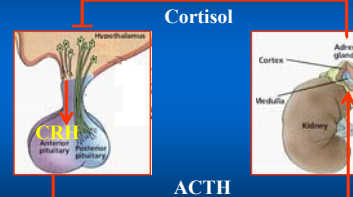




2017/18 Prof. Dr. med. Roch Nofer, M.D.
Centrum für Laboratoriumsmedizin
– Zentrallaboratorium –
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1
D-48149 Münster
Tel.: 0251 83-57228
Fax: 0251 83-47225
nofer@uni-muenster.de
www.klich1.uni-muenster.de

Homöostatische Regulation von Cortisol-Sekretion



CRH – corticotropin releasing hormone/corticoliberin
ACTH – adrenocorticotropic hormone

Übersicht: Erkrankungen der Nebennieren

- Cushing-Krankheit → genuine adrenale Hyperfunktion
 - primär (adrenal)
 - sekundär (hypophysal)
 - tertiär (hypothalamisch)
- Cushing-Syndrom → funktionale Manifestation des erhöhten Spiegels von Cortikosteroiden
- Addison-Krankheit → genuine adrenale Hypofunktion
 - primär
 - sekundär
 - tertiär

Cushing Syndrom – Ätiologie

- ACTH-abhängig (80%)
 - hypophysär – zumeist kleine Adenome
 - ektope ACTH-Produktion – Bronchialkarzinom, auch Thymus, Leber, und Nierenkarzinome
- ACTH-unabhängig (20%)
 - Nebennierenadenom
 - Nebennierenkarzinom (selten, Inzidenz ca. 0,001%)
 - noduläre Nebennierenhyperplasie/-dysplasie
- exogene Glucocorticoidgabe

Cushing-Syndrom 1913 – Klinische Symtome

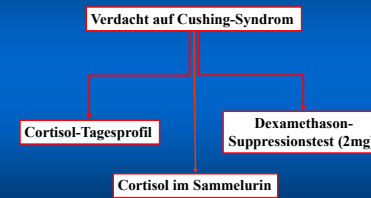


Cushing-Syndrom – Klinische Symptome

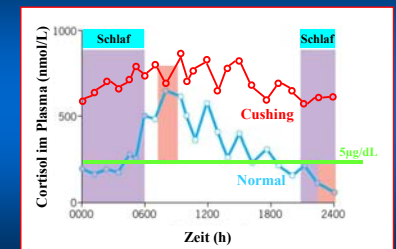


- Mondgesicht
- Zentrale Adipositas
- Akne
- Haarausfall (Frauen)
- Dünne Haut
- Hautinfektionen
- Gestörte Wundheilung
- Pathologische Frakturen
- Muskelschwund
- Glycosurie

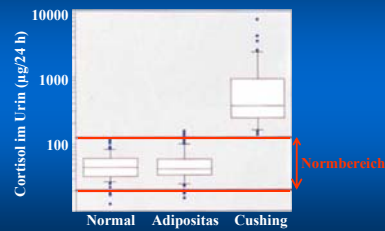
Diagnostik des Cushing-Syndroms



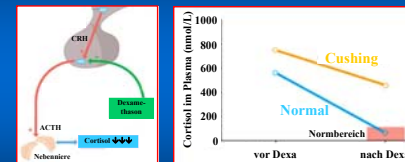
Cortisol-Tagesprofil



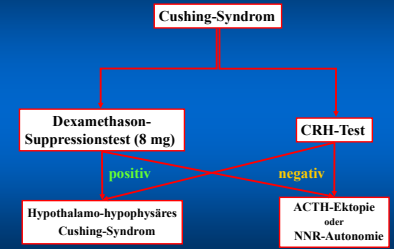
Cortisol im Sammelurin



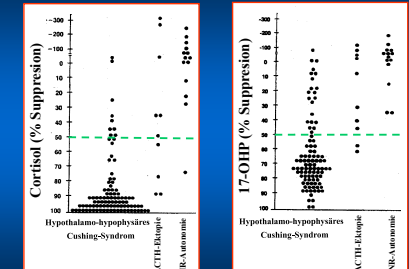
Dexamethason-Hemmtest (2 mg)



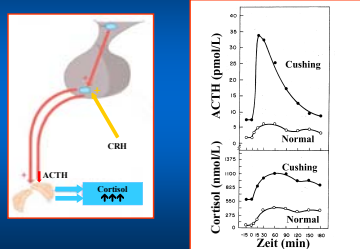
Cushing-Syndrom – Differenzierung



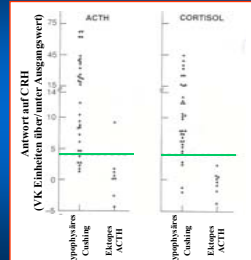
Dexamethason-Hemmtest (8 mg)



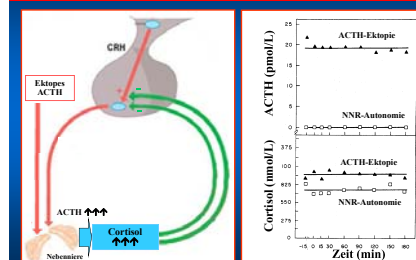
CRH-Test bei hypothalamo-hypophysärem Cushing-Syndrom



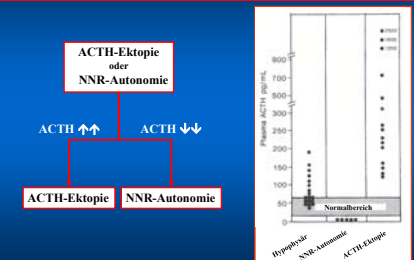
CRH-Test bei hypothalamo-hypophysärem Cushing-Syndrom



CRH-Test bei ACTH-Ektopie und NNR-Autonomie



ACTH-Ektopie vs. NNR-Autonomie Differenzierung

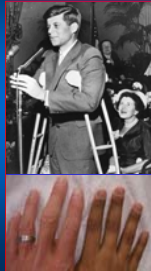


Morbus Addison – Ätiologie

Ursache	Ergänzende Laboruntersuchungen
Primäre NNR-Insuffizienz	
• autoimmun (75%)	Nebennieren-AK
• Tuberkulose	Tine-Test
• Hämorrhagien	Neisseria meningitidis
• Sarkoidose	ACE; Ca ²⁺ ; 1,25-OH-D ₃
• Amyloidose	-
• adrenogenitales Syndrom	17-OH-Progesteron
• Adrenoleukodystrophie	
Sekundäre und tertiäre NNR-Insuffizienz	
• Tumor	
• Granulome	
• Entzündungen	
• Blutungen	
• Strahlentherapie	

- 17 -

Morbus Addison – Klinische Symptome



- Ermüdbarkeit
- Leistunginsuffizienz
- Libidoverlust (bei Frauen)
- Hypotensionsneigung
- Hypoglykämieeigung
- Gewichtsverlust
- Muskelschwäche
- Herzrhythmusstörungen
- Hyperpigmentierung:
 - Handlinien
 - Mamillen
 - Schleimhäute
- Blasses Hautkolorit (bei sekundärer NNR-Insuffizienz)

- 18 -

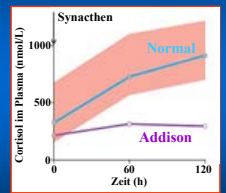
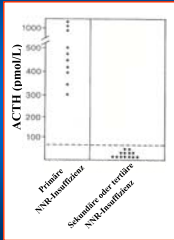
Morbus Addison Labordiagnostisches Vorgehen

```

    graph TD
      A[Verdacht auf M. Addison] --> B[ACTH-Stimulationstest]
      B --> C{Cortisol n. 60 min > 20 µg/dL}
      C --> D[Ausschluss NNR-Insuffizienz]
      C --> E[Plasma-ACTH]
      E --> F{hoch}
      E --> G{niedrig}
      F --> H[Primäre NNR-Insuffizienz]
      G --> I[CRH-Test]
      I --> J{negativ}
      I --> K{positiv}
      J --> L[Sekundäre NNR-Insuffizienz]
      K --> M[Tertiäre NNR-Insuffizienz]
    
```

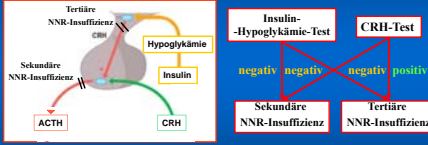
- 19 -

ACTH-Stimulationstest

- 20 -

Differenzierung Sekundäre vs. tertiäre NNR-Insuffizienz



- 21 -

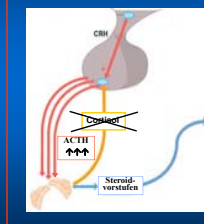
Biosynthese von Steroiden

```

    graph TD
      Cholesterol --> Pregnenolon
      Pregnenolon --> 17OH-Pregnenolon --> Dehydroepiandrosteron
      Pregnenolon --> Progesteron --> 17OH-Progesteron --> Androstendion
      Androstendion --> Testosteron
      Progesteron --> 11-Deoxycorticosteron --> Corticosteron --> Aldosteron
      17OH-Progesteron --> 11-Deoxycortisol --> Cortisol
      style 11-Deoxycorticosteron stroke-dasharray: 5 5
      style 11-Deoxycortisol stroke-dasharray: 5 5
    
```

- 22 -

Adrenogenitales Syndrom (AGS) Pathogenese



- 21-Hydroxylase**
 - 17-Hydroxyprogesteron
 - Androstendion
 - Pregnantriol
 - Androgene
- 11β-Hydroxylase**
 - Deoxycorticosterone
 - 11-Deoxycortisol
 - Androgene

- 23 -

21-Hydroxylase-Mangel


Defizienz	21-Hydroxylase (klassische Form)	21-Hydroxylase (nicht-klassische Form)	11β-Hydroxylase
Enzym/Gen	CYP21/P450c21	CYP21/P450c21	CYP11B/p450c11
Inzidenz	1:14.000	1:500	1:100.000
Hormone			
Glucocorticoide	↓	N	↓
Mineralocorticoide	↓	N	↑
Androgene	↑	N	↑
17-OHP	↑↑↑	17-OHP N oder ↑	DOC, 11-DC
Klinische Symptome			
Abnorme Genitalien	♀	-	♀
Salzverlust	+	-	-
Bluthochdruck	N	N	↑
Natrium	↓	N	↑
Kalium	↑	N	↓

- 24 -

Klassisches AGS

Symptome

- Pseudopubertas precox
- Pseudo-POS
- Wachstumsstörungen
- Anomale Genitalien
- Salzverlust:
 - Hyponatriemie
 - Hyperkaliämie (bis 10 mEq/L)
 - Hyperreninämie
 - Gedeichstörungen
 - Erbrechen
 - Gewichtsverlust




- 25 -

Nicht-Klassische („late-onset“) AGS

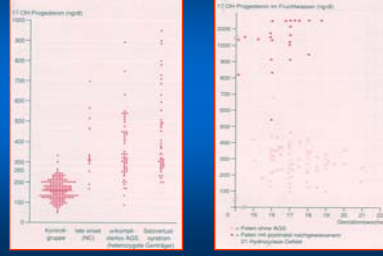
Symptome

- Acne
- Hirsutismus
- Oligomenorrhoe
- premature Pubarche
- 17-OHP normal oder leicht erhöht



- 26 -

17-OH-Progesteron in der Diagnostik von AGS



- 27 -

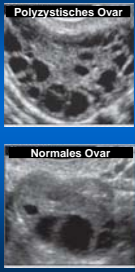
Polyzystisches Ovarsyndrom (POS) (Stein-Leventhal Syndrom)

Symptome

- Hirsutismus
- Acne, Seborrhö
- androgenetische Alopecia
- Oligo/Amenorrhoe
- Infertilität
- 17-OHP normal oder leicht erhöht

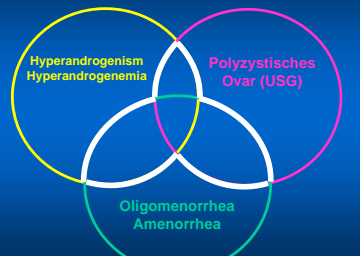
Erweiterte Symptomatik

- Adipositas (BMI > 30 kg/m²)
- Zentrales Fettverteilungsmuster (Taillie > 80 cm)
- Dysliproteinämie (TG ↑ HDL ↓)
- arterielle Hypertonie



- 28 -

Polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS) Diagnostische Kriterien



- 29 -

Hyperandrogenämie Differentialdiagnose


	Testosteron	Androstendion	17-OH-Prog	Cortisol
PCOS	↑	↑ oder N	↑ oder N	N
AGS	↑	↑ oder N	↑ oder N	↓
Tumor	↑↑	↑↑	↓	↑ oder N
Cushing-S.	↑ oder N	↑ oder N	N	↑↑

- 30 -

Androgen-produzierendes Nebennieren-Karzinom

Symptome

- Extremer Hirsutismus
- Oligo/Amenorrhoe
- Androgene Alopecia
- Clitorismegalie
- Testosteron > 2 ng/mL
- DHEAS > 7 ng/mL
- Schnelle Entwicklung von Symptomen



- 31 -

Diagnostik beim Hirsutismus

```

    graph TD
      A[Testosteron, SHBG, Androstendion, DHEAS] --> B{normal}
      B --> C[Idiopathischer Hirsutismus]
      A --> D{Testo > 2 ng/mL, DHEAS > 7 µg/mL}
      D -- ja --> E[Verdacht auf Tumor]
      D -- nein --> F[Late-onset AGS: 17OHP im Synacthen-Test, Cushing-Syndrom: Dexamethason-Test, PCOS: LH/FSH-Quotient]
      E --> G[Weitere Tests, Bildgebung]
      F --> H[Weitere Tests, Bildgebung]
    
```

- 32 -