch die erwähnten Laboratoriumsmethoden gesichert werden.

Schilddrüsenunterfunktion

Bei der krisenhaften Exazerbation des chronischen Myxödems, dem sogenannten **Myxödemkoma**, finden sich neben *Bewußtseinsstörungen* *Hypothermie*, extreme *Bradykardie* und *Hypoventilation*. Pathogenetisch ist das Koma eine Resultante der Stoffwechselverlangsamung und Hypothermie, der verminderten zerebralen Zirkulation als Folge der Bradykardie und Hypotonie, der Hyperkapnie und weiterer Faktoren. So findet man beim Myxödemkoma z. B. ziemlich regelmäßig eine Hyponatriämie, welche mit einer evtl. hinzukommenden Oligurie die Entstehung des beim tödlich verlaufenden Myxödemkoma beschriebenen *Hirnödem*s begünstigen kann. Die Prognose des Myxödemkomas ist schlecht; 80% von 51 in der englischen Literatur³²² erwähnten Fälle überlebten nicht.

Exogene symptomatische Psychosen werden bei Myxödemkranken aller Schweregrade beobachtet.



Abb. 2–204. Myxödem nach Immunthyreoiditis vor (a) und nach (b) Trijodthyronin-Behandlung. 36-jähriger Mann mit einer vom endokrinen Krankheitsbild unabhängigen endogenen manischen Psychose.

Differentialdiagnostische Schwierigkeiten machte ein 36-jähriger Mann, der wegen einer schizoiden (?) Psychose und eines Myxödems in psychiatrischer Beobachtung stand (Abb. 2–204). Psychiatrischerseits wurde zunächst an das Vorliegen einer symptomatischen exogenen agitierten Psychose gedacht, wofür auch die Rückbildung der Psychose unter der Trijodthyroninbehandlung (Abb. 2–204b) sprach.

Der Patient war aggressiv; es gelang ihm u. a., den Leiter einer psychiatrischen Anstalt in die für ihn vorgesehene Gummizelle einzusperren und selbst zu entkommen. Inzwischen ist der Mann trotz laufender Substitutionsbehandlung wiederholt wegen seiner Psychose in Anstaltsbehandlung gekommen, da er wegen seiner Aggressivität für seine Umgebung nicht ganz ungefährlich ist. Hier mußte die Diagnose revidiert werden, es handelt sich wohl doch um eine endogene manische Psychose bei gleichzeitig bestehendem Myxödem, wobei interessant ist, daß dieses „idiopathische“ Myxödem mit exzessiv hohen Antikörpertitern gegen Thyreoglobulin einhergeht (TRC-Test = 1 : 250000), so daß als Ursache des Myxödems eine Schilddrüsenatrophie nach *Immunthyreoiditis* angenommen werden kann.

Psychotische Zustandsbilder, aber auch **zerebrale Krampfanfälle** wurden beim postoperativen Myxödem früher häufiger beobachtet. Obwohl man seit langem besser auf eine Schonung der Epithelkörperchen bei der Strumaresektion achtet, muß differentialdiagnostisch bei strumiprivem Myxödem und Krampfanfällen auch an eine gleichzeitige latente oder manifeste **Tetania parathyreoopriva** gedacht werden.

Das *Elektroenzephalogramm* zeigt bei unkomplizierter Hypothyreose gelegentlich eine Verlangsamung des im übrigen oft sehr regelmäßigen Grundrhythmus sowie selten langsame Wellen mit großer Amplitude. Das EEG

kann sich unter Substitutionsbehandlung mit Schilddrüsenhormonen bessern.

Der *Liquor cerebrospinalis* zeigt beim Myxödem in über 90% der Fälle eine *Eiweißvermehrung*, in Einzelfällen bis auf 300 mg%, wobei eine Zunahme der Gammaglobuline elektrophoretisch nachweisbar sein kann.

Hypercholesterinämie und Neigung zur Arteriosklerose begünstigen beim Myxödem das Entstehen von neurologischen **zerebralen Herdsymptomen**¹¹⁵. Unter den herdförmigen neurologischen Ausfällen beim Myxödem sind auch *zerebellare Symptome* anzuführen, welche mit Dysarthrie, Intentionstremor, Dysdiadochokinese und Nystagmus einhergehen können. Die *zerebrale Gefäßsklerose* des Myxödemkranken geht dabei meist mit niedrigen Blutdruckwerten einher. – Es ist sowohl beim Myxödemkoma als auch bei zerebralen Krampfanfällen nicht ganz einfach, die pathogenetische Bedeutung zerebraler Gefäßkomplikationen von der des veränderten zerebralen Stoffwechsels zu trennen. Aus Untersuchungen von GOTTSTEIN¹³⁰ ist bekannt, daß die Hirndurchblutung und der zerebrale Glukose- und Sauerstoffverbrauch beim Myxödem herabgesetzt sind. Es ist gut vorstellbar, daß der *reduzierte zerebrale Stoffwechsel* und die *verminderte zerebrale Durchblutung* beim Myxödemkranken durch die gleichzeitig bestehende *Bradycardie* und *Hypotonie* potenziert werden und so zu Herdsymptomen und im schlimmsten Fall auch zum Myxödemkoma mit seinen katastrophalen Folgen führen können.

Das Eingehen auf die psychischen Beschwerden im Sinne des „**endokrinen**“ **Psychosyndroms** ist für den behandelnden Arzt eines Myxödemkranken wichtig, da die psychische Retardation beim Myxödem von vielen Kranken im Beginn ihres Leidens noch bewußt empfunden wird. Die Kranken leiden unter subjektiver und objektiver *Verlangsamung*, *Konzentrations-* und *Antriebschwäche* sowie *Ernüchter-*

keit und Schlafbedürfnis³⁹. Eine ausreichende Substitutionsbehandlung ist aus diesen Gründen und nicht nur wegen der übrigen somatischen Erscheinungen des Myxödems, wie Hypercholesterinämie, Arteriosklerose, Koronarinsuffizienz, Obstipation, trockene rauhe Haut, Anämie usw., unbedingt erforderlich. Differentialdiagnostische Schwierigkeiten auf internistischem Gebiet können sich gegenüber der **Perniziösa** ergeben, da bei der Schilddrüsenunterfunktion nicht nur hypoplastisch-normochrome Anämien, welche sich nach Schilddrüsenhormongabe bessern, und hypochrome Eisenmangelanämien (Anazidität), sondern auch *hyperchrome Anämien*, die auf eine Vitamin-B₁₂-Behandlung ansprechen, vorkommen. Differentialdiagnostisch ist ferner ein **nephrotisches Syndrom** auszuschließen, bei welchem eine erniedrigte PB¹²⁷I-Werte infolge der massiven Proteinurie findet, da auch beim Myxödem Albuminurie beobachtet werden.

Die *diagnostischen Methoden* zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion können bei der Schilddrüsenunterfunktion im Stich lassen. Die PB¹²⁷I-Werte und das sogenannte freie Trijodthyronin (T₃-in-vitro-Test) sind nicht in allen Fällen von Myxödem erniedrigt³²⁴. Auch der Radiojodspeicherungstest zeigt keineswegs immer die „typischen“ niedrigen Speicherungswerte. So mißt man den Untersuchungsmethoden, die die periphere Wirkung der Schilddrüsenhormone erfassen, weiterhin Bedeutung zu. Das gilt für die einfache Bestimmung des Cholesterinspiegels, wobei eine Hypercholesterinämie für sich allein natürlich auch wieder nicht beweisend ist. Das gilt auch für den *verlangsamten Achillessehnenreflex*,^{46, 201} bei dem sowohl die Kontraktionszeit als auch die Erschlaffungsphase verlängert sind. Der Ablauf des ASR kann registriert werden, allerdings finden sich verlangsamte ASR auch bei Unterkühlung der Extremität, bei diabetischer Polyneuropathie und bei Niereninsuffizienz.

Zu den *peripher-neurologischen Erscheinungen* gehört die **Mitbeteiligung des Muskels**⁷⁸. Das Symptom der muskulären Schwäche wird fast regelmäßig angegeben. Auf eine gesteigerte Permeabilität der Muskelzellmembran wird die häufig erhöhte *Serumkreatinphosphokinase* bezogen. Selten findet sich bei der Schilddrüsenunterfunktion eine nichtfamiliäre *Myotonie* oder auch eine Verschlechterung einer *Myotonia congenita* (Thomsen). Die „*Pseudomyotonie*“, die ohne die charakteristischen elektromyographischen Befunde der Myotonie verbleibt²⁰¹, ist dagegen häufig und entspricht der *Verlangsamung der Sehnenreflexe*. Besonders charakteristisch ist auch die tiefe und rauhe Stimme und das *langsame Sprechen* der Patienten. Einen Überblick über Veränderungen der Sprache bei endokrinen Erkrankungen¹⁶ gibt Tab. 2–17. – Ergänzend sei noch auf die **Rekurrensparese**, die bei einer sogenannten euthyreoten Struma auch schon vor der Strumaresektion vorliegen kann, und auf den **peripheren Horner-Symptomenkomplex** beim *Kropf* hingewiesen.

Eine lang bestehende Schilddrüsenunterfunktion kann

aus dem Stadium der reversiblen funktionellen Enzephalopathie in den **irreversiblen Defektzustand mit diffuser organischer Hirnschädigung** übergehen. Das resultierende *amnestische Psychosyndrom* umfaßt auch beim Myxödem in erster Linie die Störungen der *Intelligenz* und der *affektiven Regungen*. Das Nachlassen geistiger Fähigkeiten und die Verstumpfung kann solche Ausmaße annehmen, daß diese Patienten in psychiatrische Anstalten eingewiesen werden. Auch bei ausreichender Substitutionsbehandlung bleibt bei einer gewissen Anzahl von Patienten eine *dauernde Demenz*.

Eine endokrine Störung ruft je nach Alter des betroffenen Organismus recht verschiedene Zustandsbilder hervor, wobei im allgemeinen der noch nicht ausgereifte Organismus schwerer gestört ist. Das zeigt die Gegenüberstellung des *amnestischen Psychosyndroms* beim Myxödem des Erwachsenen (Defektsyndrom) einerseits und des **Kretinismus** bei angeborener oder sehr früh erworbener Schilddrüsenunterfunktion andererseits. Der Kretinismus¹⁹² ist in der Definition von KLEIN²⁶¹ „das gemeinsame Vorkommen oder die irreparable Folge einer im Fetalleben ungenügenden Schilddrüsenfunktion bzw. Schilddrüsenhormonversorgung des Organismus von der Mutter her, mit typischen *Entwicklungsstörungen des Skelets* (allgemeiner Rückstand der Knochenentwicklung und diaphysäre sowie epiphysäre Verkalkungsstörungen – Bradyzephalie, Kretinenhüfte, Wachstumslinien) sowie Entwicklungsstörungen des *Zentralnervensystems* in verschieden starker Ausprägung“. Bei rechtzeitiger Substitutionsbehandlung mit Schilddrüsenhormonen sind die Skeletveränderungen zu bessern oder zu vermeiden. Der *Intelligenzquotient* des Kretins erreicht dagegen meist nur 30–70% und ist nur in einem kleinen Bruchteil der schweren angeborenen Hypothyreosen durch Substitutionsbehandlung auf einen IQ von über 90% zu bringen³³⁸. Der Kretinismus findet sich sowohl im *endemischen Kropfgebiet* als auch *sporadisch*, entweder bei Schilddrüsendysplasie oder -aplasie oder bei z. T. familiären *Dyshormonogenesen* (Jodfehlverwertungen).

Beim Erwachsenenmyxödem findet sich etwa in 30% der Fälle eine **Schwerhörigkeit**, Taubheit ist sehr viel seltener. – Die Herabsetzung des Hörvermögens und die Taubheit bzw. Taubstummheit sind bei den verschiedenen Formen des *Kretinismus* unterschiedlich häufig. Bei angeborener Hypothyreose infolge von Anlagestörungen der Schilddrüse (z. B. Zungen-Grundschilddrüse) sind diese Störungen nicht obligat. Die Schwerhörigkeit des Kretins ist eine *kombinierte Schalleitungsstörung* (Mittelohrschwerhörigkeit, gestörte Verknöcherung) und *Schallempfindungsstörung*, wobei letztere meist überwiegt. Der familiäre sporadische Kretinismus mit Kropf (Dyshormonogenese) und mit Taubheit wird **Pendred-Syndrom** genannt. Es ist noch nicht sichergestellt, ob der Enzymdefekt bei der Schilddrüsenhormonsynthese und die Hörstörung unabhängig vererbt werden.

Nebennierenrinde

Insuffizienz

Das klinische Bild der **Addison-Krise** ist durch *internmedizinische Symptome*, wie Kollaps, Exsikkose, Durst, Fieber, Erbrechen, evtl. Durchfälle, Oberbauchschmerzen (Pseudoperitonitis), Hypoglykämie, Hyponatriämie und evtl. Retention harnpflichtiger Substanzen gekennzeichnet. In der ADDISON-Krise entwickeln sich *Bewußtseinsstörungen* im allgemeinen relativ spät, Desorientiertheit und Koma treten erst präterminal auf. Die *Adynamie* des ADDISON-Patienten kann extreme Ausmaße annehmen, so daß die Patienten „tetraplegisch“ im Bett liegen. Die *Schmerreflexe* sind in der ADDISON-Krise meist nicht auslösbar.

Der 17jährige Patient R. W., der schon wiederholt wegen einer unzuverlässig eingehaltenen Substitutionsbehandlung in ADDISON-Krisen war, kam erneut mit den typischen Zeichen einer *Addison-Krise* zur Aufnahme. Dabei bestanden ein starker *Salzhunger* – der Patient verlangte wiederholt Salzheringe –, eine außerordentlich heftige *Schmerzhaftigkeit der Muskulatur* der Extremitäten und eine ausgeprägte *Hyperpathie*, so daß man die Haut des Patienten kaum berühren durfte.

Nach WEISSBECKER³⁷³ kommt praktisch jeder Patient mit einer Nebennierenrindeninsuffizienz irgendwann mindestens einmal in eine Krise. Unter den von uns beobachteten 50 Fällen mit Nebennierenrindeninsuffizienz trat eine krisenhafte Verschlechterung nur 17mal nicht oder noch nicht ein.

Exogene symptomatische Psychosen werden beim Morbus ADDISON nicht nur im Zusammenhang mit einer *Krise* bzw. als Durchgangssyndrom auf dem Wege zu oder aus der Bewußtseinsstörung gesehen. Symptomatische Psychosen werden auch ohne unmittelbaren Zusammenhang mit einer klinischen Verschlechterung beim *chronischen Morbus Addison* beobachtet. Beschrieben wurden Verwirrheitszustände bis zum Bild eines akuten Delirs, Erregungszustände, stuporöse Bilder, Halluzinationen und Wahnbildungen^{30, 32}.

Eine weitere wichtige Komplikation stellen **zerebrale Krampfanfälle** beim Morbus ADDISON dar. Generalisierte zerebrale Krampfanfälle mit und ohne Konvulsionen (Grand mal und Absencen), Myoklonien und epileptische Äquivalente sind beschrieben. Auch die Krampfanfälle und das abnorme EEG sind sowohl in der Krise als auch ohne eine solche nachzuweisen. Die Krampfanfälle werden somit als Ausdruck einer akuten diffusen Störung der Hirnfunktion (sogenannte Gelegenheitskrämpfe¹²), aber auch bei chronischer organischer Hirnschädigung, also auf Grund von „Hirnarben“, als fokale bedingte zerebrale Krampfanfälle mit und ohne Generalisation beobachtet.

THORN¹⁵¹ hat schon 1942 gezeigt, wie regelmäßig beim ADDISON-Patienten *EEG-Veränderungen*

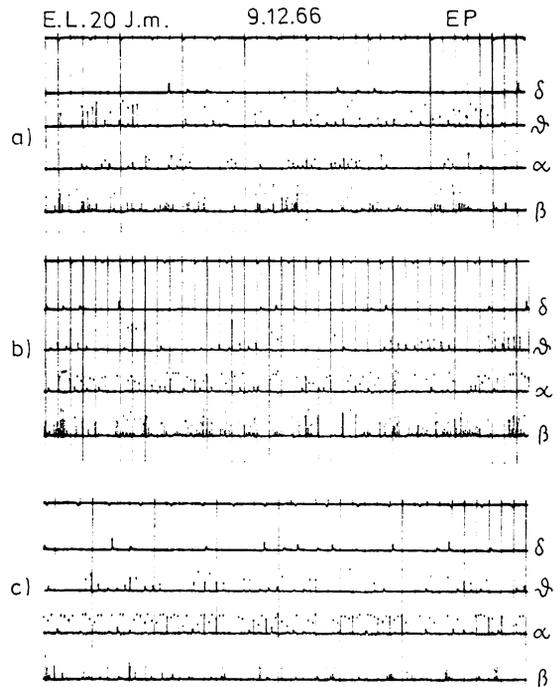


Abb. 2–205. Frequenzanalyse des EEG bei einem Patienten mit beidseitiger Adrenalectomie (wegen *Cushing-Syndroms* infolge bilateraler Nebennierenrindenhyperplasie).

a) EEG-Frequenzanalyse nach 22stündigem Entzug der Substitutionstherapie mit Kortisol: Überwiegen der Thetawellen, nur spärliche Alphasaktivität. Der Patient ist psychisch unauffällig.

b) Analyse 30 Min. nach Einnahme von 20 mg Kortisol: Die Alphaaktivität ist deutlich verstärkt, aber noch unregelmäßig.

c) 150 Min. nach Kortisolapplikation und Frühstückeinnahme: regelmäßiges, praktisch normalisiertes Alpha-band.

(aus Schwarz, K., P. Dieterle, W. Hochheuser, A. Kollmannsberger, M. Müller-Bardorf, P. C. Scriba: *Med. Klin.* 62 [1967] 551).

gen nachweisbar sind. Schon damals wurde geklärt, daß diese EEG-Veränderungen nicht durch Glukosemangel hervorgerufen werden, jedenfalls wurde das EEG durch Glukoseinjektionen nicht gebessert. Auch durch Desoxykortikosteron wurde das pathologische EEG seinerzeit nicht normalisiert. Die aus der Literatur bekannte rasche Normalisierung des EEG unter Kortisoltherapie zeigt Abb. 2–205. Das ist ein weiteres Argument, den Morbus ADDISON nicht mehr ausschließlich mit Desoxykortikosteron zu substituieren, sondern über den Tag verteilt ca. 30 mg Kortisol zu geben und nur bei persistierender Hypotonie zusätzlich Mineralokortikoide zu verabreichen³²⁵. 22 Stunden nach Kortisolentzug finden sich bei ADDISON-Patienten im allgemeinen außer

extrem erhöhten ACTH-Spiegeln und einer häufig erhöhten Glukosetoleranz klinisch keine Zeichen des Kortisolmangels.

Die chronische Nebennierenrindeninsuffizienz kann zu *diffusen organischen Hirnschädigungen* (Defektsyndrom) führen³⁴⁸. Psychopathologisch finden sich in diesen Fällen ein Intelligenzabbau, Vergeßlichkeit, Kritiklosigkeit, gelegentlich eine organische Verblödung und Affektstörungen. Dieses *organische Psychosyndrom* mit gleichzeitigen Krampfanfällen wurde von KLIPPEL¹⁷⁸ „**Encéphalopathie addisonienne**“ genannt.

Bei dem seinerzeit 47-jährigen Hilfsarbeiter H. W. kam es 1961 anlässlich einer Herniotomie zu wiederholten Kollapszuständen. 1962 erfolgte eine stationäre Beobachtung wegen eines Suizidversuches. Damals kam es erstmals zu generalisierten Krampfanfällen. 1964 wurde der Patient nach weiteren Suizidversuchen unter der Diagnose einer symptomatischen Epilepsie bei Morbus ADDISON zu uns verlegt. Es bestand ein typischer Morbus ADDISON mit einer geringen Restfunktion der Nebennierenrinde, die das Überleben in den letzten 4 Jahren noch ermöglicht hatte. Besonders eindrucksvoll waren depressive Verstimmung und Reizbarkeit sowie Antriebslosigkeit und Abnahme der intellektuellen Fähigkeiten. Testpsychologisch bestand eine hirnorganische Störung mit Intelligenzabbau, Leistungsschwäche und Wesensänderung. Der Kranke versäumte aus vermutlich suizidaler Absicht die Substitutionsbehandlung immer wieder und kam mit krisenhaften Verschlechterungen der Nebennierenrindeninsuffizienz, bei denen eine verwaschene, bulbäre Sprache deutlich war, wiederholt zur Aufnahme. Trotz allerdings unregelmäßiger Substitutionsbehandlung besserte sich die schwere Wesensänderung des Patienten nicht, die *Encéphalopathie addisonienne* war eher progredient.

Bei der protrahierten Nebennierenrindeninsuffizienz kommt es gelegentlich zu **Hirnödem** und manchmal auch zu einer *Stauungspapille*. Beim sogenannten **Pseudotumor cerebri** fand OLDSTONE²⁶² einen pathologischen Metopirontest, also eine Störung der ACTH-Sekretion, bei normalem Ansprechen der Nebennieren auf eine ACTH-Belastung. Bei 7 von 10 Fällen eines Pseudotumors cerebri fanden KOCZOREK u. Mitarb. andererseits eine erhöhte Aldosteronsekretion^{185, 343}. Aus Ödemnekrosen können sich Zustandsbilder entwickeln, die anatomisch der Gruppe der **diffusen Sklerosen** entsprechen. Daneben gibt es das familiäre Auftreten eines „*idiopathischen Morbus Addison*“ im Kindesalter in Kombination mit orthochromatischer Leukodystrophie (s. S. 598) und ferner mit Hypoparathyreoidismus und Moniliasis¹⁰⁶. In diesen genetisch bedingten Fällen liegt eine „angeborene Hypoplasie“ (Atrophie und Fibrose) der Nebenniere vor.

Ursache des Morbus ADDISON war früher in erster Linie die *Tuberkulose*. Heute überwiegen die Fälle von „*idiopathischem Morbus Addison*“ mit Fibrose und Atrophie der Nebennieren, bei denen zirkulierende Antikörper gegen Nebennierengewebe gefunden werden, so daß man eine *Autoimmunogenese* diskutiert. *Metastatische Zerstörung* der Nebennieren (Bronchialkarzinom) und *Blutungen* in die Nebennieren (Nebennierenapoplexie) bei hämorrhagischer Diathese (Anti-

koagulantienbehandlung, vaskuläre Purpura usw.) sind keine ganz seltenen Ursachen der Nebennierenrindeninsuffizienz.

Beim **Waterhouse-Friderichsen-Syndrom** ist die hämorrhagische Infarzierung beider Nebennieren im Rahmen einer *Meningokokkensepsis* im Kindesalter bekannt. Das Bild der akuten ADDISON-Krise ist hier durch zerebrale Allgemeinsymptome (Anfälle, Stupor, Atemstörungen, Koma) und durch die Zeichen der schwersten Sepsis sowie einer ausgeprägten hämorrhagischen Diathese kompliziert.

Die **iatrogene Nebennierenrindeninsuffizienz** nach Entzug einer Kortikoidbehandlung spielt z.B. für den Anästhesisten eine beträchtliche Rolle, da bei geplanten Operationen eine solche *Kortikoidbehandlung* häufig unterbrochen wird. Auch bei dieser iatrogenen Nebennierenrindeninsuffizienz kann es zu einer akuten ADDISON-Krise kommen. – Eine nicht ganz seltene perinatale Todesursache sind die sogenannten *salzverlierenden adrenogenitalen Syndrome*. Diese Neugeborenen sterben unter den typischen Zeichen einer ADDISON-Krise.

Geradezu gesetzmäßig findet sich beim chronischen Morbus ADDISON eine erhebliche **Adynamie**, erkennbar am schwachen Händedruck und an der *phonasthenischen Sprache* (Tab. 2–17). Eine laute, hellklingende Sprache spricht gegen die Diagnose Nebennierenrindeninsuffizienz. Die proximale Muskulatur ist bevorzugt betroffen (s. S. 506). Dabei gilt für die Adynamie ebenso wie für die Klage über die rasche Ermüdbarkeit, daß die Leistungsschwäche im Laufe des Tages bei Belastungen zunimmt, während sie sich z. B. bei *psychogenen Störungen* im Laufe des Tages eher bessert. Für die Adynamie spielt die *Hyponatriämie* und die *Hyperkaliämie* des ADDISON-Patienten eine entscheidende Rolle. Die *Minderung der Leistungsfähigkeit* bessert sich bei Patienten, die mit synthetischen reinen Glukokortikoiden behandelt werden, nicht, hierfür ist die Mineralokortikoidwirkung des physiologischen Kortisols oder eines zusätzlichen Mineralokortikoids erforderlich.

Fast alle ADDISON-Patienten kommen mit der Klage über *Anorexie*, *Gewichtsabnahme* und mit einer **Hypotonie**. Für die Hypotonie spielen der Mineralokortikoidmangel sowie das Fehlen der permissiven Wirkung der Glukokortikoide für die Adrenalin- und Angiotensinwirkung auf die Gefäße eine Rolle. Der Natriumverlust des ADDISON-Patienten führt zu *Hypovolämie*, das Herz ist röntgenologisch klein. Die *Synkopen* des ADDISON-Patienten finden hier ihre Erklärung. Die internistische *Differentialdiagnose der Hypotonie* umfaßt die konstitutionelle Hypotonie, die Hypotonie in einer verzögerten Rekonvaleszenz, die Hypotonie bei manchen neurologischen Erkrankungen, wie Tabes und Syringomyelie, und schließlich das Krankheitsbild der **idiopathischen Positionshypotonie**. Es handelt sich um Fälle von extremer orthostatischer Hypotonie, die mit *Anhidrose* und *Impotenz* und *weiteren neurologischen Ausfällen* zusammen

vorkommen. Die etwas unglücklichen Bezeichnungen „autonomic insufficiency“ und „asymphatikotone Hypotension“ verführen zu der Auffassung, daß hier eine selbständige Erkrankung des vegetativen Nervensystems vorläge.

Die **Hyperpigmentierungen** des ADDISON-Patienten lassen differentialdiagnostisch an addisonähnliche Pigmentierungen bei Pellagra, Malabsorptionssyndrom, Niereninsuffizienz und Tumorkachexie denken. Diese Pigmentierungen sind nicht pathognomonisch. Diagnostisch wichtig ist vor allem eine Zunahme der Pigmentation. Ursache der Hyperpigmentierung ist sowohl eine gesteigerte MSH-Sekretion als auch die MSH-Wirkung des bei ADDISON-Patienten vermehrt sezernierten ACTH.

Relativ oft findet sich beim Morbus ADDISON eine *Anazidität*, wobei pathophysiologisch u.a. das gemeinsame Auftreten von Autoantikörpern gegen Fraktionen von Nebennierengewebe und Magenschleimhaut interessant ist. *Perniziosa* und Morbus ADDISON kommen kombiniert vor, so daß eine **funikuläre Spinalerkrankung bei Morbus Addison** Veranlassung zum Ausschluß eines Vitamin-B₁₂-Mangels geben sollte.

Kalkharte Ohrmuscheln finden sich bei ADDISON-Patienten, die lange ausschließlich mit Desoxykortikosteron behandelt wurden. Es ist nicht geklärt, welche Beziehung die beim ADDISON-Patienten gelegentlich zu findende *Hyperkalzämie* zu diesen Verkalkungen der Pinnac hat. – Die *Laboratoriumsdiagnose* des Morbus ADDISON wird durch Bestimmung der Kortikosteroide im Plasma und im 24-Stunden-Urin vor und nach i. v. ACTH-Belastung gestellt. Sie kann durch Bestimmung der Plasmaproteinbindung des Kortisols und evtl. durch ACTH-Bestimmungen ergänzt werden.

Gerade beim Morbus ADDISON lassen sich Wesensveränderungen im Sinne des „**endokrinen**“ **Psychosyndroms** häufig feststellen³⁴⁸. BLEULER³⁹ fand nur bei 3 von 40 Patienten keine Störungen der *Stimmungslage*, wie Schwankungen zwischen euphorischen und depressiven Phasen und Reizbarkeit, und keine Störungen der *Triebhaftigkeit*, wie Antriebslosigkeit, Abbau des Verantwortungsgefühls, Gleichgültigkeit und Apathie. Die *intellektuelle Leistung* ist durch rasche Ermüdbarkeit, Merkschwäche und Konzentrationsunfähigkeit beeinträchtigt. Die schlagartige Besserung dieser Beschwerden wie der internistischen Symptome nach Einsetzen einer Kortisolsubstitutionsbehandlung gehört zu den erfreulichsten Erfahrungen des klinischen Endokrinologen.

Überfunktion

Eine krisenhafte Exazerbation des **Cushing-Syndroms** kennt man praktisch nicht⁸⁹. Neben der exogenen Zufuhr von Kortikoiden, der häufigsten Form des CUSHING-Syndroms, kennt man das CUSHING-Syndrom bei *Nebennierenrindentumoren* (Adenome,



Abb. 2-206. *Nelson-Tumor* des Hypophysenvorderlappens: reaktives, histologisch meist chromophobes bzw. R-Zellenadenom als Folge einer beiderseitigen totalen Adrenalektomie bei einer 30jährigen Frau. Hier gleichmäßige Auswulzung und Erweiterung der Sella turcica.

Karzinome, homologe Tumoren, z. B. des Ovars), die beim Erwachsenen in etwa $\frac{1}{3}$ der Fälle gefunden werden. Beim Nebennierenrindentumor ist die hypophysäre ACTH-Sekretion vermindert; es findet sich eine gegenseitige Atrophie der Nebennierenrinde. Das CUSHING-Syndrom des Erwachsenen ist in etwa 60% hypothalamisch-hypophysär bedingt, wobei *basophile Hypophysenvorderlappenadenome* (Morbus CUSHING) oder auch chromophobe Adenome selten sind. Beim *hypothalamisch-hypophysären* CUSHING-Syndrom findet sich eine bilaterale, z. T. adenomatöse Hyperplasie der Nebennierenrinde. Die ACTH-Sekretion ist im Verhältnis zu den erhöhten Kortisolspiegeln im Plasma erhöht. Die ACTH-Sekretion des Hypophysenvorderlappens wird durch hypophyscotrope Faktoren des Hypothalamus (CRF = Corticotropin releasing factor) stimuliert. Das wird klinisch durch das Auftreten von Hypophysenvorderlappenadenomen nach beiderseitiger totaler Adrenalektomie, den sogenannten **Nelson-Tumoren**, belegt.

Die jetzt 30jährige Patientin K. M. wurde 1962 wegen eines CUSHING-Syndroms bilateral total adrenaletomiert. Ihre Sella ist röntgenologisch vergrößert (Abb. 2-206). Sie hat nach der Adrenaletomie zunächst eine regelmäßige Periode gehabt und sogar ein Kind geboren. Erst seit ei-

Stimmungen und Schlafstörungen sind selten. Psychische Nebenwirkungen bei der Kortikoidtherapie finden sich bei bis zu 5% der Behandelten. Es ist wichtig, auf diese Störungen bei der Kortikoidtherapie in ihren Anfängen bereits zu achten, um eine Exazerbation und die Ausbildung einer symptomatischen Psychose nach Möglichkeit zu verhindern.

Zerebrale Krampfanfälle kommen sowohl beim CUSHING-Syndrom als auch bei der Kortikoid- bzw. ACTH-Behandlung vor. Sie sind z.T. vermutlich durch die bekannten Wasser- und Elektrolytverschiebungen begünstigt. Zerebrale Krampfanfälle, abnorme EEG-Befunde und *herdförmige neurologische Ausfälle* sind vor allem auch auf vaskuläre zerebrale Komplikationen zurückzuführen, die beim CUSHING-Syndrom schon auf Grund der fast regelmäßig zu beobachtenden *Hypertonie* und *Polyglobulie* als Spätkomplikation zu erwarten sind.

Für die Differentialdiagnose sind *periphere neurologische Symptome* zu beachten. Die Patienten klagen häufig über Müdigkeit, die im Gegensatz zu dem „blühenden Aussehen“ steht. Verhältnismäßig regelmäßig findet sich eine **Adynamie**, die ihre Erklärung in dem durch den gesteigerten Proteinkatabolismus begründeten Muskelschwund findet.

Die rotblauen **Striae distensae** sind nicht pathognomonisch für das CUSHING-Syndrom. Sie finden sich auch bei rascher Gewichtszunahme oder sonstiger schneller Vergrößerung des Bauchinhaltes (Aszites, Tumoren, Gravidität). Differentialdiagnostisch zu beachten sind die sogenannten **neurogenen Striae**. Abb. 2–208 zeigt neurogene Striae nach Laminektomie wegen eines thorakalen intramedullären Tumors, wobei im Operationsbereich einige hintere Wurzeln geopfert werden mußten. 3 Wochen post operationem entwickelten sich tiefblaurot verfärbte Striae distensae.

Die meist stammbetonte **Osteoporose** beim CUSHING-Syndrom ist Ursache der von den Patienten häufig geklagten Kreuzschmerzen und kann zu Spontanfrakturen mit segmentalen neurologischen Ausfällen und selten auch zu Querschnittssymptomen führen. Die Differentialdiagnose der Querschnittsaffektionen ist im Beitrag Rückenmarkstumoren dargestellt (s. S. 446).

Ein Mineralokortikoidsyndrom (Aldosteronismus) findet sich nicht nur bei dem bereits erwähnten ektopischen ACTH-Syndrom, sondern auch beim **primären Aldosteronismus** auf dem Boden eines Aldosteron sezernierenden Nebennierenrindendoms und ferner beim **sekundären Aldosteronismus** bei renaler Ischämie (Nierenarterienstenose) oder Hypovolämie (nephrotisches Syndrom, Herzinsuffizienz, Leberzirrhose). Für die neurologische Differentialdiagnose des sogenannten **Conn-Syndroms** ist die in diesen Fällen zu beobachtende hypokaliämische Alkalose mit *tetanischen Symptomen* sowie die *Adynamie*, die in schweren Fällen zu Muskelschmerzen (Krampi) oder sogar Lähmungen führen kann, von Bedeutung.

Eine weitere Ursache des Aldosteronismus ist das sogenannte **Bartter-Syndrom**, bei dem es infolge einer vasalen Angiotensinresistenz zu Hyperplasie des juxtaglomerulären Apparates, gesteigerter Reninsekretion, erhöhten Angiotensinspiegeln und vermehrter Aldosteronsekretion kommt. – Differentialdiagnostisch ist beim Hyperaldosteronismus mit *intermittierenden Paresen* an die **familiären paroxysmalen Lähmungen** zu denken (s. S. 835).



Abb. 2–208. Neurogene Striae distensae nach Hinterwurzelndurchschneidung im unteren Thorakalbereich.

Gonaden

Endokrine Krisen auf Grund einer Erkrankung der Gonaden sind nicht bekannt. Es sei allerdings an ein foudroyant verlaufendes delirant-amentielles Zustandsbild (**Delirium acutum**), welches nach einer Entbindung mit und ohne Eklampsie gelegentlich auftritt, erinnert⁵². Dabei besteht ein weitgehender Verlust der Erinnerung an die Psychose, bei der es in diesen Fällen nicht schwierig ist, endogene Momente von der Psychose vom exogenen Reaktionstyp abzugrenzen. Bekanntlich treten bei der genuinen Epilepsie die **Krampfanfälle im Prämenstruum** manchmal *gehäuft* auf, was auf die natrium- und wasserretinierende Wirkung der Östrogene bezogen wurde. Es ist noch nicht gesichert, ob das auch für die Behandlung mit Östrogen-Gestagen-Gemischen (Antioviulantien) gilt¹⁶³.

Zerebrale Zirkulationsstörungen durch arterielle Thrombosen wurden unter *Antioviulantientherapie* wiederholt gesehen. Außer einer medikamentös bedingten Hyperkoagulabilität sind die Entstehungsbedingungen dieser seltenen Komplikation bei der heute meist üblichen Form der Geburtenregelung unbekannt. Hemiparesen oder *apoplektische Insulte* (Massenblutungen) wurden beim **Turner-Syndrom** u. a. auch von uns wiederholt beobachtet. Sie entstehen

auf Grund der Hypertonie, welche durch eine bei diesem Krankheitsbild gleichzeitig vorliegende *Aortenisthmusstenose* hervorgerufen werden kann.

Zur Differentialdiagnose der **virilisierenden Tumoren** bei der Frau sei hier angeführt, daß durch die leider weitverbreitete Behandlung mit *anabolen Steroiden*, welche alle einen Rest androgener Wirkung besitzen, nicht selten die Symptome des Hirsutismus oder des *Virilismus* hervorgerufen werden. Insbesondere ist die Mutation der Stimme ein irreversibles iatrogenes Symptom, welches nicht selten zu Regreßansprüchen geführt hat (Tab. 2-17). – *Intelligenzdefekte* im Sinne einer *Oligophrenie* kommen bei bestimmten Formen des **genetisch bedingten Hypogonadismus** vor, z. B. beim KLINEFELTER-Syndrom (XXY- oder Mosaikformen), beim TURNER-Syndrom (X0) oder beim LAURENCE-MOON-BARDET-BIEDL-Syndrom.

Beim KLINEFELTER-Syndrom handelt es sich um einen hypergonadotropen Hypogonadismus mit Gynäkomastie. Die Differentialdiagnose der **Gynäkomastie** umfaßt vom internistischen Standpunkt vor allem die „physiologische“ Pubertätsgynäkomastie, die gelegentlich persistiert, die iatrogene Gynäkomastie durch Östrogene (z. B. beim Prostatiker) oder Digitalisbehandlung sowie die Gynäkomastie bei Leberzirrhose. Gynäkomastie, Hodenatrophie und Bauchglatze werden bei der Leberzirrhose als Ausdruck des verminderten Östrogenabbaus in der Leber gedeutet. – Genetisch bedingt ist das **Kallmann-Syndrom**, bei dem sich eine *Anosmie* und ein *Hypogonadismus* finden²⁵⁹.

Die Beziehungen zwischen Hypogonadismus und *Muskelkrankheiten* (insbesondere der myotonischen Dystrophie) sind an anderer Stelle dargestellt (s. S. 841).

Klimakterische Frauen klagen häufig über schlecht definierte Parästhesien an den unteren Extremitäten, welche sich nach hormoneller Substitutionsbehandlung (Östrogene) bessern.

Hypothalamus und Hypophyse

Die Symptomatik des **akuten Hypophysenvorderlappenausfalles** ist von der *chronischen Hypophysenvorderlappeninsuffizienz* prinzipiell verschieden. Der akute Hypophysenvorderlappenausfall wird nach Hypophysektomie und auch bei Blutungen in die Hypophyse, nach Implantation von radioaktiven Trägern oder bei Hypophysentumoren (Autohypophysektomie bei Akromegalen) gesehen. Nach einer Hypophysektomie kann es unmittelbar, seltener auch nach Wochen oder Monaten zur akuten Hypophysenvorderlappeninsuffizienz mit Blutdruckabfall und *Kollapsneigung*, *Synkopen* oder zu Müdigkeit, *Apathie* und *Bewußtseinstörung* kommen. Das sind die Zeichen einer mehr oder weniger **akuten sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz**. Eine geringere Rolle spielen dabei die Zeichen der *sekundären Hypo-*

thyreose, die beim Hypophysenausfall erst später auftritt. Es ist im Einzelfall oft schwer zu verstehen, warum die akute Exazerbation der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz nach einer Hypophysektomie bei den meisten Patienten schon kurz nach dem Eingriff, bei anderen Patienten aber erst nach Wochen oder Monaten auftritt.

Ein jetzt 62jähriger Patient erkrankte 1929 mit einer *Akromegalie*. 1935 kollabierte dieser Patient auf der Straße und war anschließend angeblich vollständig amaurotisch. Man bestrahlte den vorliegenden Hypophysentumor, worauf sich der Visus langsam völlig normalisierte. Die Akromegalie war anschließend nicht progredient, so daß retrospektiv eine *Autohypophysektomie* durch Blutung in den Tumor angenommen werden muß. In der Folgezeit kam es zum Verlust der Achsel- und Schambehaarung sowie von Libido und Potenz. Dazu zeigten sich Symptome der sekundären Hypothyreose mit trockener, schuppiger Haut und Kälteempfindlichkeit. Erst 1956 kam es zu orthostatischer Hypotonie, Ermüdbarkeit und Minderung der geistigen Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit. 1966 fanden wir bei dem Patienten einen *hypogonadotropen Hypogonadismus*, eine *sekundäre Hypothyreose* (Radiojod-speicherung bis 16%, $PB^{127}I$: 1,4 μg^{90}) und eine *sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz* mit 11-Hydroxykortikosteroid-Werten an der unteren Grenze der Norm. Auf eine Substitutionsbehandlung mit Kortisol, Schilddrüsenhormonen und in diesem Falle anabolen Steroiden besserte sich das Befinden und die Leistungsfähigkeit des Patienten wesentlich.

Zu den Ursachen eines akuten Hypophysenvorderlappenausfalles gehört das als „*Post-partum-Nekrose*“ bezeichnete *Sheehan-Syndrom*. Einige dieser Patientinnen haben eine röntgenologisch verhältnismäßig kleine Sella²³³, es besteht eine Beziehung zu starken postpartalen Blutverlusten (Schock!). Auch *andere Schockzustände* (Verbrennungsschock) können Hypophysenvorderlappennekrosen¹⁷⁵ verursachen. Trotz der *akuten Hypophysenvorderlappennekrose* nach der Entbindung kommt es in den meisten Fällen – offenbar durch zunehmende Destruktion der Hypophyse – erst nach Wochen, Monaten oder vielen *Jahren* zu den klinisch manifesten endokrinen Störungen einer *chronischen Hypophysenvorderlappeninsuffizienz*, und nur in seltenen Fällen besteht das Bild einer akuten Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, wobei die Patientinnen dann an einer akuten sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz sterben können.

Die **chronische Hypophysenvorderlappeninsuffizienz** weist eine andere Reihenfolge der endokrinen Ausfälle auf. Der *hypogonadotrope Hypogonadismus* tritt meist als erstes Symptom auf; die sekundäre *Amenorrhö* ist beim SHEEHAN-Syndrom z. B. so obligat, daß ihr Fehlen erstlich an der Diagnose zweifeln läßt. Die Gonadotropinsekretion ist somit die empfindlichste Funktion des Hypophysenvorderlappens; erst später folgt der Ausfall der TSH- und der ACTH-Sekretion³²⁶. Das Symptom der *Kälteempfindlichkeit* sahen wir bei Hypophysenvorderlappenausfall vor und nach Operation auch bei

Tabelle 2–18. Pathologisch-anatomische Ursachen hypothalamisch-hypophysärer Krankheitsbilder

(nach *Orthner, H.:* Hypophysär-hypothalamische Krankheiten. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. XIII/5, hsg. von *W. Scholz* Springer, Berlin 1955)

Tumoren:

HVL-Adenome, Kraniopharyngeome, sellanahe Tumoren (Meningiom, Epidermoid, Teratoid, Chondrom, Chordom, Ependymom des III. Ventrikels, Neurofibromatose u. a.)

Hirntumoren (selten, z. B. Pinealom Metastasierung auf dem Liquorweg)

Metastasen (Mammakarzinom, Bronchialkarzinom, Hypernephrom, malignes Melanom, Infiltrate hämatologischer Systemerkrankungen)

Granulome:

Hand-Schüller-Christian-Krankheit, Sarkoidose (Morbus *Boeck*), Tuberkulom, Gumma, primäre Retikulo(endotheliosen des Gehirns)

Entzündungen:

Hypophysitis, Meningitis (akute, purulente, tuberkulöse, luische u. a.), Enzephalitis

Regressive Veränderungen:

Altersveränderungen, Amyloid, Nekrosen (Morbus *Sheehan*), Zirkulationsstörungen

Entwicklungsstörungen:

Zysten, Hypoplasie

Trauma:

Neurochirurgische Eingriffe, offene Verletzungen, traumatischer Schock

gesicherter sekundärer Hypothyreose verhältnismäßig selten. Die Differenzierung zwischen einem primären und einem sekundären Hypogonadismus gelingt, wenn Röntgenbefunde, die auf einen sella-

nahen Prozeß hinweisen, fehlen, am besten durch die Bestimmung der Gonadotropinsekretion.

Neben der erwähnten Krise beim akuten Hypophysenvorderlappenausfall kennt man auch das **hypophysäre Koma**, das sich aus der chronischen Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, deren verschiedene Ursachen in Tab. 2–18 zusammengefaßt²⁶⁴ sind, entwickelt. Beim hypophysären Koma stehen meist die Zeichen des *sekundären Myxödems* im Vordergrund, erst final manifestiert sich auch eine kritische sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz. Das hypophysäre Koma ist somit durch Hypothermie, Bradykardie, Hypoventilation, Hyperkapnie, Hypotonie und Neigung zu Hypoglykämie gekennzeichnet.

Ein jetzt 34-jähriger Patient fiel 1951 durch einen Hypogonadismus (Ausbleiben des Stimmbruchs, fast fehlende Sekundärbehaarung, schwächliche Entwicklung der Muskulatur und Gewichtszunahme) auf.

Da die Sella röntgenologisch seinerzeit fast unauffällig war, wurde er nur mit Testosteron behandelt und schließlich sogar invalidisiert! 1965 kam der Patient mit Schwindel, Hypotonie, Kälteempfindlichkeit, Obstipation, Anämie und geringer körperlicher Leistungsfähigkeit wieder zur Aufnahme. Jetzt fand sich ein supra- und retrosellär wachsendes *Kraniopharyngeom* (Abb. 2–209), das operativ entfernt wurde (Prof. MARGUTH). Unter Substitution der weiter bestehenden Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz, Hypothyreose und sekundärer Hypogonadismus) sowie des dazugekommenen milden Diabetes insipidus wurde der Patient, der keinerlei Gesichtsfelddefekt aufweist, wieder arbeitsfähig.

Wie wesentlich die *Differenzierung in primären (hypergonadotropen) und sekundären (hypogonadotropen) Hypogonadismus* also ist, zeigt dieser Fall. Eine seitliche Röntgenaufnahme des Schädels sollte in keinem dieser Fälle unterlassen werden. Bei 32 Hypophysenvorderlappenadenomen und 10 Kraniopharyngeomen, die zusammen mit MARGUTH bis 1969 beob-



Abb. 2–209. Destruiertes Dorsum sellae mit Ausweitung der Sella turcica bei in den retro- und suprasellären Raum einwachsendem Kraniopharyngeom.

achtet wurden²²⁹, war in 48% der Fälle der sekundäre Hypogonadismus anamnestisch das erste Symptom. Nur 3 von diesen 42 Patienten gingen jedoch wegen dieses Symptoms zum Arzt, während es bei 32 Fällen erst zu *Gesichtsfelddefekten* kommen mußte, ehe die Diagnose gestellt wurde. – Umgekehrt wird der Endokrinologe häufig vor die *Differentialdiagnose* zwischen der **Dystrophia adiposogenitalis** (FRÖHLICH), bei der Adipositas, hypogonadotroper Hypogonadismus und Minderwuchs auf Grund von Tumoren im Hypothalamusbereich vorliegen, und der sehr viel häufigeren **Pubertätsadipositas** gestellt.

Wir beobachteten ein Mädchen, das mit 7 Jahren einen Schädelbasisbruch mit rechtsseitiger Abduzensparese erlitt. 6 Wochen nach dem Trauma entwickelten sich sekundäre Geschlechtsmerkmale mit Fettansatz an den Hüften und Ausbildung von Mammæ. Die Periode setzte ein (vgl. auch Abb. 2-210).

Der Ausschluß anderer Ursachen einer Pubertas praecox ist Aufgabe der endokrinologischen Differentialdiagnose (Ovarialtumoren, Chorionepitheliom, Nebennierentumoren, adrenogenitales Syndrom usw.).

Die **sekundäre Amenorrhö** der Frau ist nur in einem

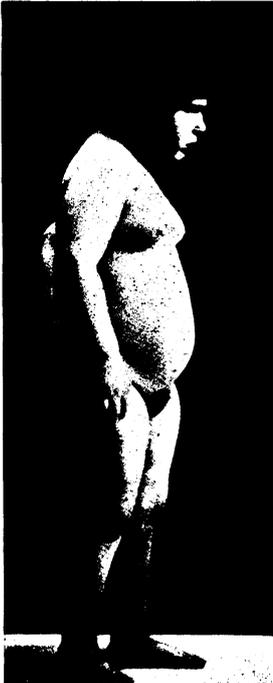


Abb. 2-210. Pubertas praecox bei 6jährigem Mädchen (a) mit einem großen basalen Gangliozytom, das im Bereiche und vor dem Chiasma opticum liegt (b) (Präparat von Herrn Prof. J. E. Meyer).

Bei der Pubertätsadipositas liegt vor allem eine überreichliche Kalorienzufuhr vor; bei Mädchen wird dabei eher eine frühzeitige Pubertät beobachtet, bei Knaben eine Pubertas tarda. Hypogonadismus und Infantilismus mit Adipositas und Kleinwuchs, also die Symptomatologie der Dystrophia adiposogenitalis, aber verbunden mit tapetoretinaler Degeneration, Schwachsinn, Polydaktylie und anderen fakultativen Mißbildungen und Dysplasien kennzeichnen das rezessiv erbliche **Laurence-Moon-Bardet-Biedl-Syndrom** (diencephaloretinale Degeneration).

Umgekehrt können Tumoren im Hypothalamusbereich Ursache einer **Pubertas praecox** sein (Abb. 2-210). Diese wird bei tumorförmigen oder hyperplastischen Wucherungen von Nervenzellen und Gliazellen im Bereich des Tuber cinereum oder des Infundibulums, bei Pincalomen, Neurofibromatose, aber auch nach Enzephalitis oder Hirntraumen beobachtet (Tab. 2-18).

kleinen, allerdings wichtigen Teil der Fälle durch einen Hypophysentumor bedingt. Schwangerschaft und andere gynäkologische Ursachen sind auszuschließen. Differentialdiagnostisch macht die **Anorexia mentalis** gelegentlich Schwierigkeiten. Im Gegensatz zur Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (*Simmonds-Krankheit*), bei welcher nur in einem Fünftel der Fälle Gewichtsabnahme und noch seltener eine Kachexie gefunden wird, hat die Patientin mit Anorexia mentalis eine anamnestisch mehr oder weniger leicht aufzudeckende Vorgeschichte mit Nahrungsverweigerung, habituellem Erbrechen und Laxantienabusus. Eine sekundäre Amenorrhö ist dabei häufig. Die endokrinologische Laboratoriumsdiagnostik zeigt oft Befunde, die an der unteren Grenze der Norm sind. Am elegantesten ist die Differenzierung durch Bestimmung der Wachstumshormonspiegel, die bei der Anorexia mentalis infolge des langen Fastens erhöht sind, während bei der Hypo-

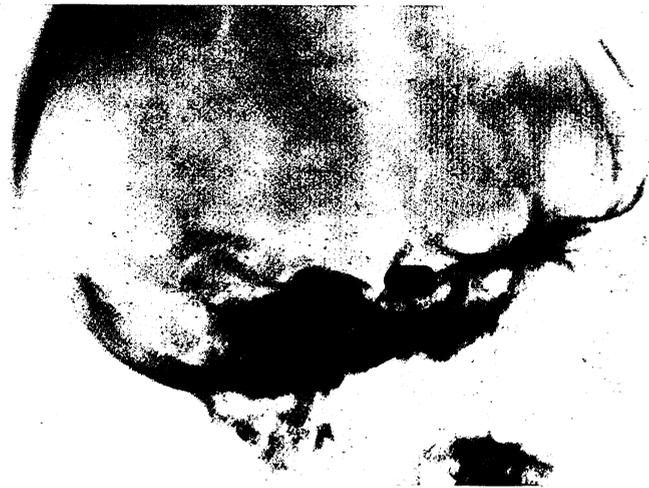
physenvorderlappeninsuffizienz niedrige Wachstumshormonspiegel vorliegen^{272, 326}. Die Patientin mit Anorexia mentalis ist geistig eher wach, rührig und emotionell empfindlich, während das **endokrine Psychosyndrom bei der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz** durch Antriebsminderung, Gleichgültigkeit, Apathie und geistigen Abbau charakterisiert ist. In den Fällen von postoperativer oder traumatischer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz sind die psychopathologischen Ausfälle gelegentlich durch eine zusätzliche *Stirnhirnschädigung* mitbedingt.

Pathologische Prozesse im Bereich von Hypothalamus und Hypophyse können typische, gut charak-

mit hochgradiger Unruhe, allgemeiner Hirnleistungsschwäche und unmäßiger *Freßlust*. Er wurde unförmig dick, es zeigten sich blaurote Striae distensae an beiden Armen, stärker an der spastisch gelähmten Extremität, vor allem aber war ein *sekundärer Hypergonadismus* mit Makropenis, starker Hypertrichose und enorm gesteigerter Sexualität auffällig. Das neuroendokrine Syndrom war auch ein Jahr später noch deutlich vorhanden, so daß erhebliche soziale Schwierigkeiten entstanden.

Die in Tab. 2-18 zusammengefaßten Ursachen der hypothalamisch-hypophysären Krankheitsbilder haben neben den endokrinen Störungen **neurologische Ausfälle** zur Folge^{264, 28}. Häufig tritt aber z.B. ein *Chiasmasyndrom* erst nach den ersten endokrinologi-

Abb. 2-211. Pistolenprojektile in der Sella-
gegend (parasellär). Die Verwundung
führte lediglich zu einer vorübergehenden
Störung des Wasserhaushalts
(aus Sack, H.: Arch. Psychiat. Nervenkr.
178 [1948]1).



terisierte Krankheitsbilder oder aber Mischbilder neuroendokriner Syndrome hervorrufen, je nachdem ob die Störung nur auf den Hypothalamus, den suprasellären Raum oder auf die Sella beschränkt ist oder das ganze Gebiet betrifft. Ganz allgemein besteht eine *schlechte Korrelation zwischen anatomischer Ausdehnung der Läsion und Art und Ausmaß des Funktionsausfalles*. So rufen große supraselläre Tumoren, z.B. Kraniopharyngeome^{28, 37} oder Traumen unter Umständen keine endokrinen Ausfälle hervor (Abb. 2-211).

Im Verlaufe eines hypothalamischen Prozesses kann das Krankheitsbild einen Wandel erkennen lassen, so daß ein Umschlag eines oder mehrerer Symptome in das gegensätzliche Verhalten eintritt. Ein solcher *Symptomenwechsel* kann z.B. dadurch eintreten, daß ein Tumor zunächst die Sekretion hypophysiotroper Hormone oder hypophysärer Hormone durch Reiz steigert, dann aber bei weiterem Wachstum zur Zerstörung der Bildungsstätte dieser Hormone führt³²⁶.

Bei einem 15jährigen Jungen entwickelten sich im Laufe einer subchronischen *tuberkulösen Meningitis* eine WEBER-Lähmung (rechtsseitige Okulomotoriuslähmung, linksseitige Hemispastik) und schwere *psychische Veränderungen*

schen Ausfällen auf, die somit eine große Bedeutung als *Frühsymptome* haben. Kopfschmerzen, Gesichtsfeldausfälle, die keineswegs immer als klassische bitemporale Hemianopsie auftreten, *extrapyramidale Symptome* bei Schädigung der Stammganglien, z.B. durch ein Kraniopharyngeom, und der *Okklusiohydrozephalus* stellen die wichtigsten neurologischen Komplikationen dar.

Eine deutliche *extrapyramidale Symptomatik* (Animie, Piliendreher, Rigor) sahen wir bei dem 62jährigen Patienten S. K. mit einem weit in den III. Ventrikel eingebrochenen *Kraniopharyngeom*. Nach der Anamnese bestand erst seit 2 Jahren eine sekundäre *Hypothyreose*, seit einem halben Jahr eine Kollapsneigung (sekundäre *Nebennierenrindensuffizienz*). Im Zuge eines akuten Verwirrheitszustandes mit Bewußtseinstäubung kam es wegen des gleichzeitig vorliegenden *Diabetes insipidus* zu einer beträchtlichen Exsikkose. Leider gelang die operative Entfernung des Kraniopharyngeoms nur unvollständig. Autopsisch zeigte sich ein verkalktes, weit in den III. Ventrikel reichendes Kraniopharyngeom.

Auch ein 22jähriger Patient (154 cm, 40 kg) kam mit *kleinschrittigem Gang* und *Rigor* bzw. mit der Angabe, daß er mit seinen Händen als Webereihilfsarbeiter nicht mehr



a



b

Abb. 2–212. Minderwuchs, extrapyramidales Syndrom, Iristumor (a) sowie hirnatrophischer Prozeß mit Hydrocephalus externus et internus und Füllungsdefekt (lokaler Tumor?) im vorderen basalen Anteil des III. Ventrikels (b). Verdacht auf zentrale Form der Neurofibromatose (von Recklinghausen) (Beobachtung mit Prof. Marguth, München).

fink genug wäre. Seit dem 11. Lebensjahr war es zu einem *Wachstumsrückstand* gekommen, erst viel später wurde der Patient desinteressiert und schließlich teilnahmslos-debil. Ein fünfmarkstückgroßer *Tierfellnävus* an der linken Schulter und ein flottierender kleiner *Tumor* auf der *Iris* (Abb. 2–212a), welcher sich histologisch als stark vaskularisiertes Neurinom entpuppte, führten zu der Verdachtsdiagnose *zentrale Neurofibromatose*: RECKLINGHAUSEN. Einen Hinweis auf eine zerebrale Manifestation ergab das Pneumenzephalogramm, das neben einer Hirnatrophie zeigte, daß die vorderen Anteile des III. Ventrikels nicht vollständig darstellbar waren (Abb. 2–212b).

Umgekehrt können **sellaferne intrakranielle Tumoren** zu *endokrinen Ausfällen* führen. Insbesondere Stirnhirngeschwülste können durch axiale Hirnmasseverschiebung den Hypophysenstiel gegen die Sattellehne abdrücken und so z.B. einen sekundären Hypogonadismus verursachen²²⁹.

Abb. 2–213 zeigt ein ausgedehntes *supraselläres Kranio-pharyngeom* mit Verkalkung bei der 16jährigen Patientin F. U., die einen *hypophysären Minderwuchs* (128 cm) und einen Infantilismus aufwies.

Die Frage, ob Hypophysenvorderlappenadenome als *hyperplasiogene* oder *autonome Geschwülste* aufzufassen sind, ist für den Einzelfall schwer zu beurteilen. Bei endokrin aktiven Adenomen (eosinophile, basophile Adenome, Mischtypadenome?) kann man daran denken, daß bei Mangel an peripherem Hormon durch den Rückkopplungsmechanismus oder auch primär hypothalamisch bedingt eine laufende Mehrsekretion von hypophyscotropen Hormonen zustandekommt und dies zu hyperplasiogenen Adenomen des Hypophysenvorderlappens führt³²⁶. Das Beispiel des NELSON-Tumors (Abb. 2–206) und Sellavergrößerungen bei nicht substituiertem Myxödem und Kretinismus^{19,2} zeigen diese Möglichkeit an. Die Mehrzahl der endokrin inaktiven Hypophysenvorderlappenadenome sind vermutlich jedoch autonome Adenome.

Eine *exzessive Wachstumshormonsekretion* durch eosinophile oder sogenannte chromophobe Hypophysenvorderlappenadenome³⁹⁹, seltener auch bei eosinophiler Hyperplasie des Hypophysenvorderlappens ist die Ursache der **Akromegalie**, und, falls die Erkrankung vor der Pubertät, also vor Schluß der Epiphysenfugen, beginnt, Ursache des *hypophysären Riesennwuchs*. Differentialdiagnostisch muß der **familiäre primordiale Riesennwuchs** vom hypophysären Gigantismus abgegrenzt werden. Unter *zerebralem Gigantismus* versteht man einen hypothalamischen Gigantismus mit Hirnatrophie (Pneumenzephalographie) und Verblödung. – Bei der Akromegalie lassen sich die Auswirkungen des Wachstumshormons an den typischen *Skeletveränderungen*, der *Viszeromegalie* (Herzvergrößerung, Angina pectoris, Leber-, Nieren-, Magenvergrößerung, Struma) und den *Stoffwechswirkungen* des Wachstumshormons erkennen³²⁶. Eine Akromegalie soll nur bei genetisch determiniertem potentiell Diabetes zu einem manifesten, auch nach Hypophysektomie weiter bestehenden *Diabetes mellitus* (metahypophysärer Diabetes mellitus [HOUSSAY]) führen. – Gelegentlich findet sich bei der Akromegalie eine pathologische *Galaktorrhö*, wie nach der Ähnlichkeit von Wachstumshormon und Prolaktin verständlich ist. – Das Syndrom der **inappropriaten Laktation**³⁹¹ läßt sich in das CHIARI-FROMMEL-Syndrom mit postpartalem Beginn, normaler Sella und vorübergehender Laktation, das CASTILLO-Syndrom (spontaner Beginn, normale Sella, permanente Galaktorrhö) und das FORBES-ALBRIGHT-Syndrom (Beginn post partum oder spontan, Sella vergrößert, permanente Laktation) unterteilen.

Eine 50jährige Patientin mit einer Abduzensparese und einem beiderseits vergrößerten Drüsenkörper der Mamma, der auf Druck ein Sekret abgab, wurde uns wegen des Verdachtes auf einen Hypophysentumor eingewiesen. Es handelte sich aber um *leukämische Infiltrate* in beiden Mammæ und solche innerhalb der einen Orbita bei einer akuten Myeloblastenleukämie.

Peripher-neurologische Symptome der Akromegalie sind z. B. *Medianuslähmungen* durch Kompression (Karpaltunnelsyndrom) oder durch eine Hypertrophie des Perineuriums (Wurzelkompression) sowie *Akroparästhesien* (verdickte Haut). *Stimmveränderungen* (Tab. 2-17), *Adynamie*, *Rückenschmerzen* auf Grund der „Osteoporose“ (gesteigerter Knochenumbau) sowie auf Grund von Bandscheibenverkalkungen und Ky-

hypophysären Zwergwuchses ist das Ausbleiben eines Anstieges des Wachstumshormonspiegels beim Insulinhypoglykämietest oder Argininprovokationstest beweisend^{272, 326}. Die Intelligenz dieser Kinder ist im Gegensatz zum hypothyreoten Zwergwuchs normal. Bei der Kombination von Hypogonadismus und Kleinwuchs hat man im internistischen Krankengut kaum Schwierigkeiten, den hypophysären Zwergwuchs zu diagnostizieren. Im *Kindesalter* muß beim *Minderwuchs* an Kretinismus und angeborene Hypothyreose, CUSHING-Syndrom, Chondrodystrophie, MAURIAC-Syndrom (juvener Diabetes mellitus), rachitischen Zwergwuchs, primordialen Minderwuchs und mongoloide Idiotie gedacht werden, desgleichen an einen renalen Zwergwuchs oder an



Abb. 2-213. Verkalktes Kraniopharyngeom, vorwiegend suprasellär lokalisiert. Röntgenschichtaufnahmen (Beobachtung Prof. Marguth, München).

phose kommen häufig dazu. Differentialdiagnostisch muß eine **diabetische Polyneuropathie** ausgeschlossen werden. Differentialdiagnostische Schwierigkeiten können das konstitutionelle Akromegaloid, die sogenannte *fugitive Akromegalie* bei Mischtypadenomen und die *Hyperostosis generalisata* machen.

Besondere diagnostische Schwierigkeiten wirft die Frage auf, ob eine Akromegalie *ausgebrannt* oder noch *aktiv* ist (Wachstumshormonspiegel), ferner die Wahl des richtigen Behandlungsverfahrens (Hypophysektomie, Yttrium-90-Implantation). Wegen der Komplikationen der Akromegalie durch Skelveränderungen, Viszeromegalie und Stoffwechselwirkung des Wachstumshormons und wegen der drohenden lokalen Ausfälle durch das Hypophysenvorderlappenadenom (Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, Chiasmasyndrom) geben wir der *frühzeitigen operativen Ausschaltung* des der Krankheit zugrunde liegenden Adenoms den Vorzug.

Bei Mangel an Wachstumshormon, der isoliert oder im Rahmen einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (Abb. 2-212 u. 2-213) vorkommen kann, resultiert ein verlangsamtes, aber nicht vollständig fehlendes Wachstum der Kinder, welches über die Pubertät hinaus fortschreiten kann. Bei **hypophysärem Zwergwuchs** mit Hypophysenvorderlappeninsuffizienz machen der TSH- und der ACTH-Mangel nur selten Symptome, der Gonadotropinmangel wird erst mit der Pubertät manifest. Für die Diagnose des

ein gestörtes Wachstum bei angeborenen Herzvitien.

Der **Diabetes insipidus** verursacht schwere *akute zerebrale Bilder*, wenn die Störung der Regulation der Osmolalität akut dekompensiert. Das kommt z. B. bei unzureichender Flüssigkeitszufuhr (Durstversuch, Anästhesie, Bewußtlosigkeit) vor, wobei dann schwerste Exsikkose, „Salzfeuer“, Koma und Exitus eintreten können. – Besondere Probleme bringt der akute Diabetes insipidus nach operativen Eingriffen im Hypothalamus-Hypophysen-Gebiet mit sich. Der *postoperative Diabetes insipidus* ist durch eine außerordentliche Instabilität gekennzeichnet. Tagen mit relativer Oligurie können Tage mit exzessiver Polyurie (bis zu 40 Liter pro Tag, eigene Beobachtung) folgen. Bei den häufig bewußtseinsgetrübten Patienten ist die Gefahr einer bedrohlichen *Exsikkose* groß.

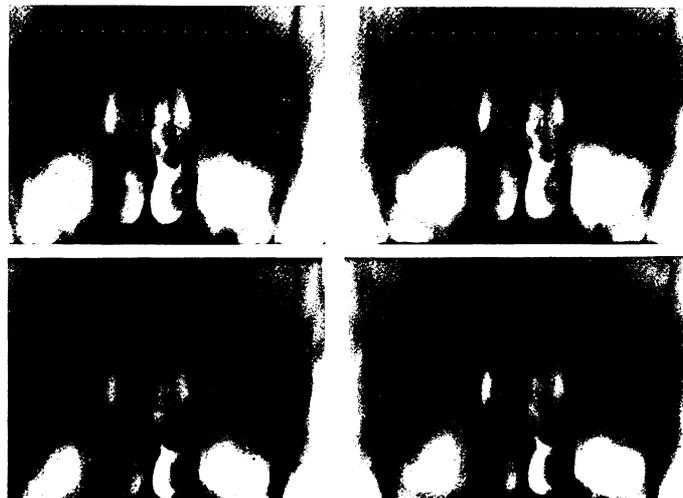
Der *chronische Diabetes insipidus*, also die Ausscheidung eines verdünnten Urins bei Tendenz zu Anstieg der Osmolalität der Körperflüssigkeiten, ist die Folge des Mangels an Argininvasopressin (antidiuretisches Hormon = ADH) oder insuffizienter ADH-Wirkung (renaler Diabetes insipidus). Die Ursachen des Diabetes insipidus können Tab. 2-18 entnommen werden. Die Polyurie dieser Patienten setzt z. T. allmählich, z. T. schlagartig ein. Polyurie und Polydipsie stören die Nachtruhe des Patienten, so daß die-



a



b



c

ser „neurasthenisch“ wirken kann. So kann es zu Verwechslungen mit der **psychogenen Polydipsie**, bei der es sich um eine neurotische Fehllhaltung handelt, kommen. Der Durstversuch mit Bestimmung der Serum- und Urinosmolalität sowie der Abnahme des Körpergewichtes zeigt, ob ein ADH-Mangel vorliegt. Bei bestehender Polydipsie kann durch Belastung mit hypertoner Kochsalzinfusion zwischen Diabetes insipidus und psychogener Polydipsie unterschieden werden (HICKEY-HARE-Test). Es gibt Fälle von *partiell* Diabetes insipidus, bei denen die Urinosmolalität beim Durstversuch zwar steigt, aber keine Maximalwerte erreicht³²⁶. Kommt zu einem Diabetes insipidus eine *Hypophysenvorderlappeninsuffizienz* hinzu, so *bessert* sich der Diabetes insipidus, unter anderem, weil die Steigerung der Glomerulufiltration durch Kortikosteroide und Wachstumshormon entfällt.

Es scheint eine anatomische oder funktionelle Trennung eines „Durstzentrums“ von den *zentralen Osmorezeptoren*, die für die ADH-Ausschüttung verantwortlich sind, zu bestehen. Das zeigen Fälle von **primärer Polydipsie**, bei denen eine bestimmte Serumosmolalität schon Durst auslöst, aber noch keine ADH-Ausschüttung hervorruft. Ferner können zerebrale Erkrankungen (zerebrale Gefäßsklerose, Tumoren) bei funktionellem Ausfall des „Durstzentrums“ eine chronische Hyperosmolalität mit *Adipsie* hervorrufen¹⁷⁰. Bei dieser „**zerebralen Hypernaträmie**“ werden Serumnatriumwerte bis zu 170 mval/l beobachtet. Es handelt sich um eine zentrale Störung der Osmoregulation ohne Diabetes insipidus. Die chronische Hyperosmolalität ist durch Zufuhr von Wasser nicht zu korrigieren²⁷¹ (s. S. 492).

Überdosierung von antidiuretischem Hormon und Überwässerung können beim Diabetes insipidus zu *Wasserintoxikation* mit *Krampfanfällen*, *Verwirrheitszuständen*, *Hirnödem* und evtl. *letalem Koma* führen. Eine überschießende ADH-Wirkung wird bei dem

Abb. 2-214. Linksseitiger Exophthalmus, Diabetes insipidus, sekundäre Amenorrhö bei Keilbeinmeningiom links.

a) Linksseitiger Exophthalmus.
b) Sklerosierung der Orbita mit Fehlen der Linea innominata links (s. Pfeil). Im Vergleich dazu normale Orbita mit deutlich ausgeprägter Linea innominata (s. Pfeil).
c) Sklerosierung und Hyperostose des Orbitadaches, wiederum Fehlen der Linea innominata (Schichtaufnahmen durch die Orbita).

von BARTTER¹⁴ beschriebenen Syndrom der *inappropriaten Sekretion von ADH* beobachtet, welches mit renalem Salzverlust (trotz Hyponatriämie) und – im Vergleich zur erniedrigten Serumosmolalität – erhöhter Urinosmolalität einhergeht. Es handelt sich u. a. um Fälle, bei denen von Bronchialkarzinomen oder anderen, malignen Tumoren eine ADH-ähnliche Substanz sezerniert wird.

Kombinationen des *Diabetes insipidus* mit Störungen der *Hypophysenvorderlappenfunktion* (Reizsymptome, Ausfälle) werden bei verschiedenen Erkrankungen im Bereich von Hypothalamus und Hypophyse gesehen (Tab. 2–18). Die entscheidende Frage ist immer, ob ein *symptomatischer* oder ein „*idiopathischer*“ *Diabetes insipidus* vorliegt.

Die 1934 geborene Patientin O. E. kam erstmals 1963 wegen eines *symptomatischen Diabetes insipidus* und eines *linkseitigen Exophthalmus* (Abb. 2–214a) zur Aufnahme. Seit 4 Jahren bestand eine *sekundäre Amenorrhö*. Wegen eines später als unspezifisch erkannten serologischen Befundes wurde zunächst an das Vorliegen eines *Gumma* gedacht. Die weitere Beobachtung der Patientin zeigte dann eine zunehmende *Destruktion der Linea innominata* und *Sklerosierung des Orbitadaches* (Abb. 2–214b, c). Es handelte sich um ein *Keilbeinmeningiom*, das 1967 operativ entfernt wurde (Prof. MARGUTH).

Epithelkörperchen

Der **akute Hypoparathyreoidismus** wurde in der Anfangszeit der Strumachirurgie bei zu radikalem Vorgehen relativ häufig beobachtet. Diese Ursache ist heute selten. Dagegen beobachtet man den akuten Hypoparathyreoidismus noch nach Entfernung eines oder mehrerer Epithelkörperchenadenome wegen primärem (oder tertiärem) Hyperparathyreoidismus, wenn die übrigen Epithelkörperchen noch supprimiert sind.

Die seinerzeit 36jährige Frau G. M. wurde wegen eines *primären Hyperparathyreoidismus* mit *Ostitis fibrosa cystica generalisata* operiert. 3 kirschgroße Epithelkörperchenadenome wurden entfernt. Am 5. postoperativen Tag stellten sich *tetanische* Symptome ein. In der Folgezeit kam es wegen ungenügender intravenöser Kalziumzufuhr zu keiner Besserung des klinischen Zustandsbildes und zu einem kontinuierlichen Absinken des Serumkalziumspiegels von zunächst 9 mg% auf schließlich 5 mg%. Am 12. postoperativen Tag trat ein akuter *Verwirrheitszustand* mit *motorischer Unruhe* auf, so daß die Patientin kurzzeitig sogar in eine Nervenklinik verlegt wurde. Dieses Bild der *symptomatischen Psychose* dauerte mehrere Tage an, wobei die Patientin sehr unruhig, laut und völlig desorientiert war. Ein Suizidversuch konnte in letzter Minute verhindert werden. Das Serumkalzium sank schließlich auf 3,6 mg% ab! Nach Verlegung in unsere Klinik verbesserten sich das psychiatrische Bild und parallel dazu die Hypokalzämie (Rekalzifizierung) erst nach 10 Tagen intensiver Behandlung mit *Kalzium* (tgl. 40–70 g i. v. und p. o.) und mit *Vitamin D₃* (tgl. 600000 IE). Die Patientin wurde schließlich in psychisch unauffälligem Zustand entlassen und hatte keinerlei Erinnerungen an die Psychose.

Exogene symptomatische Psychosen sind aber nicht nur bei dem relativ seltenen akuten Hypoparathyreoidismus, sondern auch bei der **chronischen Nebenschilddrüseninsuffizienz** wohlbekannt. Delirant-halluzinatorische Erregungszustände, manisch-depressive Bilder und psychomotorische Zustandsbilder sind verschiedentlich beschrieben worden. Manche Autoren sehen die *Tetaniepsychosen* als Dämmerzustände an, die somit den epileptischen Psychosen nahestünden. Eine wichtige Manifestation der Tetanie sind *zerebrale Krampfanfälle* (sog. Gelegenheitskrämpfe). Der Auffassung von ALBRIGHT, daß eine Epilepsie das einzige Symptom einer Tetanie sein kann, und der Meinung von HAAS¹⁴², daß bei manchen Formen der Tetanie das EEG nicht von einer „genuinen“ Epilepsie zu unterscheiden sei, steht die Auffassung von FOERSTER entgegen, daß eine Tetanie nur dann zur Epilepsie führt, wenn eine entsprechende Bereitschaft dazu vorhanden ist. Das EEG zeigt eine Verminderung des Alphanhythmus mit vorwiegend frontalen 2–5–7/sec-Gruppen, zu denen sich auch Spikes und Waves gesellen können. Diese Anomalien werden durch Hyperventilation verstärkt.

Mit dem Begriff **Tetanie** im Sinne des großen tetanischen Anfalls wird das klinische Bild, welches auf einer gesteigerten neuromuskulären Erregbarkeit (ERB) bei verschiedenen Störungen des Elektrolyt- und Säuren-Basen-Gleichgewichtes³²⁴ beruht, zusammengefaßt. Die einzelnen Symptome – CHVOSTEK-Zeichen, TROUSSEAU-Zeichen (Geburthshefferhand nach Abschnürung des Oberarmes), ERB-Zeichen (gesteigerte elektrische Erregbarkeit, z. B. Kathodenöffnungs-zuckung bei Stromstärken unter 5 mA), spontanes Faszikulieren und Muskelwogen, idiomuskuläre Wülste bei Beklopfen – zeigen das *Syndrom Tetanie*³⁵², aber *nicht seine Ursache* an.

Das gilt auch für das Vollbild des tetanischen Anfalls, beginnend mit Karpfenmaulstellung, Karpopedalspasmen, Parästhesien, welche perioral und betont an Händen und Füßen (Akroparästhesien) auftreten, und mit evtl. dazukommenden zerebralen Exzitationssymptomen (Krampfanfälle), mit bedrohlichem Laryngospasmus und tonisch verkrampfter Muskulatur³²⁴ (Abb. 2–215).

Nur in einem kleinen Teil der tetanischen Anfälle liegt eine *hypokalzämische Tetanie* und noch seltener eine *Nebenschilddrüseninsuffizienz* vor. Die Differentialdiagnose der hypokalzämischen Tetanie umfaßt u. a. das *Malabsorptionssyndrom* und die *Rekalzifizierungstetanie* bei Vitamin-D-Behandlung der Rachitis bzw. Osteomalazie. Hypokalzämie ohne tetanische Symptome wird bei Hypoproteinämie und z. B. bei renaler Azidose beobachtet. Auch eine *Hypomagnesiämie* kann zum Bild der Tetanie führen. Die häufigste Ursache der Tetanie ist die *Hyperventilation*, wobei es sich um eine *normokalzämische Tetanie* handelt. Ob die verhältnismäßig geringfügige respiratorische Alkalose und die Minderung des ionisierten Kalziums zugunsten des undissoziierten Kalziums

allein zur Tetanie führt oder ob zusätzliche Faktoren, wie z. B. eine Adrenalinausschüttung, eine Rolle spielen, ist noch nicht ganz klar. Die *Hyperventilationstetanie* ist subjektiv für den Betroffenen sehr unangenehm, kann aber andererseits durch Aufklärung des Patienten und durch einfache *Plastikbeutelrückatmung* bei rechtzeitiger Anwendung vermieden werden. Diese Patienten sollten keiner unnötigen AT-10- oder Vitamin-D-Behandlung ausgesetzt werden. Kalziuminjektionen sind in manchen Fällen, wenn die Plastikbeutelrückatmung zu spät begonnen wurde oder die Symptomatik schon zu weit fortgeschritten ist, jedoch nicht zu vermeiden. Die Hyperventilationstetanie kann in ausgesprochenen *Endemien* (Schulklassen!) auftreten, was zu beträchtlicher Verwirrung führen kann. Nicht nur zum Repertoire von Psychopathen und Hysterikern gehört die willkürlich eingeleitete Hyperventilationstetanie. Gerade bei der Schul-

den basalen Ganglien, der Linse und weiteren Organen mobilisiert³²¹ (FAHR-Krankheit).

DINKEL⁸³ bevorzugt die Bezeichnung *zerebrale Kernkalzinose* für Stammganglienverkalkungen und hat auf ihr Vorkommen bei Hypoparathyreoidismus und Pseudohypoparathyreoidismus hingewiesen. Die zerebrale Kernkalzinose kann familiär mit extrapyramidalen Symptomen, Ataxie, Oligophrenie, zerebralen Krampfanfällen und Minderwuchs beobachtet werden. Differentialdiagnostisch müssen die unspezifischen *Pseudokalkablagerungen* und symptomatische zerebrale Verkalkungen, z. B. bei *Toxoplasmose*, abgegrenzt werden^{99a}.

Bei lang bestehendem Hypoparathyreoidismus kommt es schließlich zu einem **zerebralen Defektsyndrom** mit Intelligenzminderung bis zur Verblödung (diffuse organische Hirnschädigung) oder mit *Herdsymptomen* oder Krampfanfällen. Diese *Krampfanfälle* werden dann nicht durch die Hypokalzämie

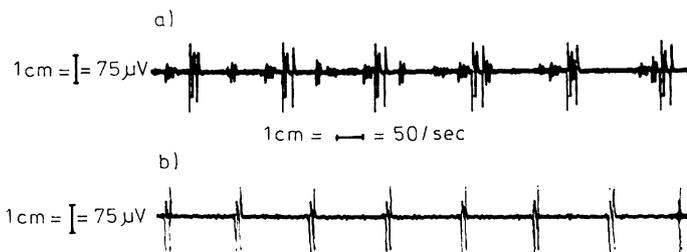


Abb. 2–215. Elektromyographische Veränderungen bei Tetanie: Das Auftreten von Multipllets (a) und Diplets (b) charakterisiert das EMG beim Tetaniesyndrom, gestattet aber keine Differentialdiagnose der latenten oder manifesten Tetanie zugrundeliegenden Störung (EMG von Prof. *Struppler*, München).

jugend ist die Auslösung eines Bewußtseinsverlustes durch Hyperventilation bekannt. Die Londoner Schuljungen kennen den sogenannten „mess trick“, bei dem der eine Lausbub hyperventiliert und ein anderer von hinten den Thorax kräftig zusammendrückt. Beim „fainting lark“ muß nach längerer Hyperventilation plötzlich kräftig gepreßt werden. Das Ergebnis ist fast stets eine kurzdauernde *Synkope*. Bei ihrem Zustandekommen spielt neben der Verkleinerung des Schlagvolumens infolge Pressens auch eine *verminderte Hirndurchblutung* infolge Hypokapnie eine Rolle. FAZEKAS zeigte, daß eine Hyperventilation von erstaunlich kurzer Dauer eine Minderung der zerebralen Durchblutung um 40% hervorruft^{106a} (vgl. Hustensynkopen S. 1033).

Beim chronischen Hypoparathyreoidismus kommt es schließlich zu **trophischen Störungen**, wie Nagel- und Zahnschmelzveränderungen, Ödemen und *Katarakt*. Beobachtet wird ferner in Einzelfällen eine chronische Steigerung des intrakraniellen Drucks mit *Stauungspapille*. Neurologische Komplikationen (extrapyramidale Symptome) können auch durch *perikapilläre Kalkablagerungen* im Bereich der *Stammganglien* und des *Kleinhirns*¹⁰⁵ hervorgerufen sein. Bei diesen Verkalkungen handelt es sich möglicherweise um eine direkte Folge des Mangels an Parathormon, welches evtl. normalerweise Kalzium nicht nur aus dem Knochen, sondern auch aus dem Skelettmuskel,

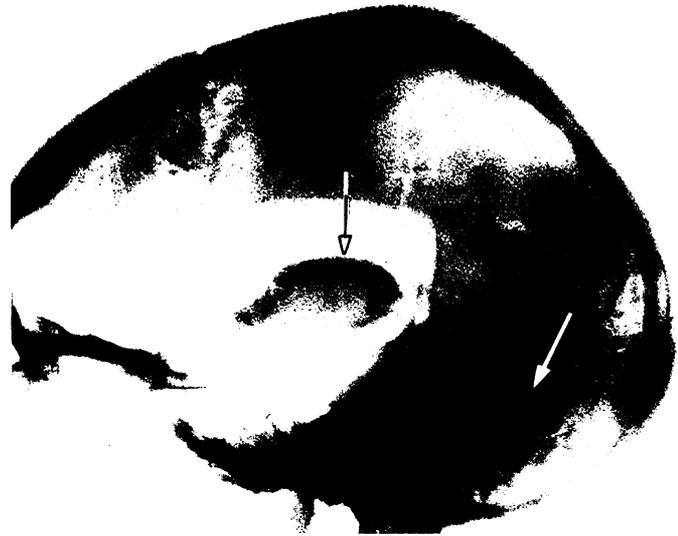
allein ausgelöst, es handelt sich um hypokalzämische zerebrale Krampfanfälle bei einem anatomisch faßbar vorgeschädigten Gehirn (Abb. 2–216).

Bei dem 59jährigen Patienten S. M. kam es im 15. *Lebensjahr* nach einer Strumaresektion zu einer typischen *paralytischen Tetanie*. Seither bestanden laufend bei insuffizienter Behandlung mit A.T. 10 und Kalzium die Zeichen einer latenten Tetanie. Bei der Aufnahme betrug das Serumkalzium 3,03 mval/l, der Serumphosphor war auf 5,1 mg^o erhöht. Unter Vitamin-D-Behandlung (5 mg jeden 2. Tag) normalisierte sich der Kalziumspiegel. Die Tetanie verschwand. *Ein Jahr* vor der Aufnahme hatte der Patient erstmals *generalisierte Krampfanfälle*, einige Monate später kam es zu Verwirrheitszuständen und Minderung der Merkfähigkeit. Im Anschluß an einen hier beobachteten generalisierten Krampfanfall bestand eine flüchtige rechtsseitige Hemiparese. Damit ist die Genese der Krampfanfälle bei diesen Patienten nicht eindeutig zu klären; die späte Manifestation und das Auftreten auch nach Normalisierung der Serumkalziumspiegel spricht eher für ein fokales ausgelöstes, symptomatisches Anfallsleiden. Die psychopathologischen Veränderungen entsprechen einem *Defektsyndrom*. Das Pneumenzephalogramm bestätigt diese pathogenetische Deutung, da es einen linksbetonten Hydrozephalus internus neben einer kleinfleckigen Verkalkung im Bereich der Stammganglien und des Kleinhirns erkennen läßt (Abb. 2–216).

Ganz anderer Natur sind die Kalkausfällungen, zu denen es bei der *hyperkalzämischen Krise*, z. B. infolge

Abb. 2–216. Symmetrische, nichtarteriosklerotische intrazerebrale Gefäßverkalkungen (*Fahr*) der Stammganglien und des Kleinhirns bei langjähriger, nicht ausreichend behandelter parathyreopriver Tetanie bei 59jährigem Mann.

a) Streifig-kleinfleckige Verkalkungen der Stammganglien, die besonders den Nucleus caudatus röntgenologisch hervorheben (schwarz umrahmter Pfeil).



eines **primären Hyperparathyreoidismus** mit *Ostitis fibrosa cystica generalisata*, kommt. Diese *Kalkmetastasen* (v. VIRCHOW) treffen vor allem jene Organe, bei denen es durch Sekretion saurer Äquivalenzen zu lokaler Alkalose kommt (Niere, Lunge usw.). Die *lebensbedrohliche Krise* ist durch Polyurie, Durst, Erbrechen, Meteorismus, Obstipation bis zum akuten Oberbauchsyndrom, Tachykardie und ausgeprägte Adynamie gekennzeichnet. Bewußtseinsstörungen bis zum *Koma*, akute symptomatische *Psychosen* (Durchgangssyndrom) und – seltener – *Krampfanfälle* werden beobachtet. Die *EEG-Veränderungen* in der Hyperkalzämie sind wiederum unspezifisch. Diffuse Allgemeinveränderungen und gruppenweise oder fortlaufend auftretende langsame Wellen werden beobachtet. Ein solcher akuter primärer Hyperparathyreoidismus stellt eine vitale Indikation zur operativen Entfernung der Epithelkörperchenadenome nach Infusion von Phosphatlösung dar. Eine **akute Hyperkalzämie** wird auch *paraneoplastisch*, d. h. nicht nur bei *Skeletmetastasierung*, sondern auch auf Grund der Sekretion einer parathormonähnlichen Substanz durch den Tumor und bei A.T.-10- oder *Vitamin-D-Intoxikation* gesehen³²⁴.

Der 46jährige Patient S. F. war wegen einer chronischen Myelose in Behandlung, wobei sich klinisch bereits zusätzlich der Verdacht auf Vorliegen eines metastasierenden Prozesses ergab. Eine erneute stationäre Aufnahme einen Tag vor dem Tod zeigte eine extreme Adynamie und Somnolenz, die von der *hyperkalzämischen Krise* (Ca^{++} über 8,5 mval/l) zum tödlichen Koma führte. Bei der Autopsie fanden sich ein *Bronchialkarzinom* mit Skeletkarzinose (endokrine Aktivität?) und eine sehr schwere Nephrokalzinose.

Der 61jährige Patient O. E. wurde 1951 wegen einer Epulis operiert (brauner Tumor?). 1963 chronische Lymphadenose, 1964 röntgenologisch typischer *primärer Hyperparathyreoidismus*. Leider ließ sich der Patient nicht operieren. Ende 1964 Hepatitis, nach Besserung der Hepatitis

b) Pneumenzephalogramm vom gleichen Patienten in halbaxialer p.-a. Richtung. Außer den Verkalkungen im Bereich der Kleinhirnhemisphären und der Stammganglien ist die linksbetonte Ventrikelerweiterung auch hier deutlich.



Entwicklung einer *hyperkalzämischen Krise* unter Anstieg des Serumkalziums von 7,15 auf 8,2 mval/l! Dabei bestanden *extreme Adynamie* (*DD Tetraplegie*), Areflexie, Müdigkeit, später Somnolenz. In einer Notoperation wurden zwei Epithelkörperchenadenome entfernt; leider verstarb der Patient wenig später an einer subakuten Leberdystrophie.

Der **chronische Hyperparathyreoidismus** ist durch Veränderungen am Skelettsystem im Sinne der *Ostitis fibrosa cystica generalisata* (v. RECKLINGHAUSEN) mit Knochenschmerzen, lokalen neurologischen Störungen und Spontanfrakturen und vor allem durch *Nierensymptome* (Polyurie, Konzentrationsunfähigkeit, Nephrokalzinose, *Urolithiasis*) sowie durch die allerdings keineswegs regelmäßig zu beobachtenden *Magenulzera* (14%) oder *Pankreatitiden* (7%) gekennzeichnet. Natürlich gibt es auch Mischbilder der „ossären“ und „renalen“ Formen. „Kalkmetastasen“ in Lunge, Magen, Haut, Skleren, Konjunktiven und gelegentlich auch in der Dura werden ebenso wie beim akuten Hyperparathyreoidismus gesehen.

Beim chronischen Hyperparathyreoidismus können differentialdiagnostische Schwierigkeiten infolge des psychopathologischen Bildes auftreten. Es finden sich als Ausdruck des „endokrinen“ *Psychosyndroms* Vergesslichkeit, Reizbarkeit, depressive Phasen, ferner Durst (DD) chronischer Alkoholismus, eigene Beobachtung). *Psychosen vom exogenen Reaktionstypus* sind im Gegensatz zum akuten beim chronischen Hyperparathyreoidismus nur selten anzutreffen. Folge der bei Hyperkalzämie **herabgesetzten neuromuskulären Erregbarkeit** sind Aphonie (Tab. 2-17) und Adynamie. Die Adynamie kann so hochgradig sein, daß Lähmungen vorgetäuscht werden. Ferner wurden Kopfschmerzen, Papillenödem, Hypakusis und Amaurose beschrieben^{172, 270}. Neben hypotoner, teils überdehnbarer Muskulatur findet sich eine Hyporeflexie bis Areflexie.

Die Prognose des primären Hyperparathyreoidismus ist vor allem durch die Nierenfunktion bestimmt. Die **Niereninsuffizienz** dekomponiert nicht selten, nachdem durch operative Entfernung der Epithelkörperchenadenoeme die hyperkalzämische Polyurie beseitigt wurde. Im Endstadium kann es unmöglich werden, die neurologisch-psychopathologischen Störungen auf Grund der Hyperkalzämie von der *urämischen Enzephalopathie* abzugrenzen.

Ursache einer **Hyperkalzämie** ist keineswegs immer ein primärer Hyperparathyreoidismus. Vitamin-D-Intoxikation, Morbus BOECK, Milchalkalysyndrom, Nebennierenrindeninsuffizienz und schwere Thyreotoxikose können neben den bereits erwähnten paraneoplastischen Hyperkalzämien vorliegen. Die symptomatischen Hyperkalzämien sprechen z. T. auf hochdosierte Kortikoidgaben an. Für die Differentialdiagnose des primären Hyperparathyreoidismus eignet sich die Suppression der Phosphatclearance durch Kalziumbelastung nach HAAS^{112, 321}.

Hypoglykämie, Diabetes mellitus

Hypoglykämie

Eine besonders bunte neurologisch-psychopathologische Symptomatik bietet die Hypoglykämie. Die Abgrenzung des *hypoglykämischen Symptomenkomplexes*⁹⁴ gegenüber der Epilepsie, den akuten endogenen Psychosen und schweren komatösen Zustands-

bildern, z. B. bei Vergiftungen, kann schwierig sein und zu schwerwiegenden Irrtümern führen.

Bei der Entwicklung einer Hypoglykämie bildet sich *stufenweise* eine immer schwerwiegendere Symptomatik aus. So kommt es beim plötzlichen Entstehen einer Hypoglykämie über die normale Mißlaunigkeit des Hungerigen hinaus zu *Fehlhandlungen*, gelegentlich auch krimineller Art, zu besonnen wirkendem *Dämmerzustand* (amnestische Episoden) oder *Verwirrheitszuständen*. Diese kurzdauernden Episoden treten besonders gerne nach schwerer Muskelarbeit auf. Ferner werden psychomotorische Krisen, z. B. mit Schmatzbewegungen und Amnesie, nach Art einer symptomatischen Temporallappenepilepsie bzw. von *Dämmerattacken* gesehen. Weitere **Exzitations-symptome** sind die bei der Hypoglykämie zu beobachtenden *zerebralen Krampfanfälle* (Gelegenheitskrämpfe). Bei 37 von 95 Patienten mit *Inselzelltumoren* (MAYO-Klinik) wurden Krampfanfälle beobachtet³²². Auch in unserem Krankengut von 15 Patienten kam der zerebrale Krampfanfall in der Hälfte der Vorgeschichten vor.

Den Exzitationssymptomen stehen herdförmige zerebrale Ausfälle auf Grund einer fokalen Hirnschädigung gegenüber (Abb. 2-189, S. 476), welche natürlich zu einer eigenständigen symptomatischen Epilepsie führen kann. Neurologische **herdförmige zerebrale Ausfälle** entstehen auf dem Boden einer Hypoglykämie aber vor allem, wenn gleichzeitig vaskuläre zerebrale Vorschäden oder Gefäßanomalien vorliegen. Ganz analog zum intermittierenden Ischämiesyndrom (s. S. 182), bei dem Gefäßstenose und O₂-Mangel zum herdförmigen neurologischen Ausfall führen, kommt es hier bei Gefäßstenose und Hypoglykämie zum fokalen Ausfall¹⁸⁷. Das Gehirn ist auf den Nährstoff Glukose angewiesen und deshalb gegenüber Glukosemangel so empfindlich¹⁸⁰. Es ist noch offen, wie weit die besondere Vulnerabilität der Motoneurone gegenüber einer Hypoglykämie auch einmal zu einer lokalen, rein stoffwechselbedingten peripheren Symptomatik mit neurogenen Muskelatrophien führen kann.

Im Sommer 1964 versuchte der Ehemann der 48jährigen Patientin D. K., seine Frau zu wecken. Sie gab sinngeordnete Antworten, wurde aber nicht richtig wach. *Müdigkeit* und *asystematischer Schwindel* besserten sich nach dem Essen. Am nächsten Morgen erwachte sie mit einer *rechtsseitigen Hemiparese*. Am folgenden Tag hatte sich die Lähmung wieder vollständig zurückgebildet. Eine Woche später trat eine 2 Stunden anhaltende Bewußtlosigkeit ohne Parese auf. In der Folgezeit kam es wiederholt zu *Bewußtlosigkeiten*. Im September 1964 trat zweimal Bewußtseinsverlust mit anschließender *motorischer Aphasie* auf. Nach einem weiteren Bewußtseinsverlust kam es zu einer diesmal *linksseitigen Hemiparese*. – Die klinische Untersuchung dieser Patientin ergab starke Blutzuckerabfälle unter Rastinin, Leuzin und nach einmaliger intravenöser Glukosegabe, während die Insulinkonzentration im Serum auf erhöhte Werte anstieg; seinerzeit wurden noch biologische, insulinähnliche Aktivität (ILA) und antikörper-

hemmbares Insulin bestimmt. – Die Ausbildung *zerebraler Symptome* folgt keineswegs gesetzmäßig der *absoluten Höhe des Blutzuckerspiegels*. So konnten wir bei dieser Patientin während eines Tolbutamidtestes trotz eines wahren Blutzuckerspiegels von nur 2,9 mg% und wesentlich erhöhten Seruminsulinspiegeln nur Symptome wie Müdigkeit, leichte Apathie und einen profusen Schweißausbruch beobachten. Als Ursache fand sich leider ein *Inselzellkarzinom* mit Lebermetastasen³²².

Gerade bei der Hypoglykämie kann das Nach- und Nebeneinander der verschiedenen Symptome einer metabolischen Enzephalopathie eindrucksvoll beobachtet werden. Am Beginn einer Hypoglykämie besteht eine „*parasympathikotone*“ Reaktion (HIMWICH) mit Heißhunger, Übelkeit, Erbrechen und Adynamie. Je nach Schwere und Dauer der Hypoglykämie kommt es dann zu weiteren **vegetativen Symptomen**, die als „*Adrenalinsymptome*“ bezeichnet werden: Tremor, Schweißausbruch, Tachykardie, Hypertonie und Mydriase. Da es gleichzeitig zu Unruhe, Hyperventilation und Parästhesien kommt, muß differentialdiagnostisch eine **Hyperventilationstetanie**, welche gerne bei Frauen auftritt, die zu funktionellen Hypoglykämien neigen, berücksichtigt werden. Parallel zu diesen vegetativen Symptomen besteht ein „*endokrines*“ **Psychosyndrom** mit Verstimmung, Reizbarkeit und Beeinträchtigung der intellektuellen Leistungsfähigkeit durch Konzentrationsunfähigkeit und Merkschwäche.

Mit zunehmender Schwere und Dauer der Hypoglykämie entstehen aus diesen Vorstadien neurologisch-psychopathologische Symptome, die den **körperlich begründbaren Psychosen** zuzuordnen sind. So werden *akute Psychosen* bei Hypoglykämien in der psychiatrischen Differentialdiagnose berücksichtigt werden müssen. Von besonderer Bedeutung sind die verschiedenen *Grade der Bewußtseinsstörung*, die in Abhängigkeit von Schwere und Dauer der Hypoglykämie auftreten. Aus der anfänglichen Benommenheit entwickeln sich Somnolenz, Sopor und schließlich tiefe Bewußtlosigkeit und *Koma*. Ebenso, wie bei der stufenweisen Entwicklung der Bewußtseinsstörung *psychotische Bilder* beobachtet werden, sind solche Bilder auch bei der Rückbildung der Bewußtseinsstörung als **Durchgangssyndrom** zu sehen (Tab. 2–16). Bei langanhaltender Hypoglykämie kommt es zur *irreversiblen* Hirnschädigung, welche je nach Schwere zum **Defektsyndrom** (amnestisches Psychosyndrom) mit schwerer Demenz oder sogar zur *Enthirnungsstarre* mit Streckkrämpfen und Spontan-BABINSKI-Reflex und zum Tode an Atemlähmung führen kann (Abb. 2–189, S. 476). – Von **posthypoglykämischem Koma** spricht man in Fällen, bei denen die Hypoglykämie selbst nicht mehr nachweisbar, die diffuse organische Hirnschädigung jedoch so schwer ist, daß eine über die eigentliche Hypoglykämie hinaus persistierende Bewußtseinsstörung vorliegt.

Schwere Defektzustände im Sinne des posthypoglykämischen Kommas wurden nach der früher sehr ver-

Tabelle 2–19. Ursachen und Differentialdiagnose der Hypoglykämien

(aus Schwarz, K., P. C. Scriba: Endokrinologie für die Praxis, Lehmann, München 1969)

1. Insulinbedingte Hypoglykämie

a) Glukoseinduzierte Hypoglykämie

Orale Glukosegabe: nach Zweidrittelresektion des Magens (spätes Dumping-Syndrom), Frühphase des Reifediabetes
Intravenöse Glukosegabe: abrupt beendete Glukoseinfusion

b) Funktionelle Hypoglykämie

Hungerhypoglykämie
Reaktive alimentäre Hypoglykämie (Tachyalimentation)
Sportkrankheit (Effort-Syndrom)

c) Organische Hypoglykämie (= „perniziöser“, primär pankreatogener Hyperinsulinismus)

Inselzellhypertrophie, -hyperplasie, -adenomatose, -adenome, -karzinome, Pankreatitis (selten: Reizhypoglykämie), Obstruktion des Ductus pancreaticus, ektopische Insulinsekretion nichtpankreatischer Tumoren (?)

d) Iatrogen Hyperinsulinismus

Überdosierung (Diabetestherapie, psychiatrisch-therapeutische Hypoglykämie, Suizid, Mord, Psychopathie)

e) Stimulation der Insulinsekretion durch Pharmaka

Sulfonylharnstoffderivate (potenzierende Medikamente), Koffein, Nikotin, häufige kohlenhydratreiche Mahlzeiten

f) Abnorme Leuzinempfindlichkeit

Inselzelltumoren
Induktion durch Sulfonylharnstoff bei Normalen, „idiopathische“ (fam.) kindliche Hypoglykämie
DD: Embryopathia hypoglycaemica bei manifest diabetischer Mutter – Neugeborenenhypoglykämie bei potentiell-latent diabetischer Mutter

g) Abnorme Insulinempfindlichkeit

HVL-Insuffizienz, NNR-Insuffizienz, Hypothyreose, Mangel an A-Zellen (*McQuarrie*) (Leberkrankheiten s. u.)

2. Nicht insulinbedingte Hypoglykämie

a) Nichtpankreatische große Tumoren

b) Gesteigerte Glukoseutilisation und -ausscheidung, z. B. Laktation, renale Glukosurie

c) Kohlenhydratstoffwechselstörungen

Fruktoseintoleranz, Glykogenose, Galaktosämie

d) Infantile idiopathische unspezifische Hypoglykämie (heterogen)

e) Primär hepatogene Hypoglykämie

f) Alkoholismus

breiteten *Insulinschockbehandlung*^{91, 282} von Patienten mit endogener Psychose wiederholt beobachtet. – Eine diffuse organische Hirnschädigung findet sich auch bei *Neugeborenen diabetischer Mütter*. Während das Neugeborene einer stoffwechselgesunden Mutter im allgemeinen eine niedrige Glukosetoleranz zeigt (niedriger kg-Wert, CONARD-Konstante), ist die Glukosetoleranz beim Neugeborenen einer diabetischen Mutter eher erhöht. Daraus resultieren die gefürchteten **Neugeborenenhypoglykämien**¹⁸² (s. S. 542 und Tab. 2–19).

Ein 36jähriger Patient suchte wegen allgemeiner Beschwerden seinen Hausarzt auf. Dieser fand einen erhöhten Blutzucker von 160 mg% ohne Glykosurie. Daraufhin erhielt der Patient täglich 1,5 g Tolbutamid. Unter dieser Behandlung soll der Kranke sich psychisch verändert haben. Es kam zu Reizbarkeit, Schläfrigkeit und depressiver Verstimmung. Er habe angefangen zu trinken. Im September 1965 erlitt er einen Autounfall mit Total-schaden; möglicherweise war eine bereits bestehende Hypoglykämie Anlaß zu diesem Unfall. 2 Tage nach dem Unfall gab er morgens an, wegen starker Müdigkeit nicht aufstehen zu können. Nachts gegen 3 Uhr äußerte er ein drängendes Hungergefühl. Am nächsten Morgen wurde er von seiner Frau nicht mehr erweckbar im Bett gefunden. Neben ihm lagen 2 leere Gläschen, die normalerweise je 40 Tabletten Tolbutamid enthalten hätten. Da man zunächst an eine intrazerebrale posttraumatische Komplikation dachte, wurde der Patient über die Neurochirurgische Klinik zu uns verlegt. Es fanden sich eine tiefe Bewuß-

losigkeit, ein profuser Schweißausbruch, Schaum vor dem Mund und ein ausgeprägter Opisthotonus. Noch am Aufnahmetag kam es zu Streckkrämpfen aller Extremitäten und zu einem schwer pathologischen EEG mit einer hohen Deltatätigkeit über allen Ableitpunkten ohne jede Reagibilität. Der erste gemessene Blutzucker betrug 30 mg%. Das nach 72 Stunden chemisch bestimmte Tolbutamid im Serum ergab eine Konzentration, wie sie normalerweise sofort nach Einnahme von 2 g Tolbutamid zu finden ist. Die Halbwertszeit von Tolbutamid beträgt beim Gesunden etwa 5–7 Stunden, bei prolongierten Hypoglykämien nach Sulfonylharnstoffgaben kann sie erheblich länger sein. Es war also nicht möglich, aus dem gemessenen Tolbutamidspiegel auf die tatsächlich eingenommene Tolbutamidmenge zu schließen. – Im weiteren Verlauf war der Patient nach 10 Tagen noch immer erheblich bewußtseinsgetrübt; etwa 1 Monat nach dem Zwischenfall war der Patient erstmals voll orientiert, die Amnesie reichte bis weit vor den Beginn der Tolbutamidbehandlung zurück. Er bot das Bild einer schweren organischen Demenz. Das Pneumenzephalogramm zeigte eine deutliche Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume. Das laufend kontrollierte EEG zeigte eine allmähliche Rückbildung der langsamen Wellen mit vorübergehender starker Hyperventilationslabilität. Etwa nach einem Monat war das Kurvenbild normalisiert. Es fand sich ein positiver Lidschlußeffekt. – Besonders tragisch war bei diesem Patienten, daß nach der mehrfach durchgeführten intravenösen Glukosebelastung eine vollkommen normale Glukosetoleranz vorliegt und gar keine Indikation zur *Tolbutamidbehandlung* bestand³²².

Sieht man von den prolongierten Komata und Defektsyndromen nach Hypoglykämie sowie den herdförmigen neurologischen Ausfällen ab, so sind sowohl vegetative Symptome (DD Phäochromozytom s. S. 499) als auch zerebrale Exzitationssymptome, „endokrines“ Psychosyndrom, symptomatische Psychosen einschließlich der Bewußtseinsstörung von *paroxysmalen Charakter*. Die *neurologische Differentialdiagnose* wird daher paroxysmal auftretende Bewußtseinsstörungen, symptomatische Psychosen, zerebrale Exzitationssyndrome usw. der verschiedensten Ursachen zu berücksichtigen haben. Die *endokrinologische Differentialdiagnose* hat nach den *Ursachen der Hypoglykämie* zu suchen (Tab. 2–19).

Die Ursachen der Hypoglykämien sind sehr zahlreich^{321, 372}. Die Differentialdiagnose ist Aufgabe des Internisten. Vom Standpunkt des Neurologen ist noch interessant, daß die Hypoglykämien bei großen retroperitonealen Tumoren z. B. auch bei der **Neurofibromatose** beschrieben wurden¹⁴⁶. Soweit bisher untersucht, liegt bei diesen Tumoren kein paraneoplastischer Hyperinsulinismus vor.

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines **organischen Hyperinsulinismus** als Ursache der Hypoglykämie soll man die *Whipple-Trias* beachten: 1. paroxysmales Auftreten von z. B. Bewußtseinsstörungen und vegetativen Symptomen, 2. Nachweis einer Hypoglykämie und 3. promptes Ansprechen auf eine Glukoseinjektion.

Zusätzlich zu dieser *WHIPPLE-Trias* muß heute der Nachweis eines **Hyperinsulinismus** zum Zeitpunkt der *Hypoglykämie* verlangt werden¹⁷. Es muß also vor der therapeutischen Glukoseinjektion Blut zur *Insulinbestimmung* abgenommen und das Serum sofort eingefroren werden.

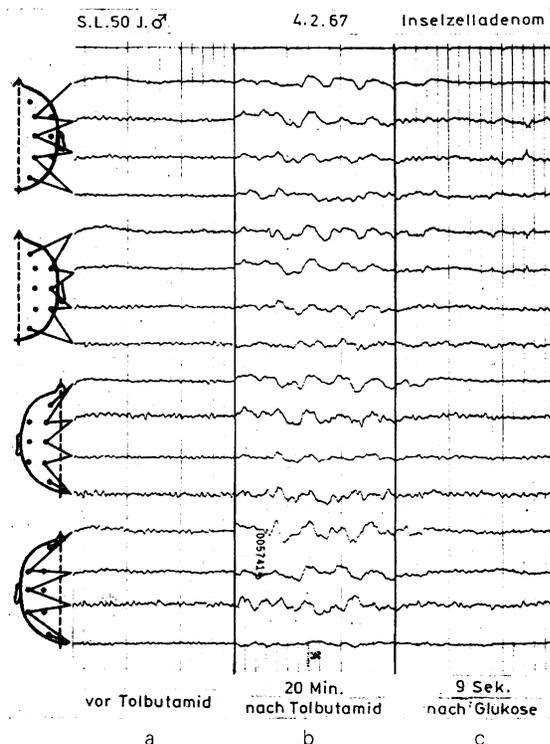


Abb. 2–217. EEG bei Tolbutamid-Provokationstest im Falle eines Inselzelltumors (aus Bottermann, P., A. Kollmannsberger, K. Schwarz, K. Kopetz: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 73 (1967) 1083).

Tritt die Hypoglykämie nicht spontan auf, so muß man sie provozieren. *Provokationsmethoden* werden in folgender Reihenfolge angewandt:

1. Hungerversuch bis zu 36 Stunden, 2. Tolbutamidbelastung, 3. Glukagonbelastung, 4. Leuzinbelastung, 5. Glukosebelastung.

Die Belastungsmethoden können zu einer exzessiven Ausschüttung von Insulin führen und sind wegen der möglicherweise langanhaltenden Hypoglykämie nicht ganz ungefährlich. Daher hat es sich bewährt, z. B. während der *Tolbutamidbelastung* das EEG zu kontrollieren, da hier Veränderungen – meistens eine rasch zunehmende Frequenzverlangsamung – kurz vor dem Auftreten anderer klinischer Symptome, vor allem vor dem Eintreten der erniedrigten Meßwerte des Blutzuckers, gesehen werden. Eine gefährlichere Hypoglykämie läßt sich dann durch Abbrechen der Untersuchung durch Glukoseinjektion vermeiden.

Bei dem Patienten S. L. (Abb. 2-217), bei dem ein kirschgroßer Inselzelltumor bestand, war das EEG zu Beginn der Tolbutamidbelastung unauffällig; nach 15 Min. zeigte sich eine zunehmende Frequenzverlangsamung. Etwa 10 Min. später fing der Patient an, unruhig zu werden, war jedoch voll orientiert und subjektiv beschwerdefrei. Als das EEG nur mehr überwiegend diffuse Deltaaktivität zeigte (Abb. 2-217b), wurde die Untersuchung durch intravenöse Glukosegabe abgebrochen. 9 Sek. später war das EEG wieder normal (Abb. 2-217c). Durch die Tolbutamidbelastung war eine Hypoglykämie von 20 mg% bei gleichzeitig erhöhten Seruminsulinspiegeln (IMI = 890 μ E/ml) provoziert worden.

Die Therapie der Wahl ist beim Inselzelladenom die *operative Entfernung*. Bei bestehender Kontraindikation oder Inoperabilität kann die Insulinsekretion durch *Diazoxid* gehemmt werden. Die schwere Hypoglykämie, z. B. beim Inselzelltumor oder bei Insulinüberdosierung, ist mit Glukosegaben allein unter Umständen nicht zu beherrschen. In diesen Fällen hat sich eine *Glukagontherapie* bewährt.

Diabetes mellitus

Der Stoffwechsel bei akutem, relativem oder absolutem Insulinmangel schweren Grades ist durch eine gesteigerte Fettgewebslipolyse gekennzeichnet, wobei die nicht veresterten Fettsäuren aus dem Fettgewebe über das Blut in die Leber gelangen und dort als CoA-Ester der langkettigen Fettsäuren die Enzyme Acetylkarboxylase und Zitratsynthetase hemmen. Dadurch fällt vermehrt Acetyl-CoA zu gesteigerter Produktion von Ketonkörpern (Azetessigsäure, β -Hydroxybuttersäure) an³⁸⁵. Bei Insulinmangel besteht ferner eine gesteigerte Glukoneogenese und eine verminderte Proteinsynthese, z. B. im Muskel. Wenn die Ketonkörperproduktion den normalen peripheren Verbrauch an Ketonkörpern übersteigt, kommt es zu *Ketonämie* und *Ketoazidose*. Wenn die metabolischen Korrektur- und respiratorischen Kompensationsmöglichkeiten des Körpers gegenüber dieser metabolischen Azidose versagen, so resultiert das Bild des **diabetischen Kommas**. Bei diesem liegt eine extrazelluläre und zelluläre Exsikkose (*hyperosmolare Dehydratation*) vor¹¹⁹. Sinkt der Blut-pH unter Werte von 7,0–7,1, so kommt es nach pri-

märer Steigerung der Atmung (*große Kussmaul-Atmung*) zu sekundärer *Atemlähmung*. Die hyperosmolare Dehydratation kann ihrerseits zum Tod im Kreislaufversagen oder Nierenversagen führen.

Das diabetische Koma kann sich *schleichend* bei bekanntem Diabetes mellitus oder *rasch* innerhalb von Stunden, z. B. bei vorher nicht bekanntem juvenilem Diabetes mellitus, entwickeln. Müdigkeit, Appetitlosigkeit – diese im Gegensatz zum hypoglykämischen Koma, bei dem eher Hungergefühl vorliegt –, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Oberbauchschmerzen, diffuser Druckschmerz (DD: Appendizitis, Cholezystitis, Peritonitis), Exsikkose, *verminderter Bulbusdruck, Reflexausfälle*, Fieber bei Komplikationen und die große KUSSMAUL-Atmung beherrschen das klinische Bild. Quantitative *Bewußtseinsstörungen* sind bei diabetischer Ketoazidose zunächst *nicht obligat!* Der Tod kann auch ohne längere vorhergehende Bewußtseinsstörung eintreten. **Psychische Frühsymptome** wie *Apathie, Paraphasien, psychotische Episoden, Stupor* und *flüchtige Bewußtseinsstörungen* können auf die drohende Gefahr hinweisen. – Bei der *Therapie* des diabetischen Kommas ist neben der intravenösen Behandlung mit Insulin und hypotonen Salzlösungen die meist von der 3. bis 4. Stunde nach Beginn der Insulinbehandlung an notwendige Substitution mit Kalium zu beachten, da sonst eine gefährliche, unter Umständen tödliche *Hypokaliämie* auftreten kann^{119, 324}.

Sonderformen des Coma diabeticum sind das *hyperosmolare Koma*, bei dem extreme Hyperglykämien (bis 3000 mg%!) ohne Ketoazidose beobachtet¹⁸ werden und die zerebrale Symptomatik ausschließlich auf der hyperosmolaren Dehydratation des Zentralnervensystems beruht. Diese Komaform wird besonders bei Patienten mit Altersdiabetes beobachtet. – Schwere Azidosen mit exzessiv hohen Laktatpiegeln kennzeichnen die *Laktatazidose*³⁵¹, die insbesondere bei Kreislaufkomplikationen (Biguanidtherapie?) gesehen wurde. Die *Differentialdiagnose* des diabetischen Kommas und des **hypoglykämischen Schocks** ist auf Grund der bei der Hypoglykämie zu findenden vegetativen Symptome (s. o.) und der paroxysmalen neurologisch-psychopathologischen Erscheinungen gegenüber den erwähnten Symptomen beim diabetischen Koma meist kein Problem und durch einfache Laboratoriumsuntersuchungen, wie Blutzuckerbestimmung, Urinuntersuchung auf Zucker und Azeton und evtl. eine Bikarbonatbestimmung im Serum, zu sichern.

Arterio- und Arteriolosklerose sind beim Diabetes mellitus häufiger als beim Stoffwechselgesunden anzutreffen. Dementsprechend finden sich **zerebrale vaskuläre Komplikationen** beim Patienten mit Diabetes mellitus mit besonderer Häufigkeit. Bezüglich der Differentialdiagnose der **diabetischen Polyneuropathie** wird auf S. 24 verwiesen. – Etwa 80% aller Patienten mit *juvenilem* Diabetes mellitus, der durch plötzlichen Beginn, Neigung zu Ketoazidose, Insulinabhängigkeit und meist normales Körpergewicht gekennzeichnet ist, weisen nach ca. 20jähriger Krankheitsdauer eine **diabetische Retinopathie**^{197, 316}

auf. Nach THIEL^{359a} besteht beim juvenilen Diabetiker eine Neigung zu frühzeitiger Entwicklung des schweren Bildes der *Retinitis proliferans*. Die Bedeutung der diabetischen Retinopathie wird z. B. dadurch unterstrichen, daß 16% aller 30–39 Jahre alten Blinden infolge eines Diabetes mellitus erblindet sind. Beim *Altersdiabetes*, der durch Insulinunempfindlichkeit und Übergewicht sowie eine relativ stabile Stoffwechsellage gekennzeichnet ist und bei dem in vielen Fällen die durch Steigerung der körpereigenen Insulinsekretion wirksame Tolbutamidbehandlung noch möglich ist, entwickelt sich die *diabetische Retinopathie* dagegen eher *stadienweise*³¹⁶. Anfänglich findet sich nach THIEL^{359a} eine Venenerweiterung, dann kommen kapillare Mikroaneurysmen, Hämorrhagien, später evtl. Glaskörperblutungen (Glaukomanfall!) sowie punktförmige, wachsartige oder streifige Cotton-wool-Exsudate zur Beobachtung. Um bunte Degenerationsherde herum kommt es endlich zu Gefäßneubildungen, so daß schließlich das Endstadium der *Retinitis proliferans* entsteht. Neben möglichst optimaler Stoffwechselführung stehen für die *Behandlung* der diabetischen Retinopathie heute vor allem die partielle Licht-

koagulation der Retina und eventuell auch die Hypophysektomie^{104, 277}, bei welcher natürlich eine substituitionsbedürftige Hypophysenvorderlappeninsuffizienz erzielt wird, zur Verfügung. – **Weitere diabetische Augenerkrankungen** sind die *Katarakt*, die bei Diabetikern 4–6mal häufiger⁵⁵ als bei Nichtdiabetikern gefunden wird (Prüfung der Glukosetoleranz bei allen Kataraktpatienten!), die *transitorische Myopie*¹⁹⁷, bei welcher die Refraktionsanomalien auf Grund osmotischer Veränderungen der Linse zum Zeitpunkt der Manifestation eines Diabetes mellitus oder auch bei drohendem Coma diabeticum vorkommen, und schließlich die *diabetische Iridopathie*, bei der mottenfraßähnliche Depigmentationen der Iris und Neovaskularisation gesehen werden. Bei der diabetischen Iridopathie werden Vorderkammerblutungen, unter Umständen mit Glaukomanfall, gesehen. – Eine *Optikusatrophie* ohne Retinopathie wird bei etwa 1% der Fälle von Diabetes mellitus beobachtet (persönliche Mitteilung von Prof. LUND, München). Auf das familiäre Vorkommen von Diabetes mellitus, primärer Optikusatrophie und Innenohrschwerhörigkeit wurde kürzlich von SAUER^{296a} aufmerksam gemacht.