

### Labordiagnostik für Krankheiten der Nebenniere

Prof. Dr. med. Jerzy-Roch Nofer M.B.A.

Zentrale Einrichtung UKM Labor  
Universitätsklinikum Münster

### Nebenniere

Mineralocorticoide Glucocorticoide Androgene Katecholamine

### Homöostatische Regulation von Cortisol-Sekretion

**Cortisol**

**ACTH**

CRH – corticotropin releasing hormone/corticoliberin  
ACTH – adrenocorticotrop hormone

### Übersicht: Erkrankungen der Nebennieren

- Cushing-Krankheit → genuine adrenale Hyperfunktion
  - primär (adrenal)
- Cushing-Syndrom → adrenale Hyperfunktion
  - 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 Symptome

20 Jahre 26 Jahre

### Cushing-Syndrom – Klinische Symptome

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

### Diagnostik des Cushing-Syndroms

Verdacht auf Cushing-Syndrom

- Cortisol-Tagesprofil
- Decamethason-Suppressionstest (1 mg)
- Cortisol im 24h Sammelurin
- Cortisol im Speichel
- Cortisol im Haar

### Speichelabnahme zur Diagnostik des Cushing-Syndroms

- Die Wattlerolle der Salivette entnehmen, unter die Zunge legen oder leicht kauen und so lange im Mund halten bis die Wattlerolle mit Speichel komplett durchtränkt ist (ca. 2 Minuten).
- Die eingespeichelte Wattlerolle 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.

### Cortisol-Tagesprofil

Cortisol im Plasma (nmol/L)

Zeit (h)

### Diurnale Rhythmik von Cortisol im Speichel

Konzentration (pM)

Zeit (Stunden)

### Cortisol im Sammelurin

Cortisol im Urin (µg/24 h)

Normal Adipositas Cushing

### Dexamethason-Hemmtest (2 mg)

Cortisol im Plasma (nmol/L)

vor Dexa nach Dexa

### Cushing-Syndrom – Differenzierung

Cushing-Syndrom

- Dexamethason-Suppressionstest (8 mg)
  - positiv → Hypothalamo-hypophysäres Cushing-Syndrom
  - negativ → ACTH-Ektopie oder NNR-Autonomie
- CRH-Test
  - positiv → Hypothalamo-hypophysäres Cushing-Syndrom
  - negativ → ACTH-Ektopie oder NNR-Autonomie

### Dexamethason-Hemmtest (8 mg)

Cortisol (% Suppression)

Hypothalamo-hypophysäres Cushing-Syndrom  
ACTH-Ektopie  
NNR-Autonomie

### CRH-Test bei hypothalamo-hypophysärem Cushing-Syndrom

ACTH

Cortisol (pmol/L)

Zeit (min)

### CRH-Test bei hypothalamo-hypophysärem Cushing-Syndrom

Antwort auf CRH (VK-Einheiten über/unter Ausgangswert)

ACTH

CORTISOL

### CRH-Test bei ACTH-Ektopie und NNR-Autonomie

ACTH

Cortisol (pmol/L)

Zeit (min)

### ACTH-Ektopie vs. NNR-Autonomie Differenzierung

Plasma ACTH (pg/mL)

ACTH-Ektopie  
NNR-Autonomie

### Morbus Addison – Ätiologie

Ursache Ergänzende Laboruntersuchungen

**Primäre NNR-Insuffizienz**

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

Nebennieren-AK  
Tine-Test  
Neisseria meningitidis  
ACE; Ca<sup>2+</sup>; 1,25-OH-D<sub>3</sub>  
17-OH-Progesteron

**Sekundäre und tertiäre NNR-Insuffizienz**

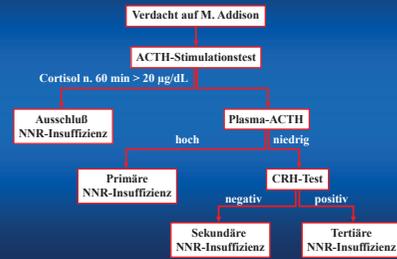
- Tumor
- Granulome
- Entzündungen
- Blutungen
- Strahlentherapie

## Morbus Addison – Klinische Symptome

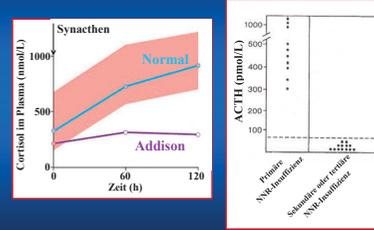


- Ermüdbarkeit
- Leistunginsuffizienz
- Libidoverlust (bei Frauen)
- Hypotensionsneigung
- Hypoglykämie neigung
- Gewichtsverlust
- Muskelschwäche
- Herzrhythmusstörungen
- Hyperpigmentierung:
  - Handlinien
  - Mamillen
  - Schleimhäute
- Blasses Hautkolorit (bei sekundärer NNR-Insuffizienz)

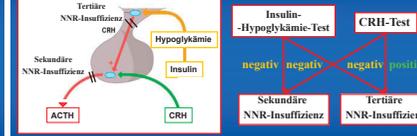
## Morbus Addison Labordiagnostisches Vorgehen



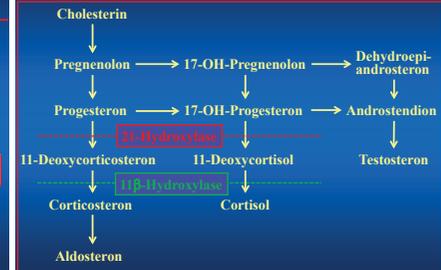
## ACTH-Stimulationstest



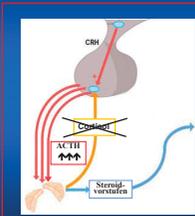
## Differenzierung Sekundäre vs tertiäre NNR-Insuffizienz



## Biosynthese von Steroiden



## Adrenogenitales Syndrom (AGS) Pathogenese



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

## 21-Hydroxylase-Mangel vs. 11β-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	↑	↑	↓
	17-OHP ↑↑↑	17-OHP N oder ↑	DOC, 11-DC
Klinische Symptome			
Abnorme Genitalien	♀	-	♀
Salzverlust	+	-	-
Bluthochdruck	N	N	↑
Natrium	↓	N	↑
Kalium	↑	N	↓

## Klassisches AGS

### Symptome

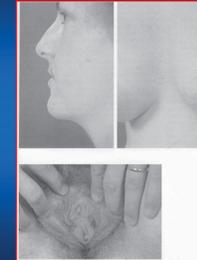
- Pseudopubertas precox
- Pseudo-POS
- Wachstumstörungen
- Anomale Genitalien
- Salzverlust:
  - Hyponatriemie
  - Hyperkaliemie (bis 10 mEq/L)
  - Hyperreninämie
  - Gedeichstörungen
  - Erbrechen
  - Gewichtsverlust



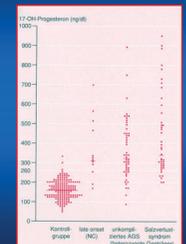
## Nicht-Klassische („late-onset“) AGS

### Symptome

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



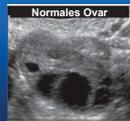
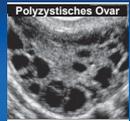
## 17-OH-Progesteron in der Diagnostik von AGS



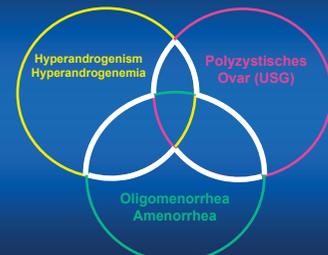
## Polyzystisches Ovarsyndrom (POS) (Stein-Leventhal Syndrom)

### Symptome

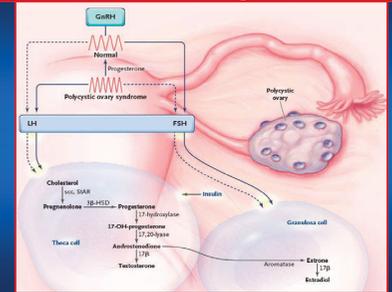
- Hirsutismus
- Acne, Seborrhö
- androgenetische Alopezie
- Oligo/Amenorrhoe
- Infertilität
- 17-OHP normal oder leicht erhöht



## Polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS) Diagnostische Kriterien



## PCOS - Pathogenese



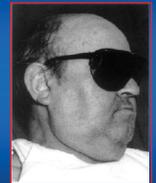
## Hyperandrogenämie Differentialdiagnose

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

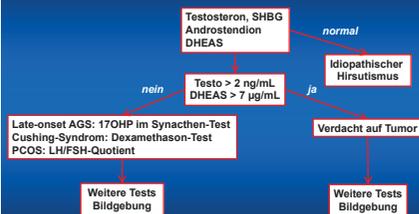
## Androgen-produzierendes Nebennieren-Karzinom

### Symptome

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



## Diagnostik beim Hirsutismus



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!