

# Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

Vorlesung: Diagnostik des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems



QR-Code / Link dieser Vorlesung

[www.klichi.uni-muenster.de/folien3.pdf](http://www.klichi.uni-muenster.de/folien3.pdf)

**Dr. rer. nat. Manfred Fobker**

Zentrale Einrichtung UKM Labor

– Zentrallaboratorium –

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Campus 1

D-48149 Münster

Telefon: 0251 83-48701

Fax: 0251 83-47225

**[fobker@uni-muenster.de](mailto:fobker@uni-muenster.de)**

# Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

Vorlesung: Diagnostik des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems



**Dr. rer. nat. Manfred Fobker**

Zentrale Einrichtung UKM Labor

– Zentrallaboratorium –

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Campus 1

D-48149 Münster

Telefon: 0251 83-48701

Fax: 0251 83-47225

**fobker@uni-muenster.de**

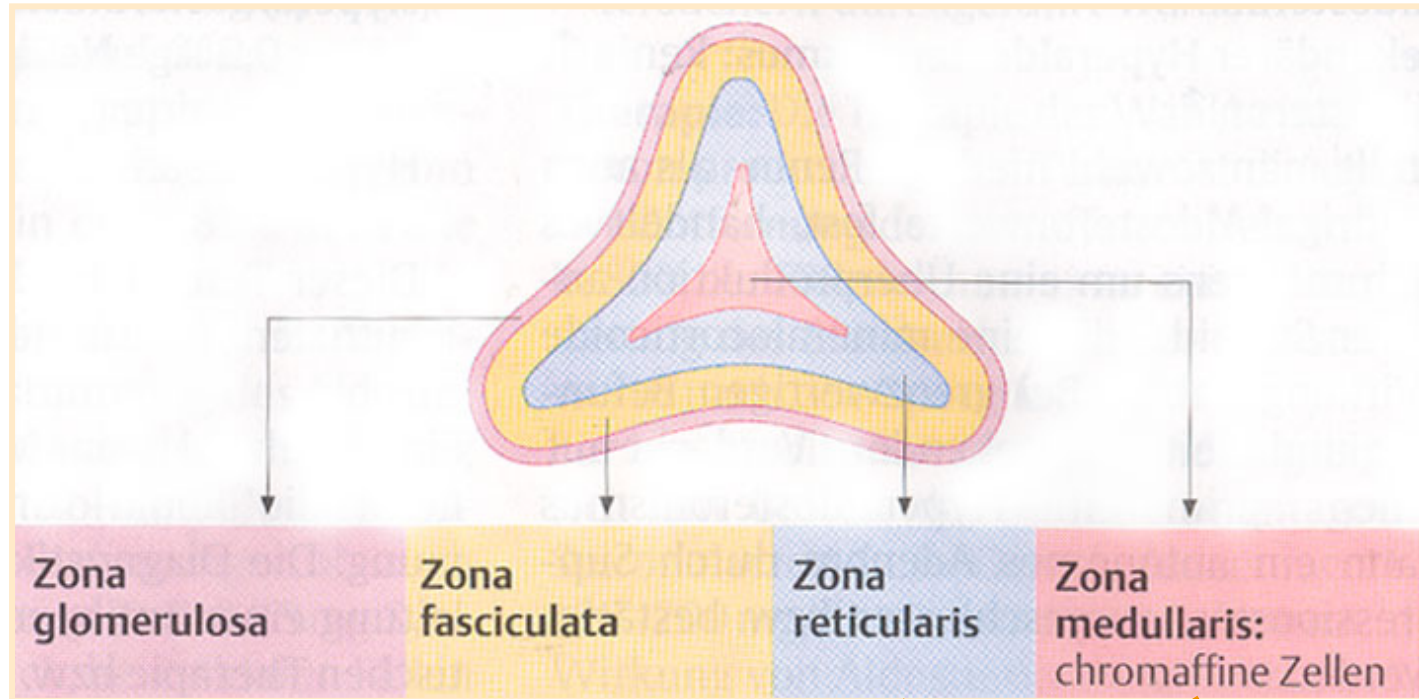
QR-Code / Link dieser Vorlesung

[www.klichi.uni-muenster.de/folien3.pdf](http://www.klichi.uni-muenster.de/folien3.pdf)

# Diagnostik des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems



# Nebenniere



Zona  
glomerulosa

Zona  
fasciculata

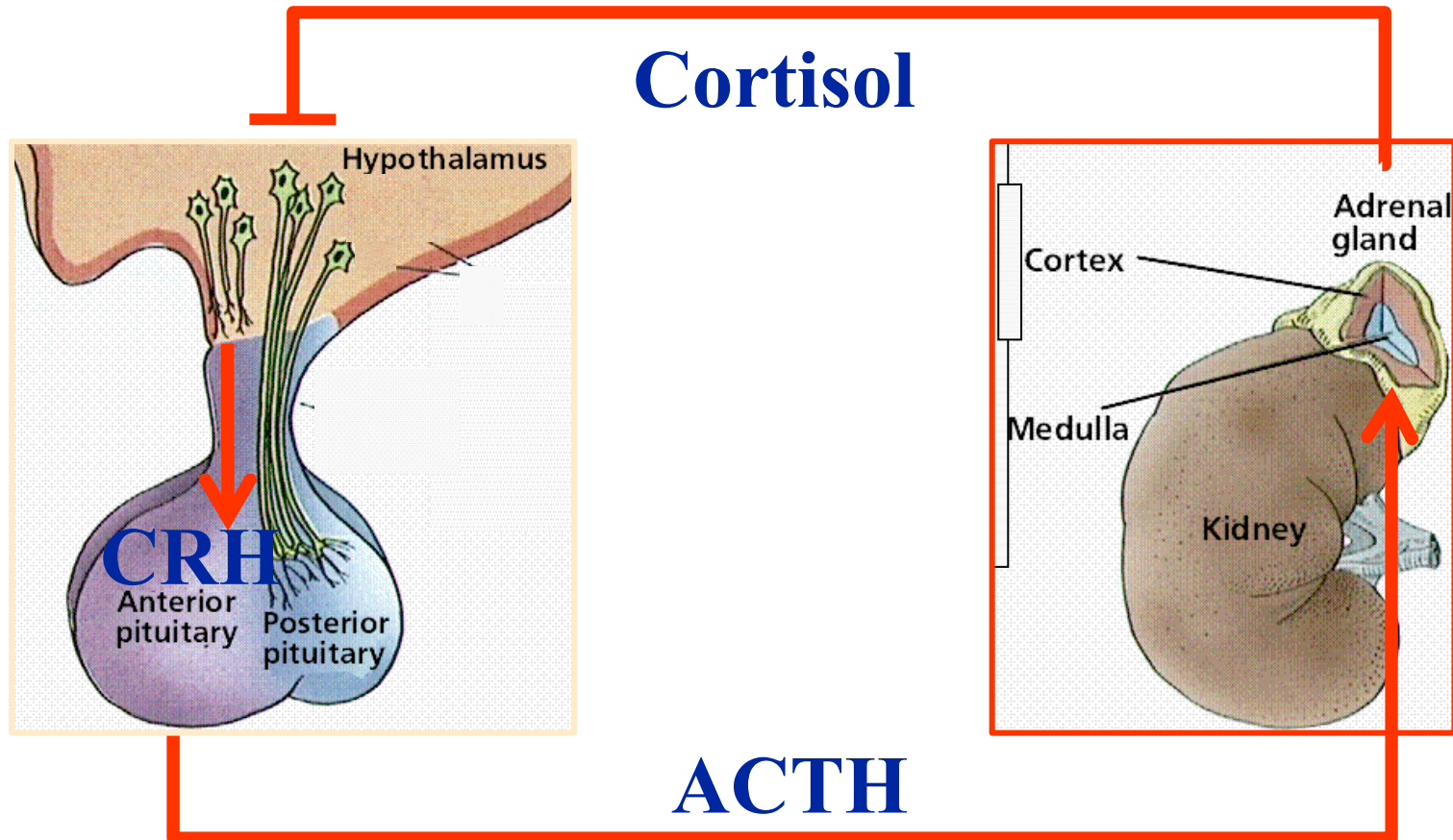
Zona  
reticularis

Zona  
medullaris:  
chromaffine Zellen

**Mineralocorticoide** **Glucocorticoide**

**Androgene** **Katecholamine**

# Regulation der Cortisol-Sekretion



**CRH – Corticotropin releasing Hormon/corticoliberin**

**ACTH – adrenocorticotropes Hormon**

# Hyper-/Hypocortisolismus

## Erkrankungen der Nebennieren

---

- **Cushing-Krankheit → adrenale Hyperfunktion**
  - primär (adrenal)
  - sekundär (hypophysär)
  - tertiär (hypothalamisch)
  
- **Addison-Krankheit → 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: häufigste Ursache!**

# Cushing-Syndrom 1913 – Klinische Symptome





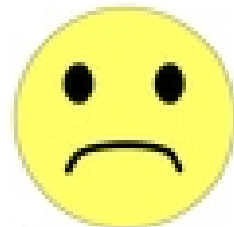
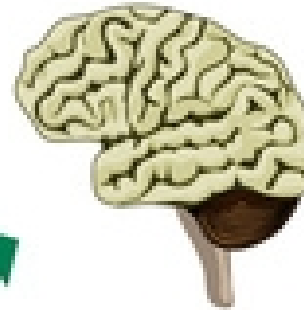
Suppress the immune system



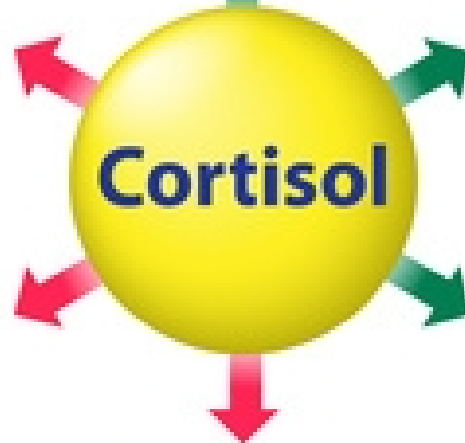
Increase blood sugar



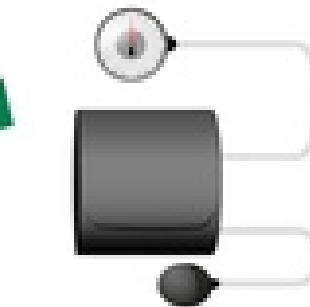
Heightened memory and attention



Decrease serotonin

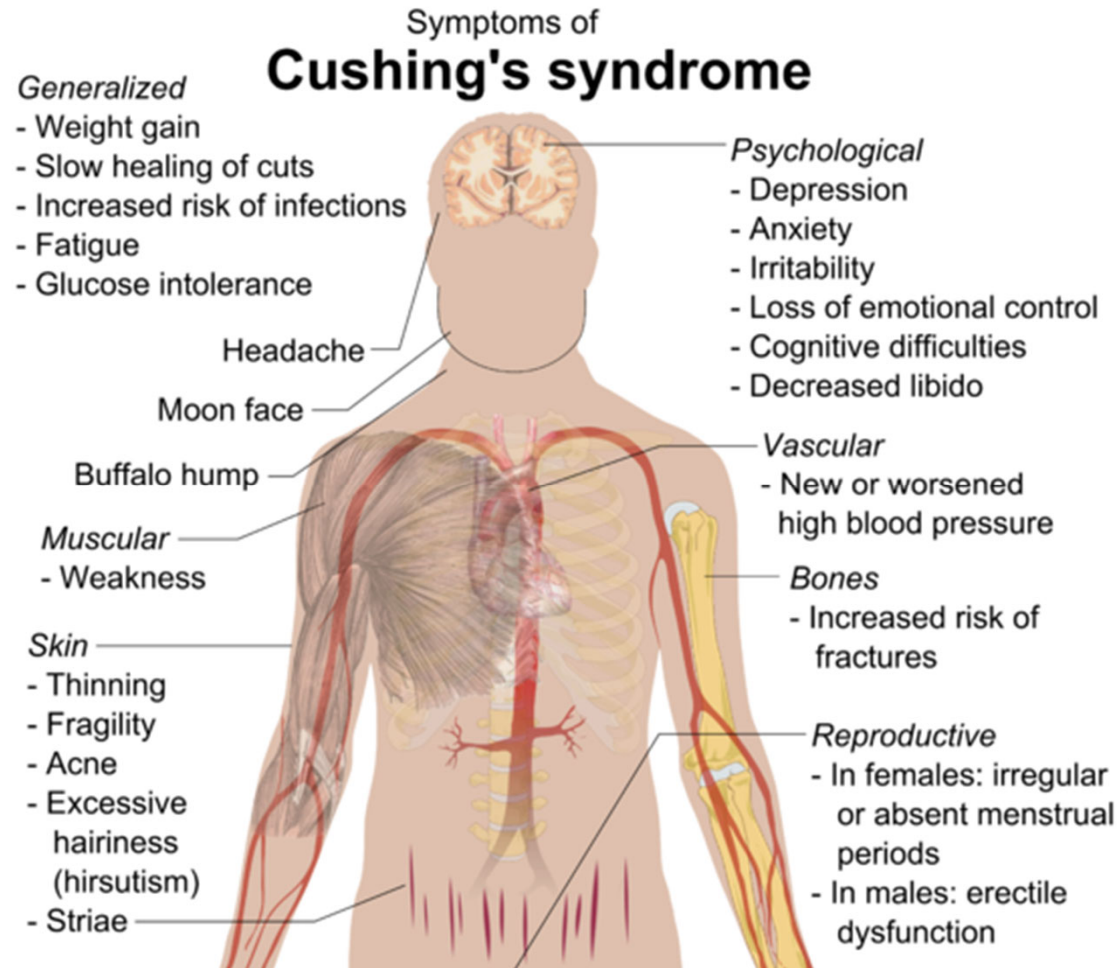


Decrease sensitivity to pain



Increase in blood pressure

# Cushing-Syndrom – Klinische Symptome



- **Mondgesicht**
- **Stammfettsucht**
- **Akne**
- **Hirsutismus**
- **Striae rubrae**
- **Gestörte Wundheilung**
- **Osteoporose**
- **Hypertonie**
- **gestörte Glucosetoleranz/  
Diabetes mellitus**

# Cushing-Syndrom – Klinische Symptome

---



# Diagnostik des Cushing-Syndroms

Verdacht auf Cushing-Syndrom

Cortisol-Tagesprofil

Dexamethason -  
Suppressionstest (1 mg)



Cortisol im  
24h Sammelurin



Cortisol im  
Speichel



Cortisol  
im Haar



# Speichelabnahme zur Diagnostik des Cushing-Syndroms

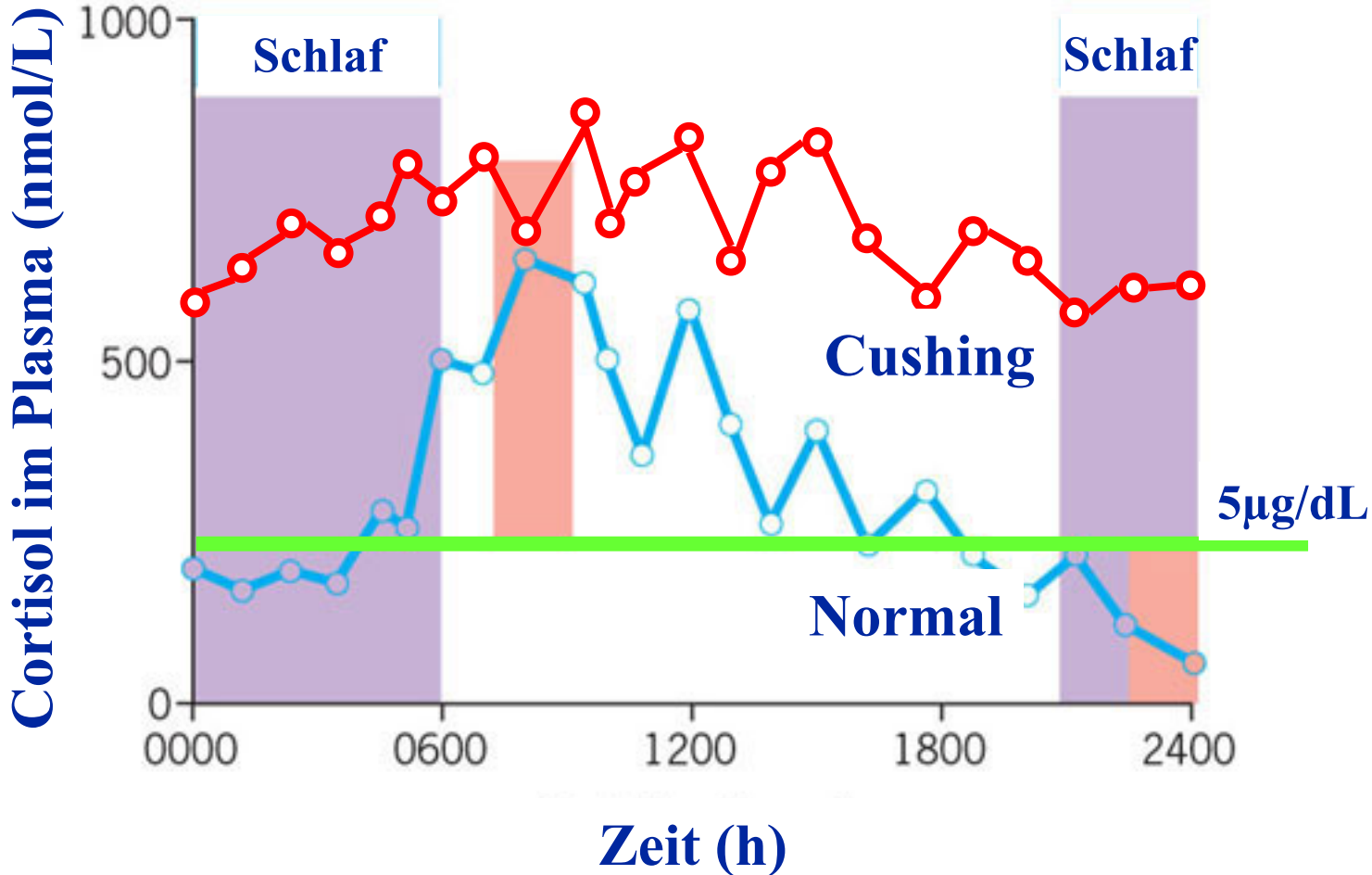


- Die Watterolle der Salivette® entnehmen, unter die Zunge legen oder leicht kauen und so lange im Mund halten bis die Watterolle mit Speichel komplett durchtränkt ist (ca. 2 Minuten).
- Die eingespeichelte Watterolle in das Einhängengefäß zurückgeben und die Salivette mit dem Stopfen wieder fest verschließen.
- Salivette direkt an das Labor weiterleiten

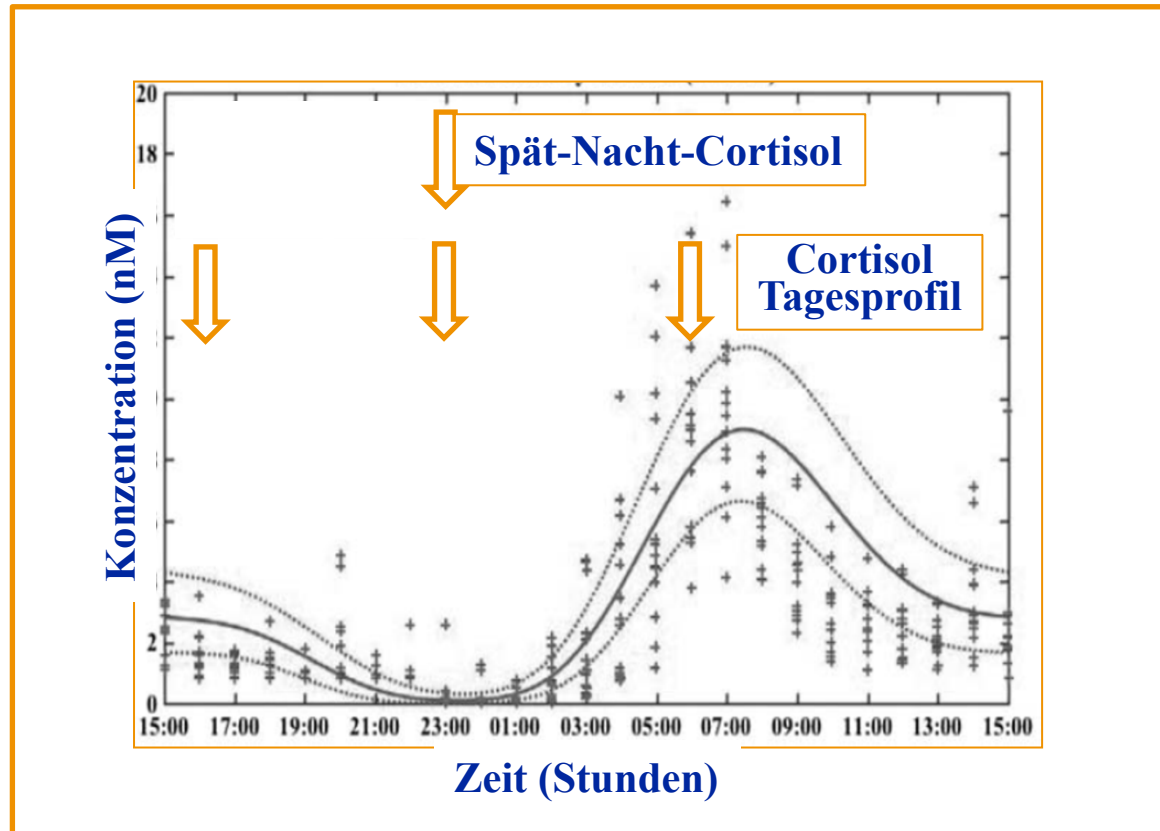
Zu beachten ist: Die Speichelgewinnung darf frühestens 30 Minuten nach der Aufnahme von fester oder flüssiger Nahrung durchgeführt werden. Rauchen soll vermieden werden. Bei morgendlicher Gewinnung vor dem Zähneputzen.

**Stress erhöht die Cortisol-Ausscheidung!**  
Cortisol ist ein stabiler Analyt.

# Cortisol-Tagesprofil

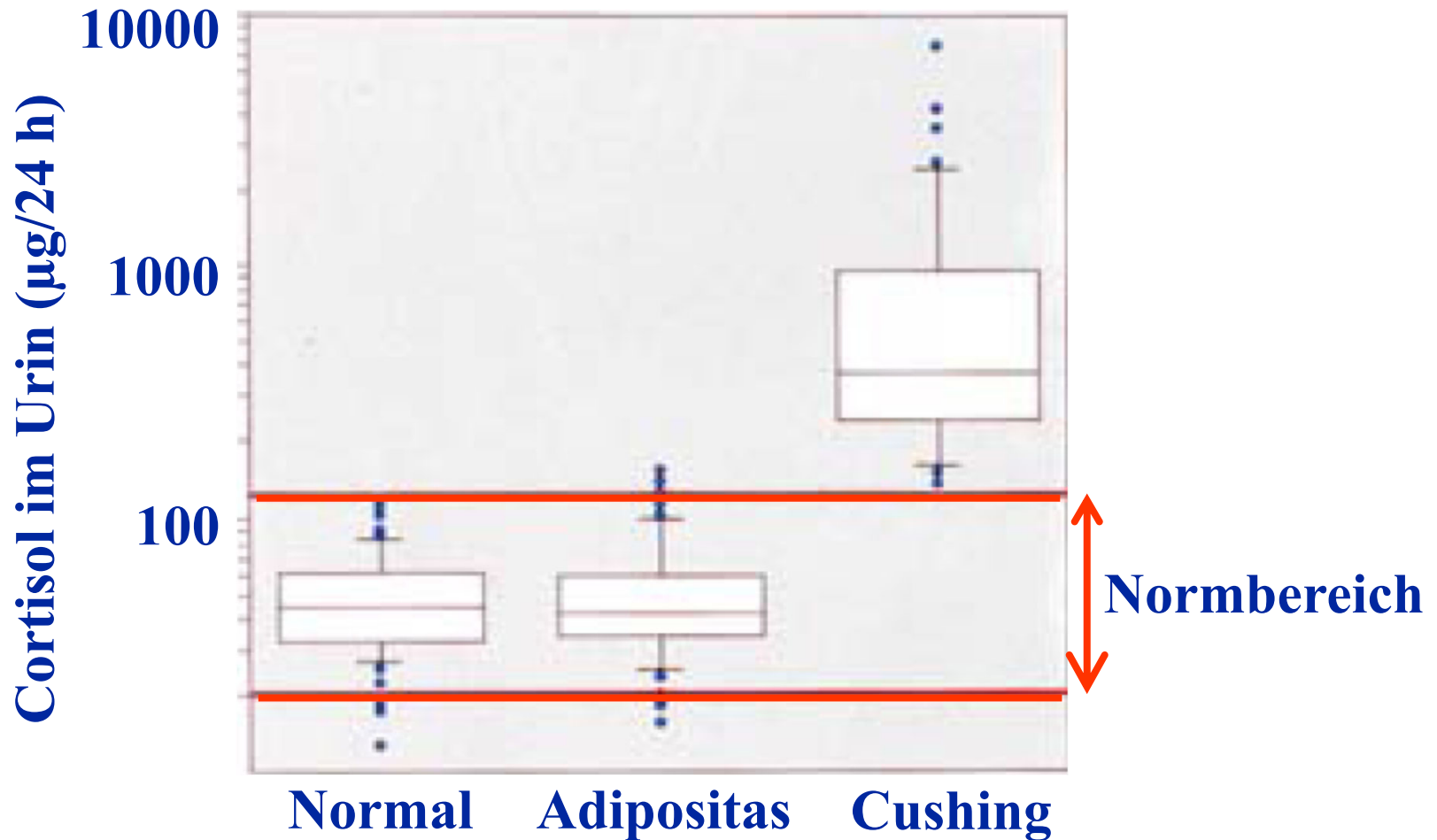


# Diurnale Rhythmik von Cortisol im Speichel



Debono M et al. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:1469-77

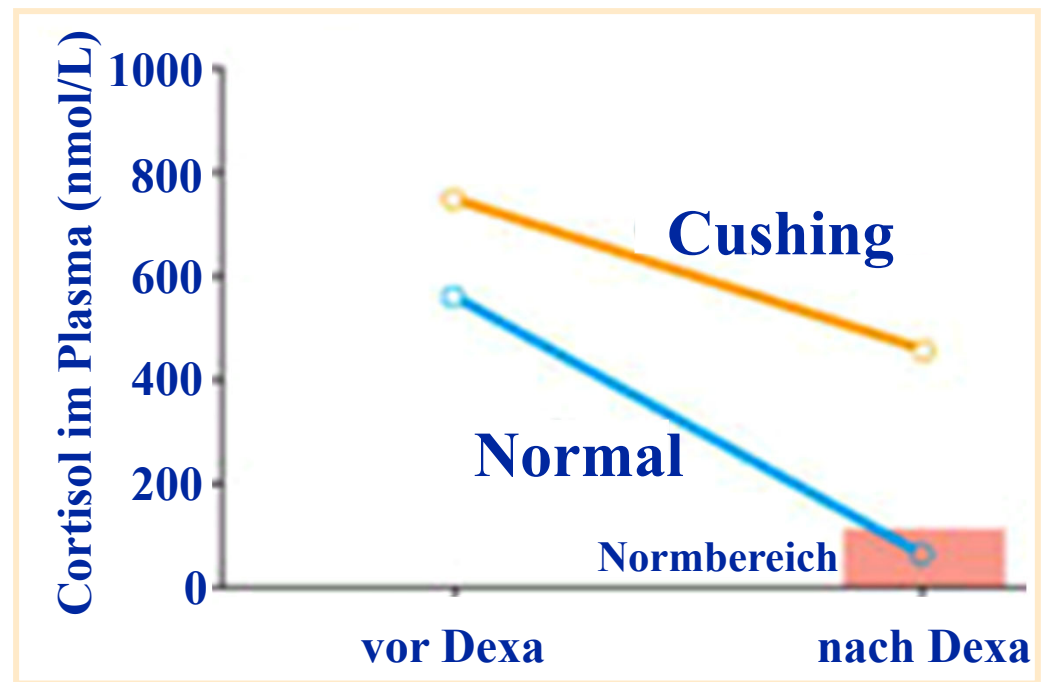
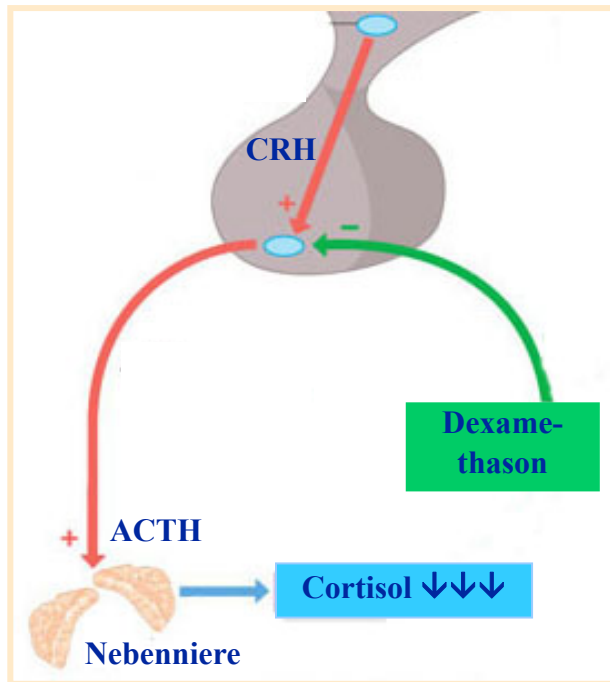
# Cortisol im Sammelurin



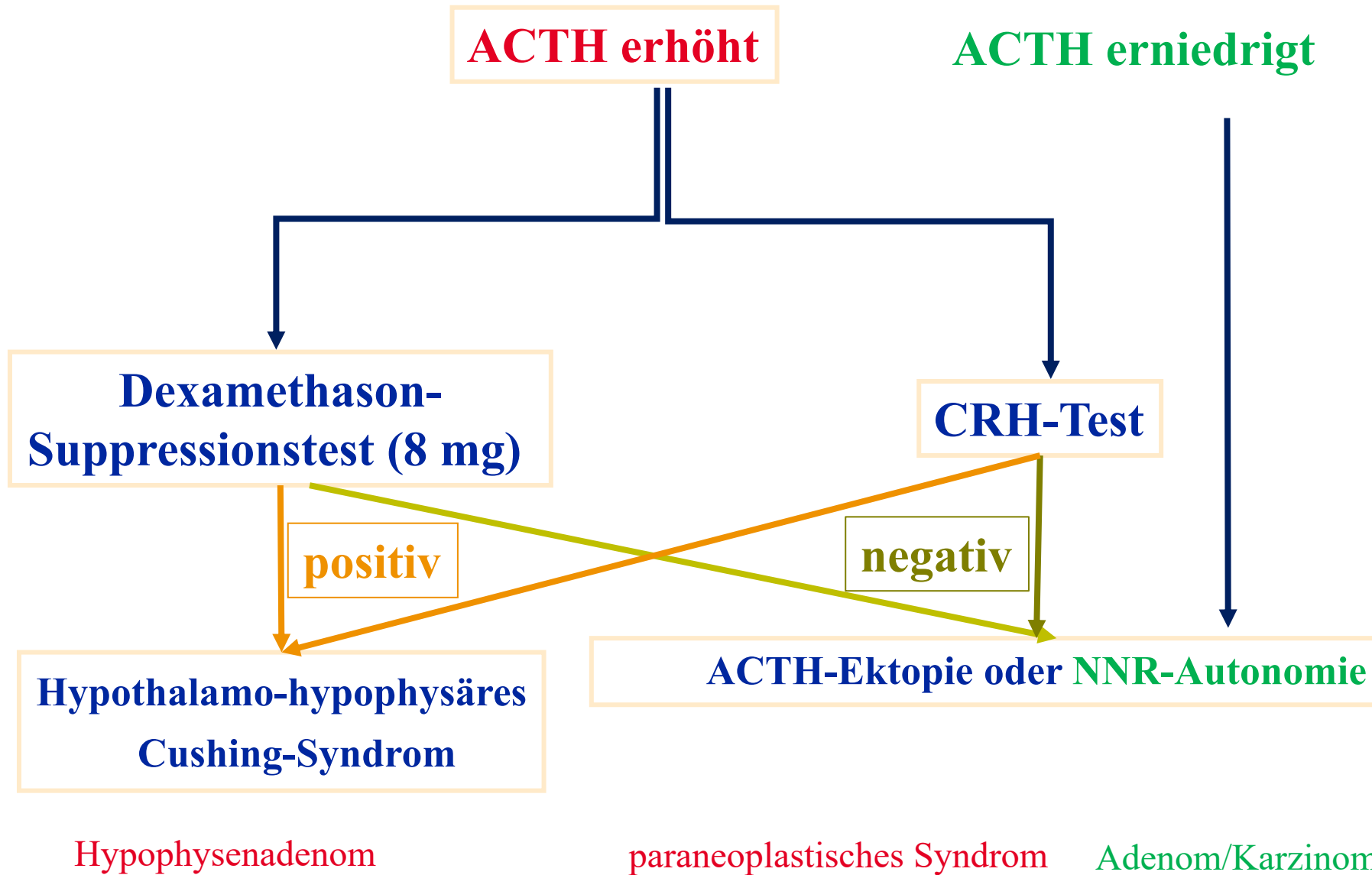


# Dexamethason-Hemmtest (low dose; 1 mg)

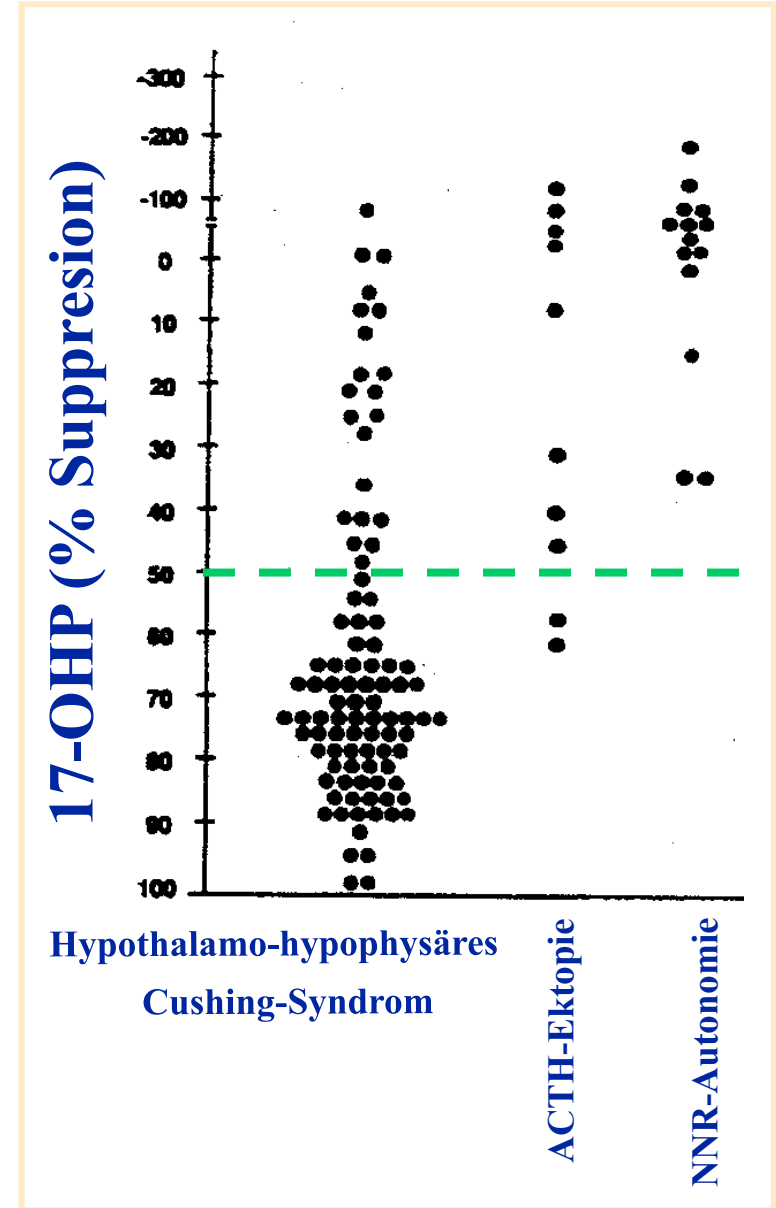
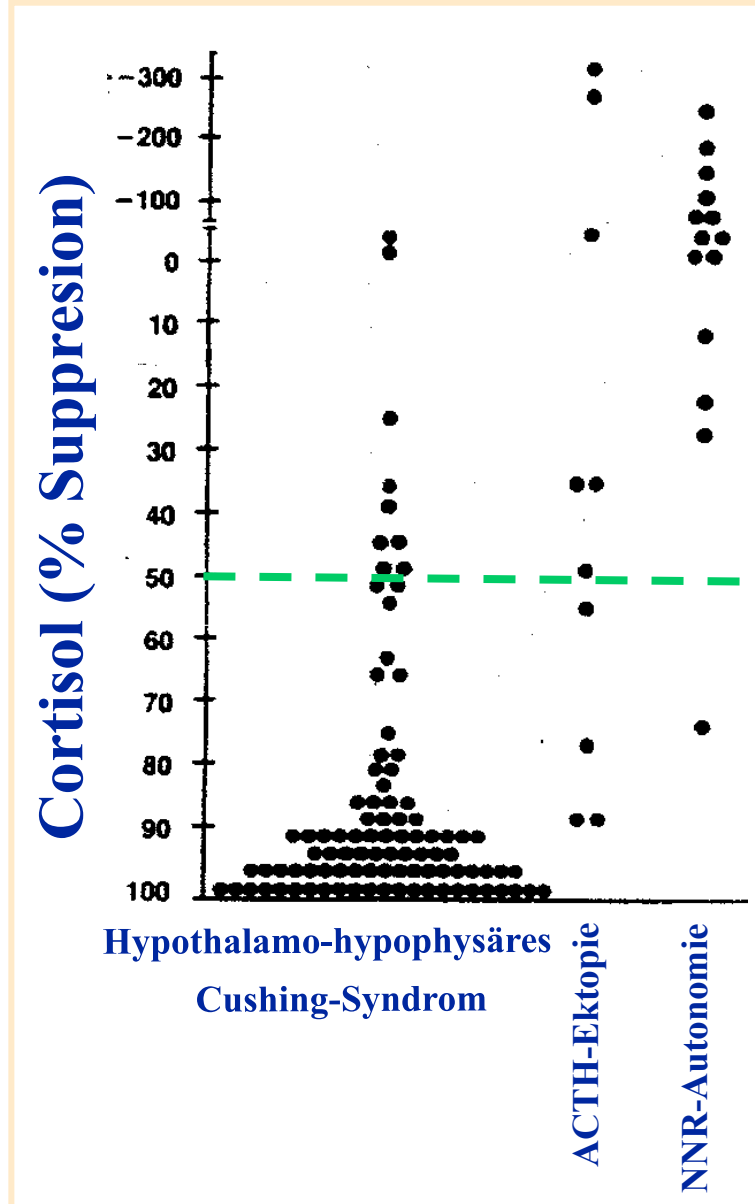
Dexamethason (synth. Glucocorti.) hemmt CRH und ACTH-Sekretion



# Cushing-Syndrom – Differenzierung

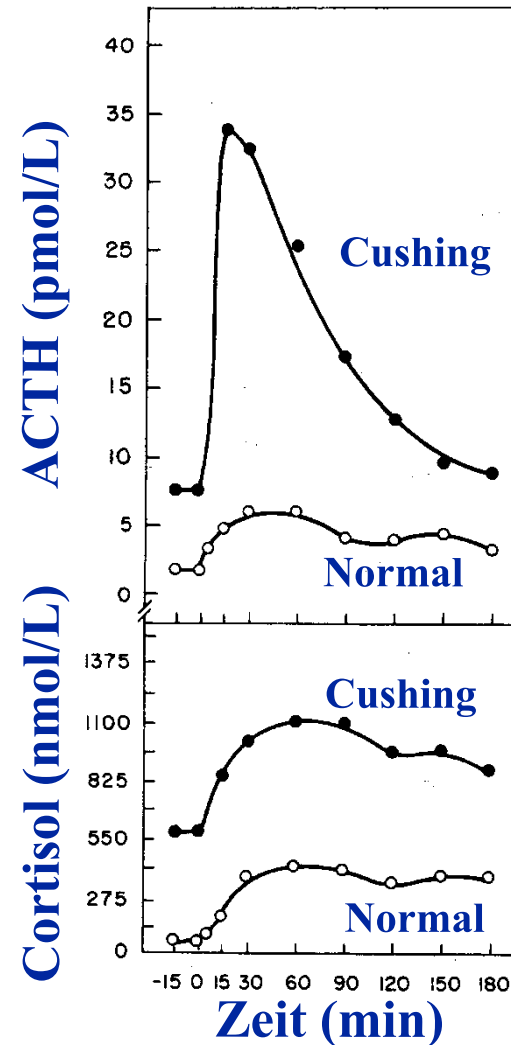
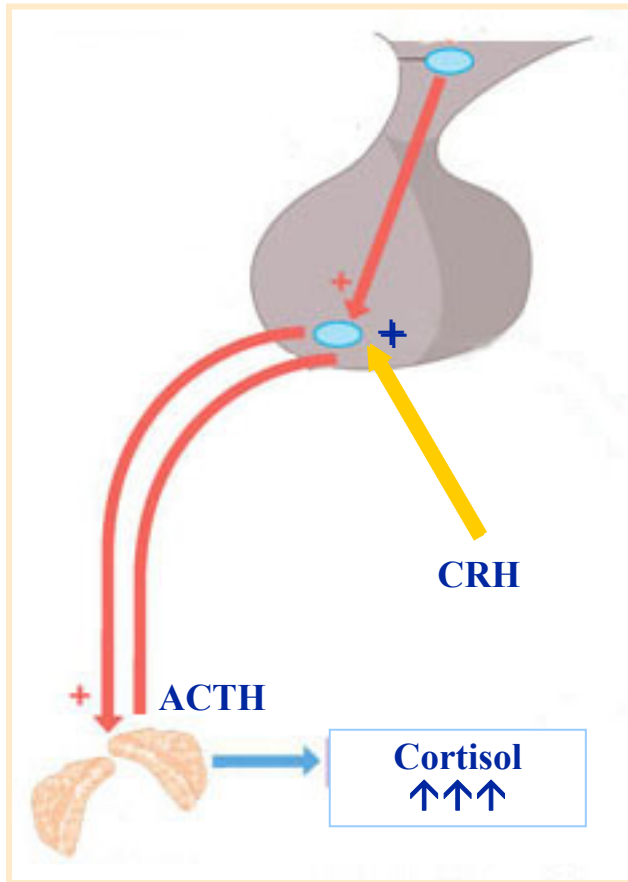


# Dexamethason-Hemmttest (high-dose z.B.8 mg)



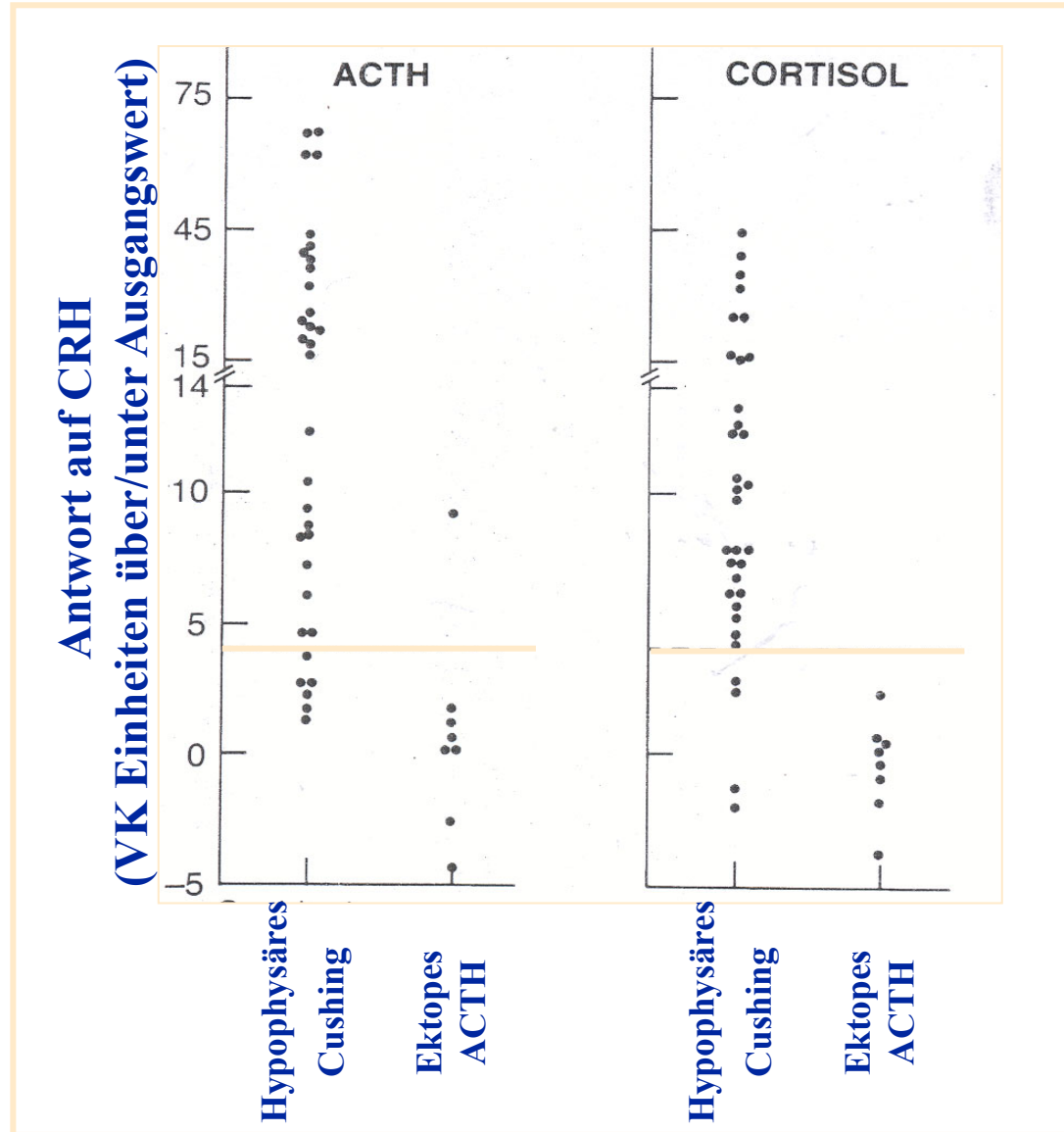
# CRH-Test

bei hypothalamo-hypophysärem Cushing-Syndrom



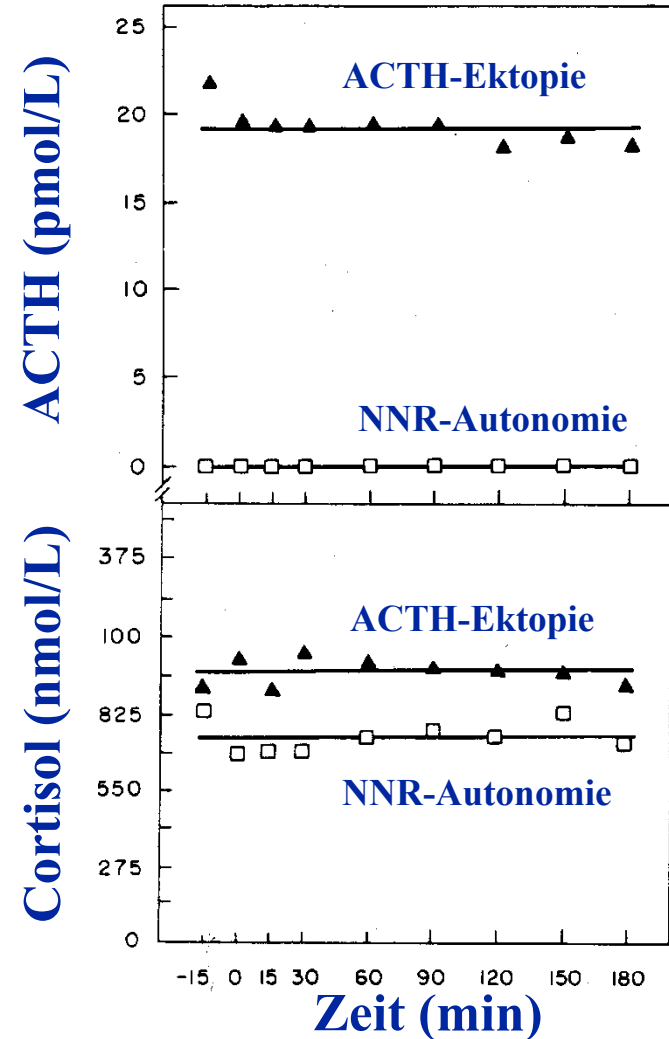
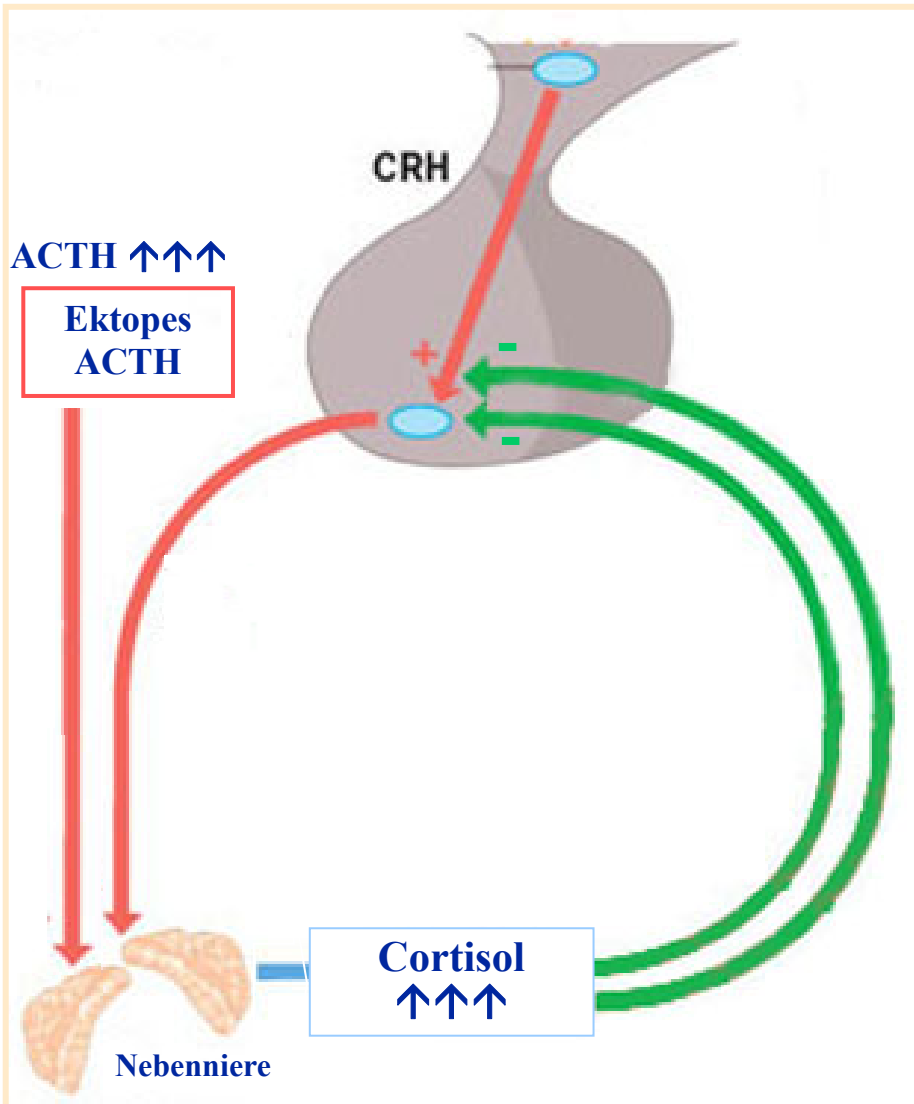
# CRH-Test

bei hypothalamo-hypophysärem Cushing-Syndrom



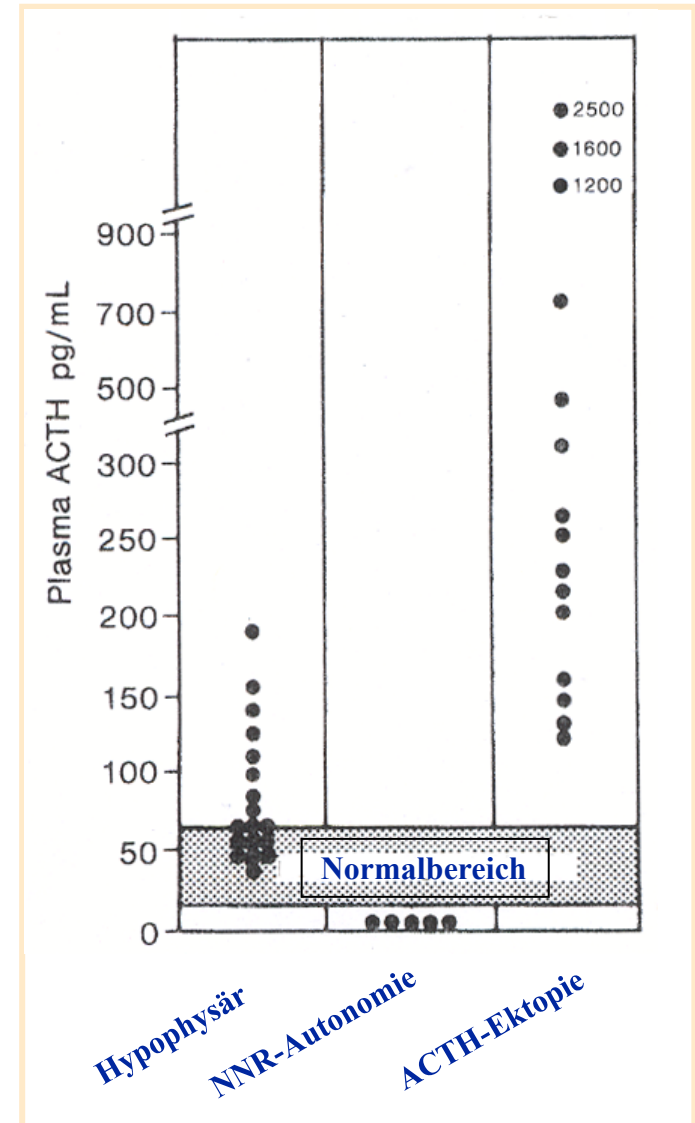
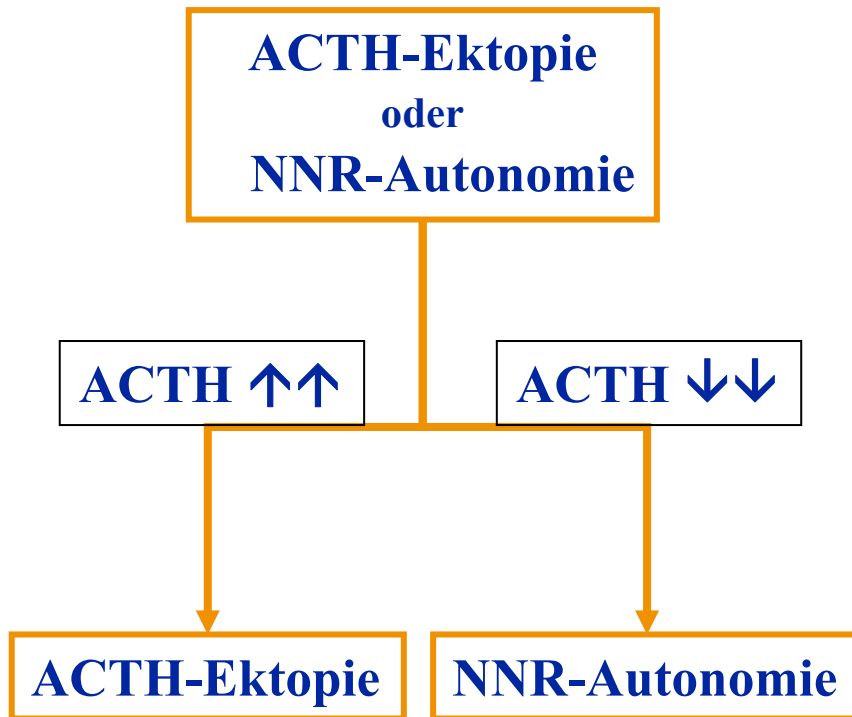
# CRH-Test

## bei ACTH-Ektopie und NNR-Autonomie



# ACTH-Ektopie vs. NNR-Autonomie

## Differenzierung



# Morbus Addison – Ätiologie

## Ursache

## Ergänzende Laboruntersuchungen

### Primäre NNR-Insuffizienz

- autoimmun (75%)
- Tuberkulose
- Hämorrhagien
- Sarkoidose
- Amyloidose
- adrenogenitales Syndrom
- Adrenoleukodystrophie

Nebennieren-AK  
IGRA-Test (z.B. Quantiferon)  
Neisseria meningitidis  
ACE  
-  
17-OH-Progesteron  
C26:C24

### Sekundäre und tertiäre NNR-Insuffizienz

- Tumor
- Granulome
- Entzündungen
- Blutungen
- Strahlentherapie



# Morbus Addison – Klinische Symptome



## Glukocorticoidmangel:

- Müdigkeit, Leistunginsuffizienz
- Gewichtsverlust
- Muskelschwäche, Gelenkschmerzen
- Hypoglykämieeigung, Übelkeit
- leichte Hypotonie

## Androgenmangel:

- Libidoverlust
- Verlust der Sekundärbehaarung (bei Frauen)

## Mineralocorticoidmangel:

- Herzrhythmusstörungen
- Hyponatriämie, Hyperkaliämie
- Hypotonie

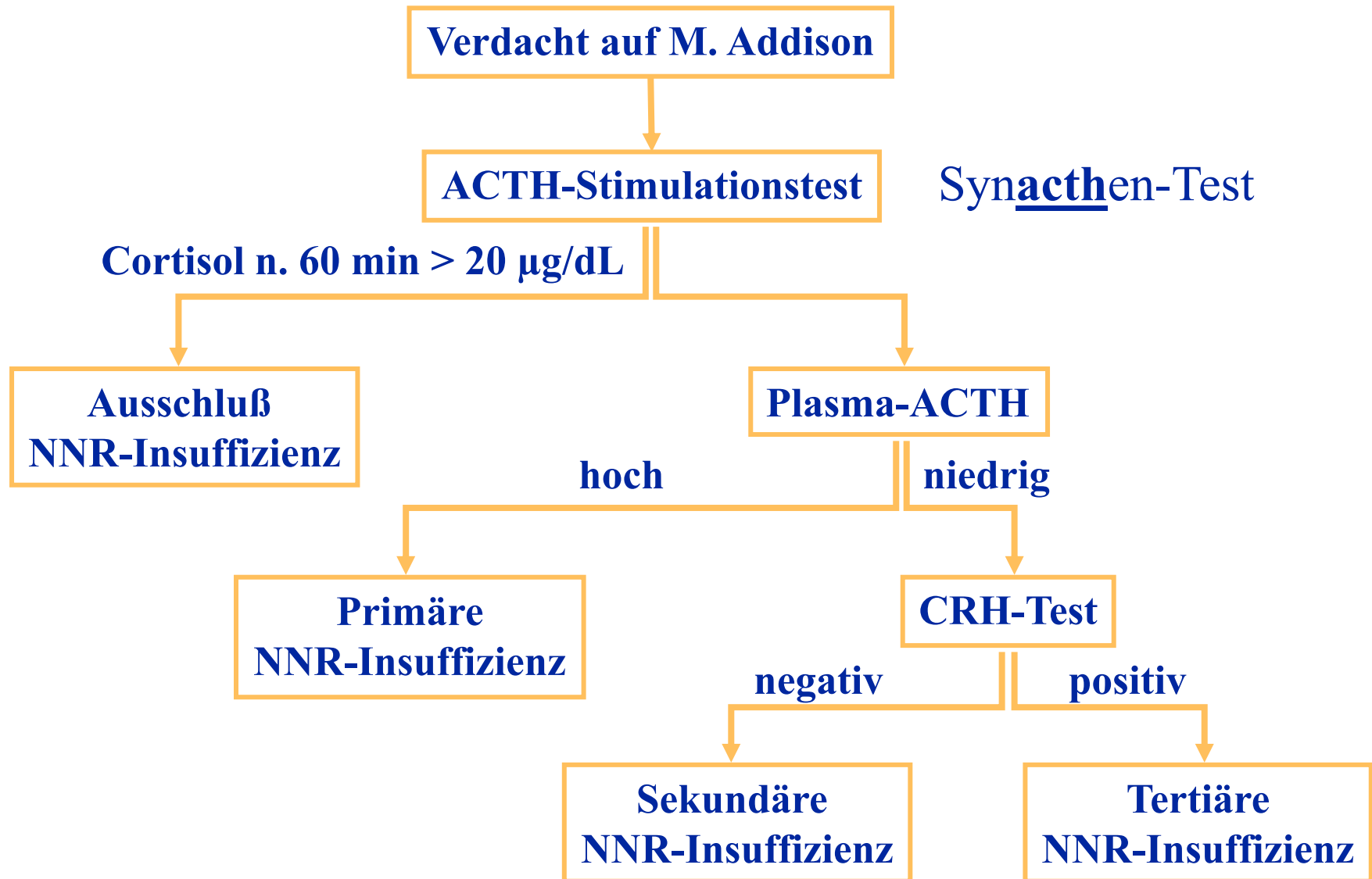
## ACTH-Überproduktion bei primärer Form

- Hyperpigmentierung: Handlinien, Mamillen  
– Schleimhäute

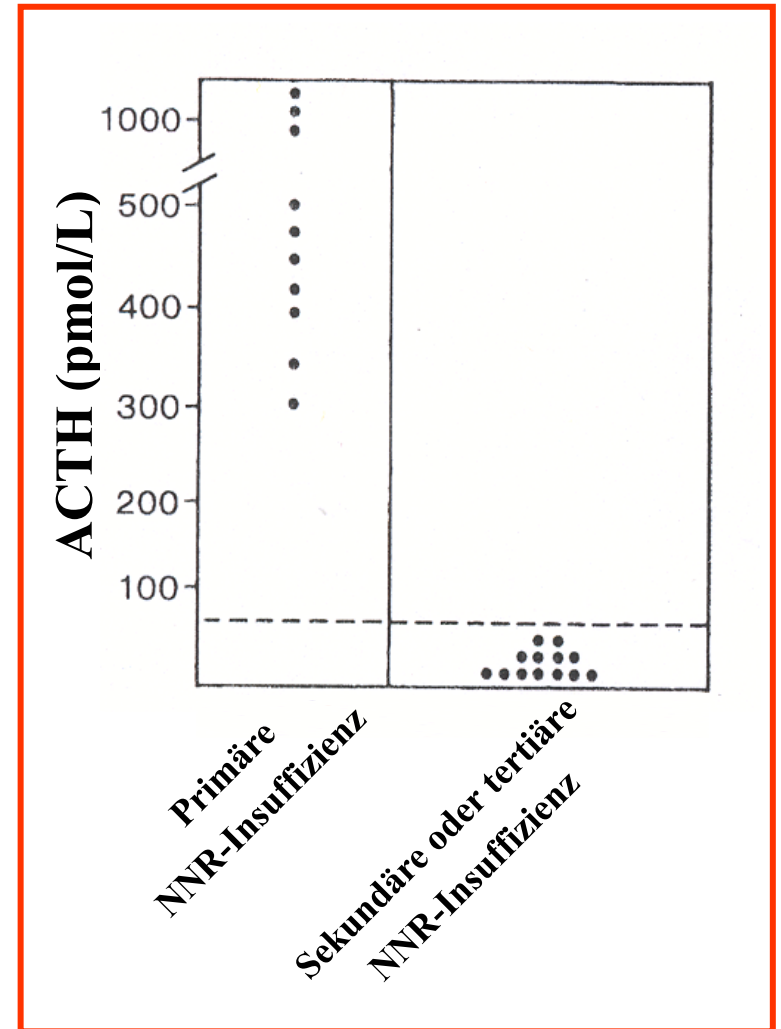
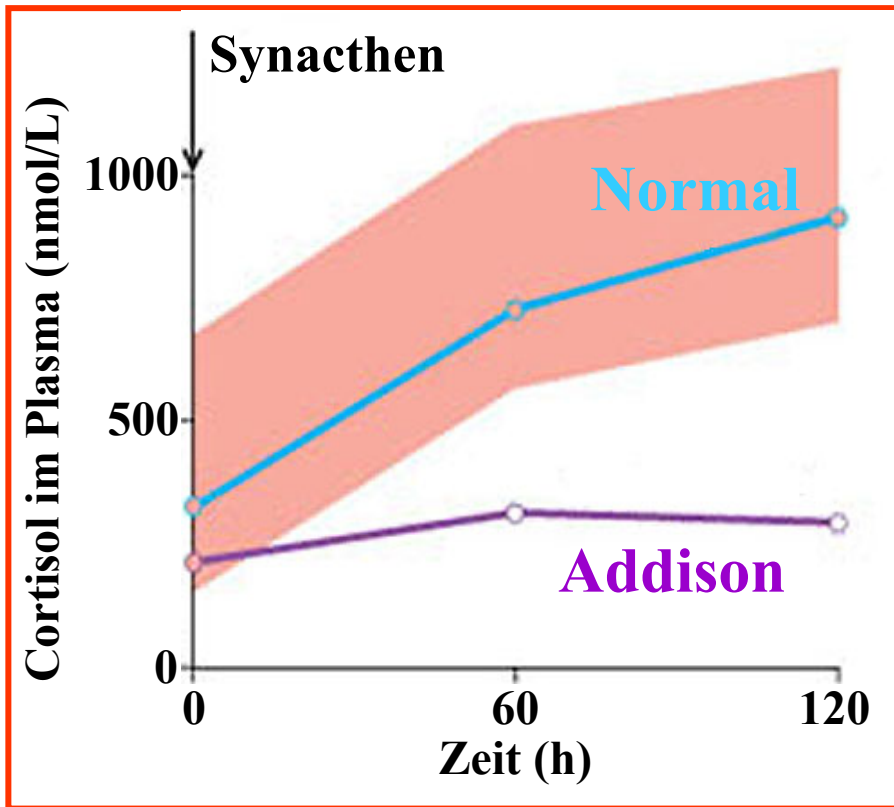
Blasses Hautkolorit (bei sekund. NNR-Insuffizienz)

# Morbus Addison

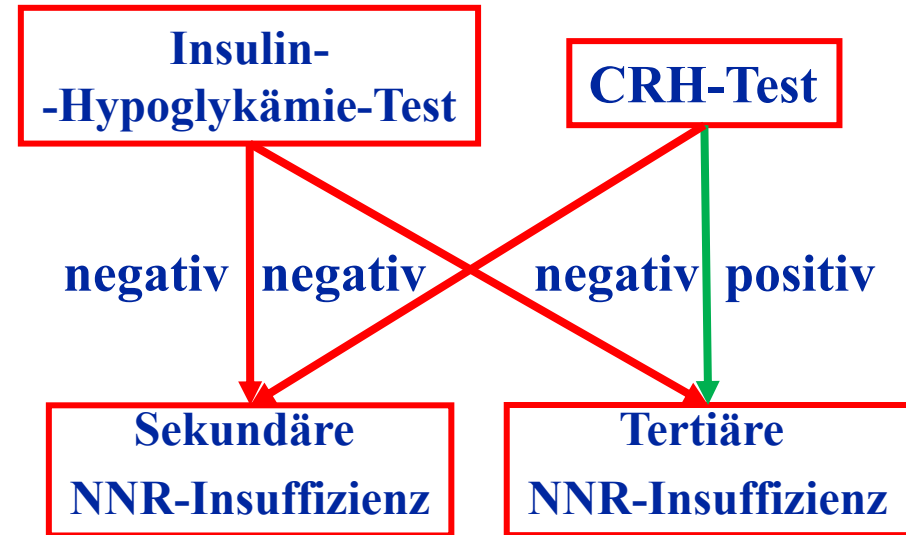
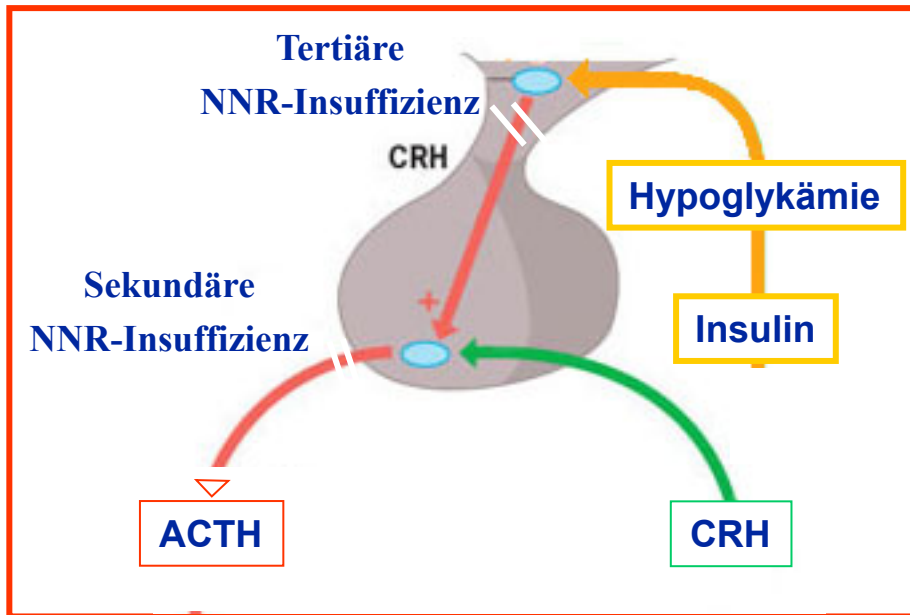
## Labordiagnostisches Vorgehen



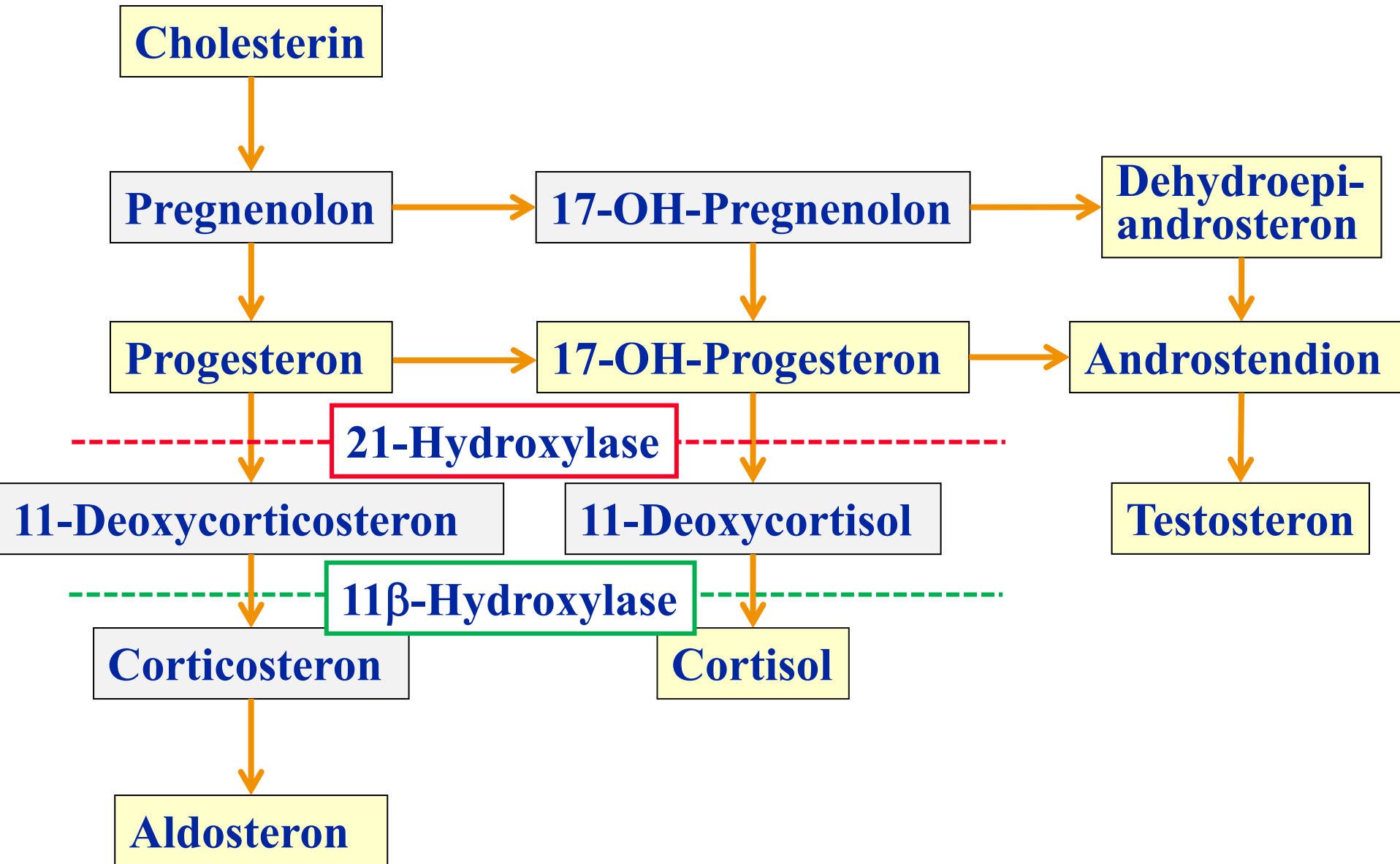
# ACTH-Stimulationstest



# Differenzierung sekundäre versus tertiäre NNR-Insuffizienz

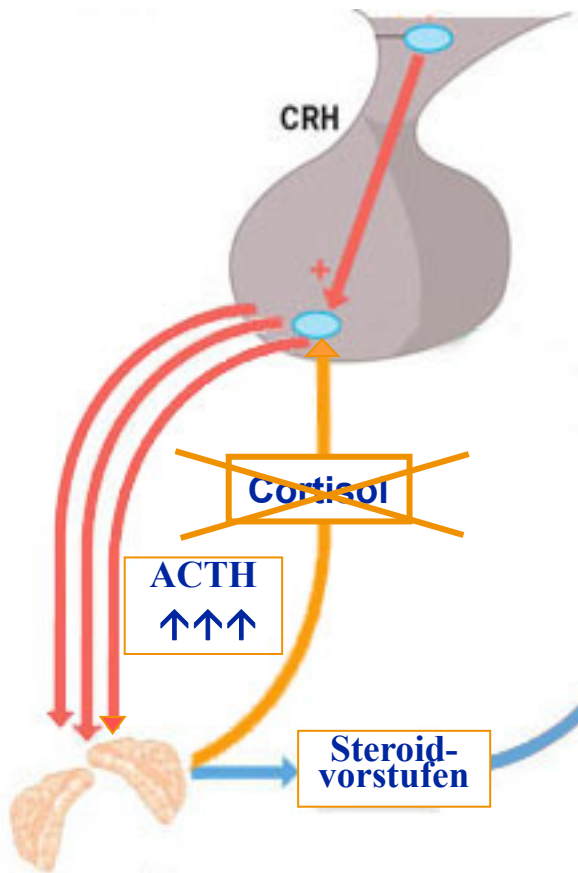


# Biosynthese von Steroiden



# Adrenogenitales Syndrom (AGS)

## Pathogenese



### 21-Hydroxylase

- 17-Hydroxyprogesteron
- Androstendion
- Pregnantriol
- Androgene

### 11β-Hydroxylase

- Deoxycorticosterone
- 11-Deoxycortisol
- Androgene

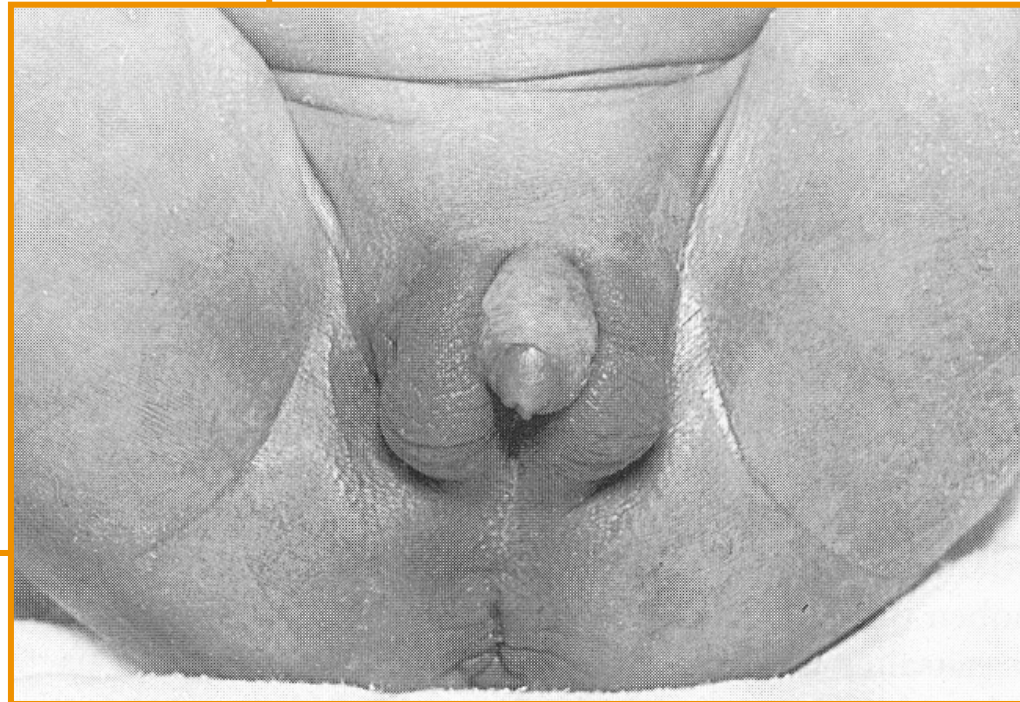
# 21-Hydroxylase-Mangel

Defizienz	21-Hydroxylase (klassische Form)	21-Hydroxylase (nicht-klassische Form)	11 $\beta$ -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
Klinische Symptome			
Abnorme Genitalien	♀	-	♀
Salzverlust	+	-	-
Bluthochdruck	N	N	↑
Natrium	↓	N	↑
Kalium	↑	N	↓

# Klassisches AGS

## Symptome

- Pseudohermaphroditismus femininus
- Pseudopubertas precox
- Wachstumsstörungen
- Amenorrhoe, Hodenatrophie
- Anomale Genitalien
- Salzverlust:
  - Hyponatriämie
  - Hyperkaliämie  
(bis 10 mmol/L)
  - Gedeihstörungen
  - Erbrechen
  - Gewichtsverlust

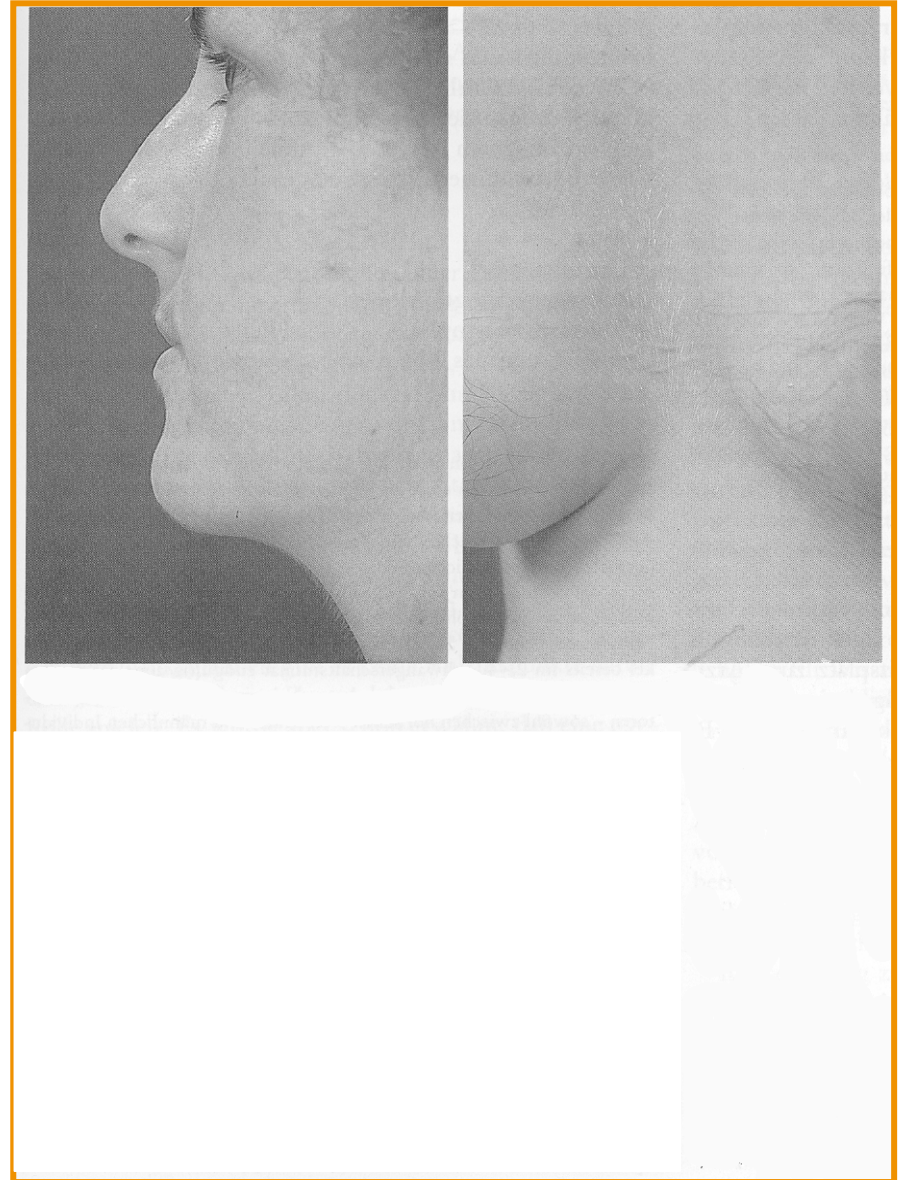




# Nicht-Klassische („late-onset“) AGS

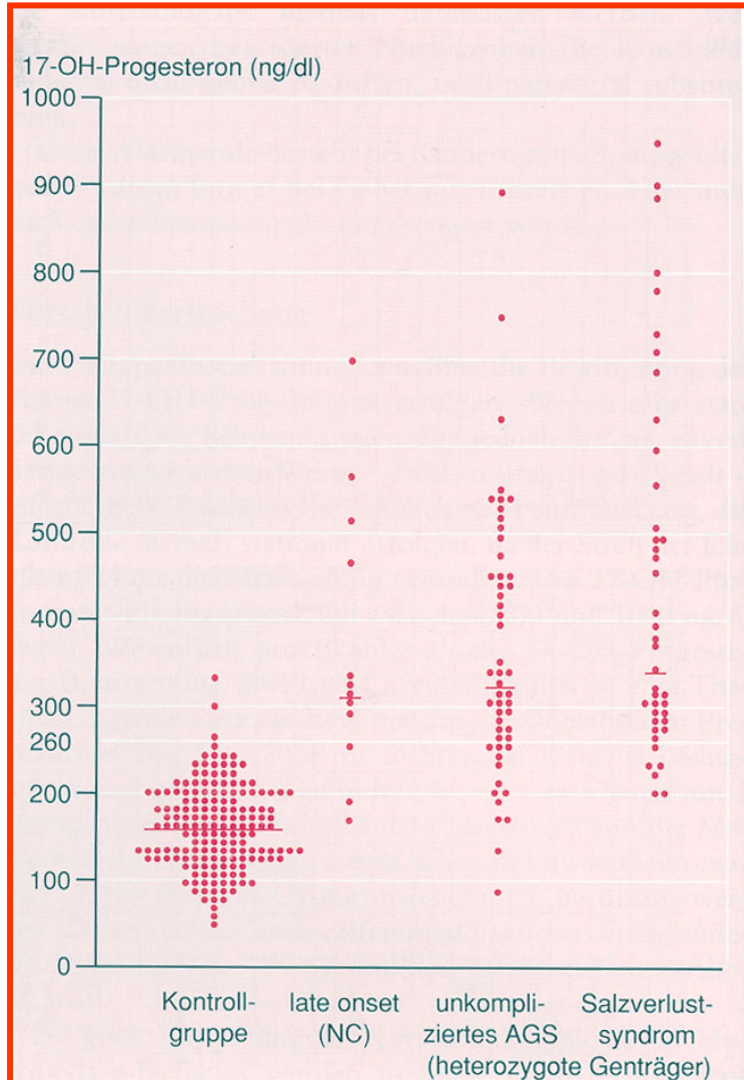
## Symptome

- Akne
- Hirsutismus
- Oligomenorrhoe, Amenorrhoe
- prämatüre Pubarche
- Infertilität
- Haarausfall
- 17-Hydroxy-Progesteron normal oder leicht erhöht



# 17-OH-Progesteron in der Diagnostik von AGS

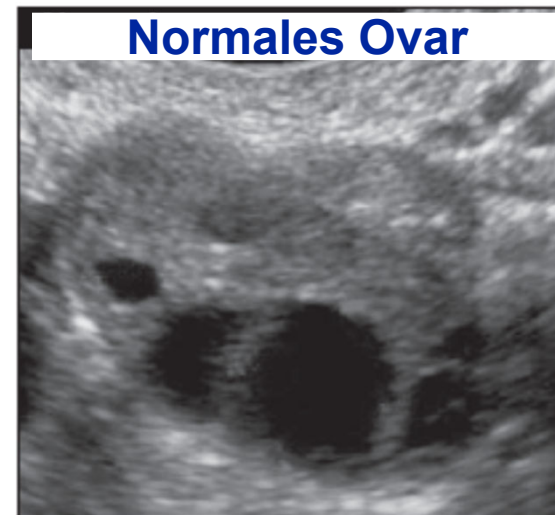
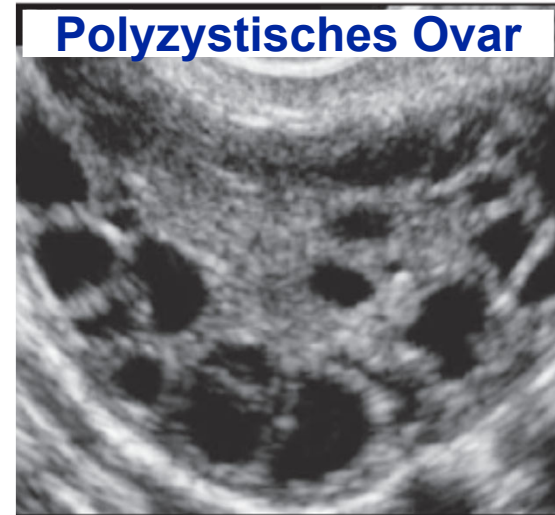
## ACTH-Stimulationstest



# Polycystisches Ovarsyndrom (PCOS) (Stein-Leventhal Syndrom)

## Symptome

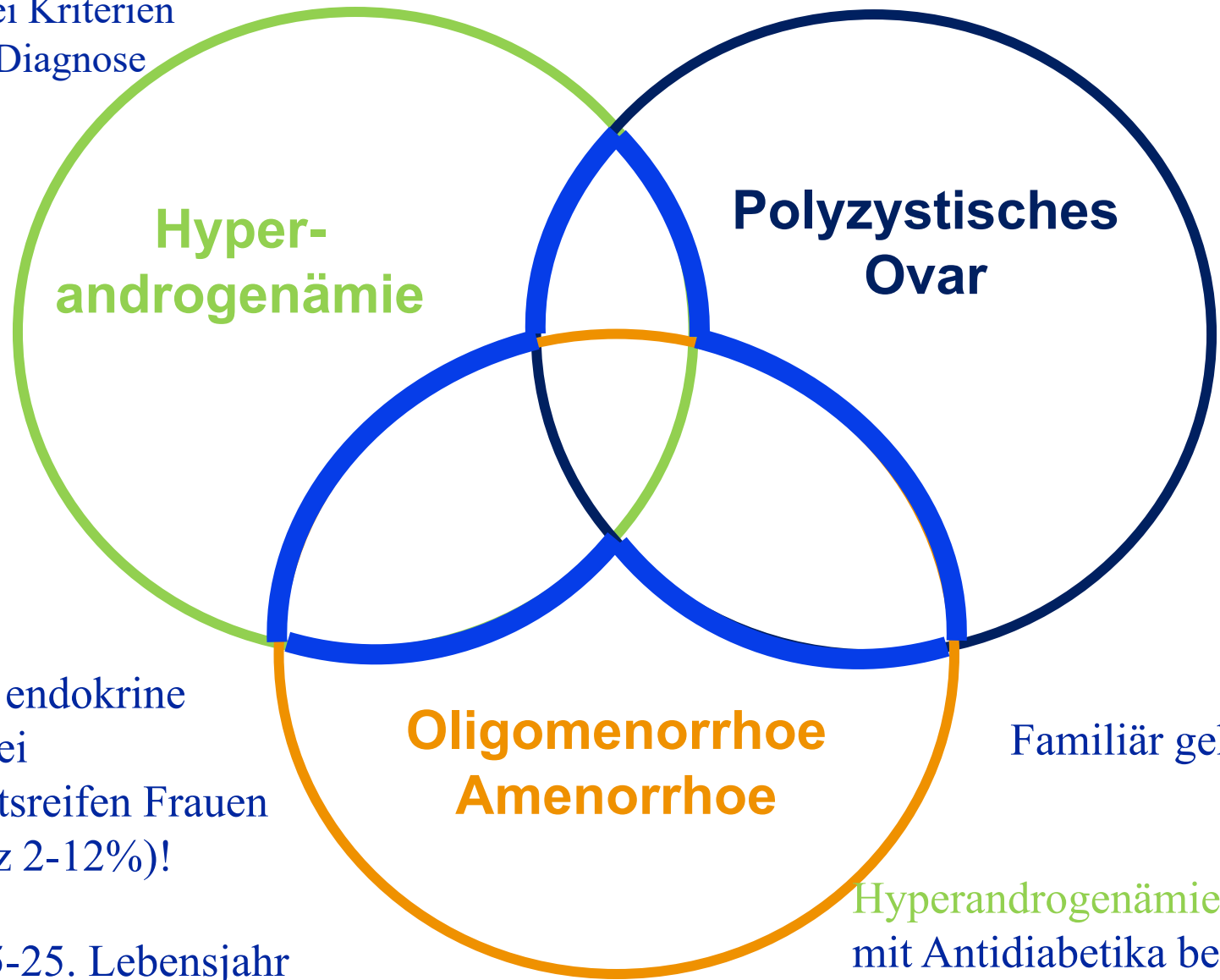
- Hirsutismus
  - Akne, Seborrhoe
  - Haarausfall
  - Oligo/Amenorrhoe
  - Infertilität
  - Ovarzysten (können fehlen)
  - 17-OHP normal oder leicht erhöht
  - Testosteron erhöht
- 
- Adipositas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>)
  - Stammfettsucht (Taille > 80 cm)
  - Dyslipoproteinämie (TG ↑ HDL ↓ )
  - arterielle Hypertonie
  - Oraler Glucosetoleranztest zu empfehlen  
(Insulin steigert ovarielle Androgenproduktion)



# Polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS)

## Diagnostische Kriterien

zwei der drei Kriterien  
sichern die Diagnose



**Hyper-  
androgenämie**

**Polyzystisches  
Ovar**

**Oligomenorrhoe  
Amenorrhoe**

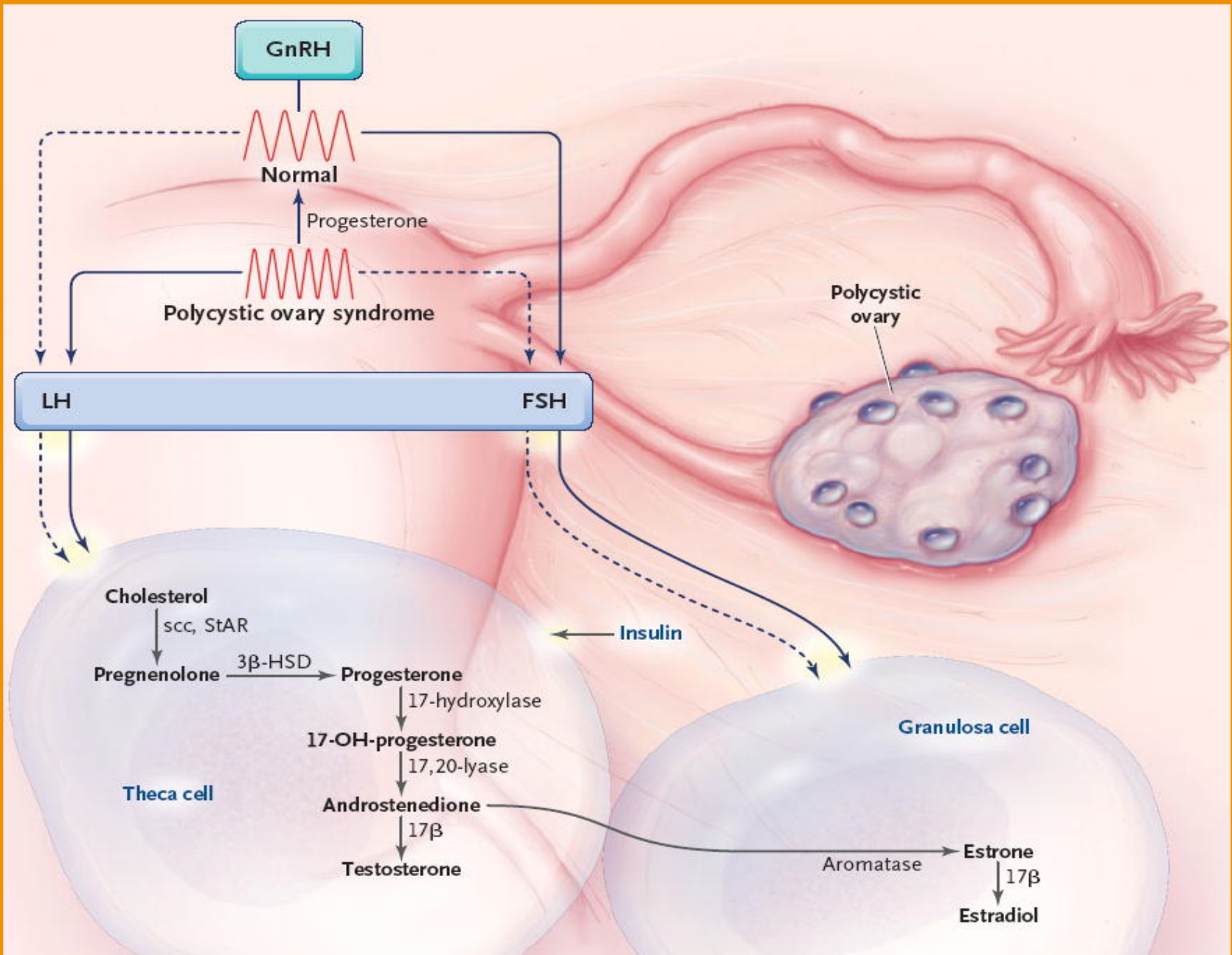
Familiär gehäuft

Häufigste endokrine  
Störung bei  
geschlechtsreifen Frauen  
(Prävalenz 2-12%)!

Beginn 15-25. Lebensjahr

Hyperandrogenämie+ Oligom.  
mit Antidiabetika behandelbar

# PCOS - Pathogenese



# Hyperandrogenämie

## Differentialdiagnose

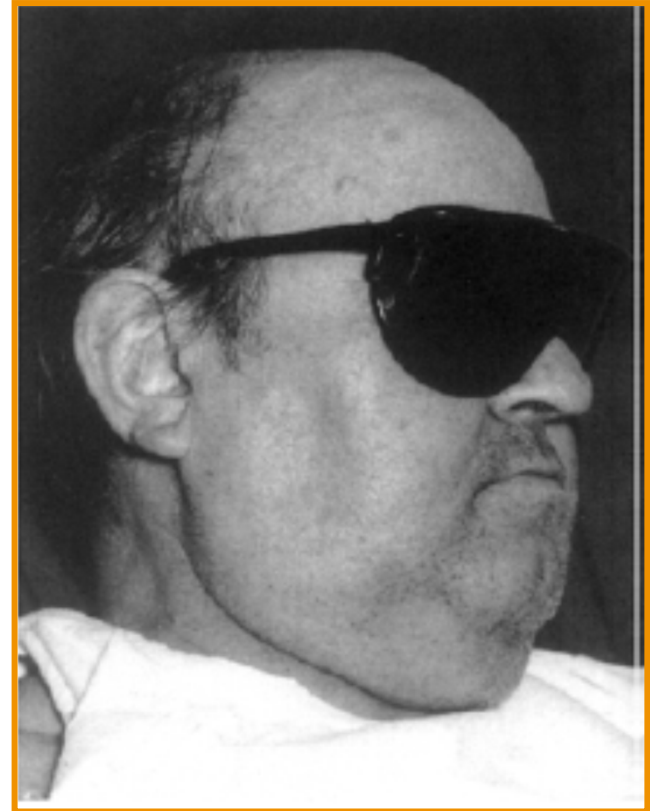
	Testosteron	Androstendion	17-OH-Prog	Cortisol
<b>PCOS</b>	↑	↑ oder N	↑ oder N	N
<b>AGS</b>	↑	↑ oder N	↑ oder N	↓
<b>Tumor</b>	↑↑	↑↑	↑	↑ oder N
<b>Cushing-S.</b>	↑ oder N	↑ oder N	N	↑↑

Deutlicher Anstieg der Androgene, v.a. bei Virilisierungserscheinungen muss ein Tumor ausgeschlossen werden

# Androgen-produzierendes Nebennieren-Karzinom

## Symptome

- extremer Hirsutismus
- Oligo/Amenorrhoe
- androgene Alopezie
- Clitorismegalie
- Testosteron  $> 2$  ng/mL
- DHEAS  $> 7$  ng/mL
- Schnelle Entwicklung von Symptomen



# Diagnostik beim Hirsutismus

