

# Labordiagnostik von Krankheiten der Hypophyse

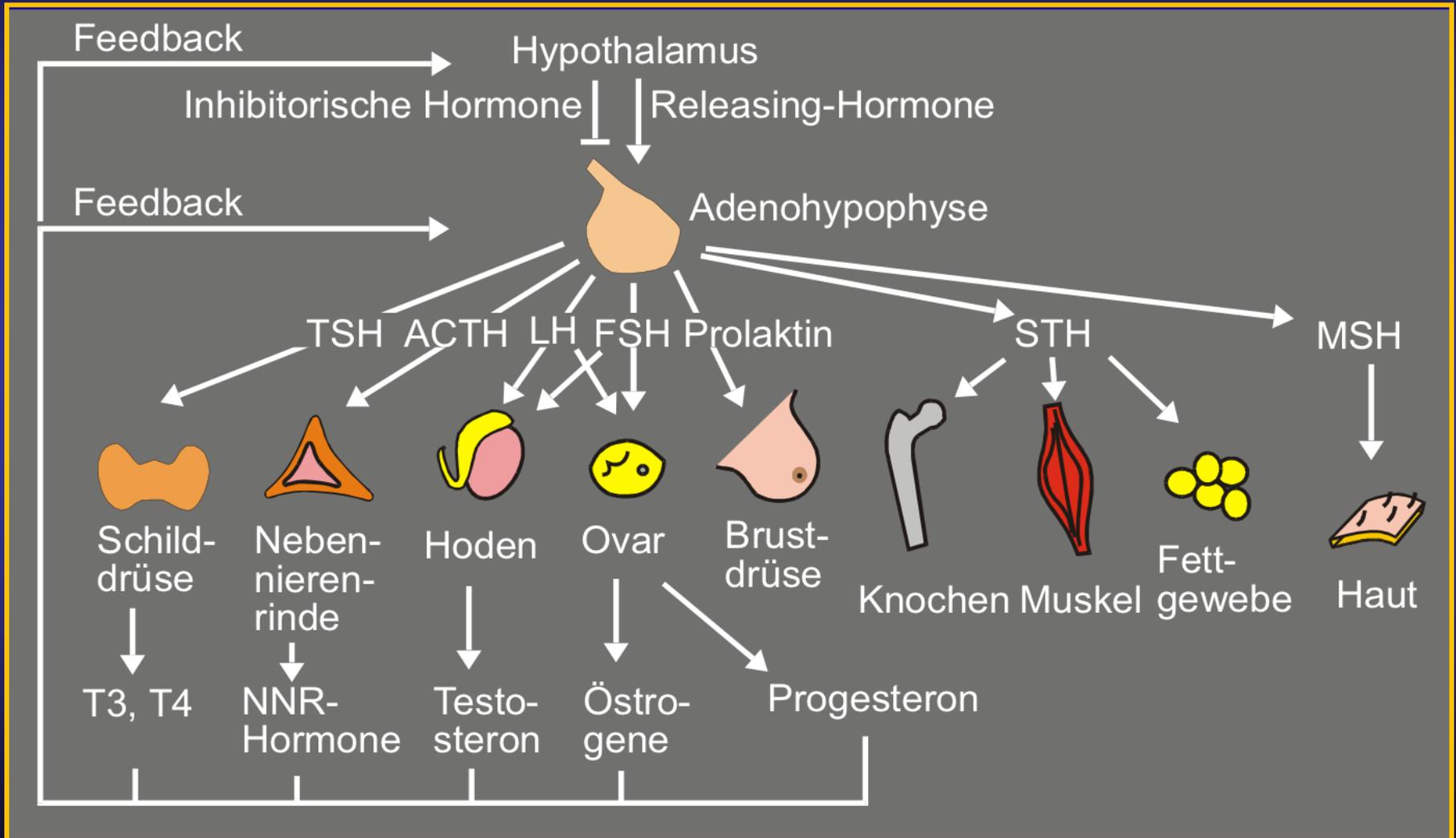


**Prof. Dr. med. Jerzy-Roch Nofer M.B.A.**

*Zentrale Einrichtung UKM Labor*

*Universitätsklinikum Münster*

# Regulation der Funktion von Hypophyse



# Störungen der Funktion von Hypophyse

## ● Hypophysenadenom

- ➔ laktotrop
- ➔ somatotrop
- ➔ corticotrop
- ➔ thyreotrop
- ➔ gonadotrop

Hormonexzess  
±  
partielle HVL-Insuffizienz

- ➔ hormoninaktiv

HVL-Insuffizienz

## ● Kraniopharyngeom

## ● Emotionale Deprivation

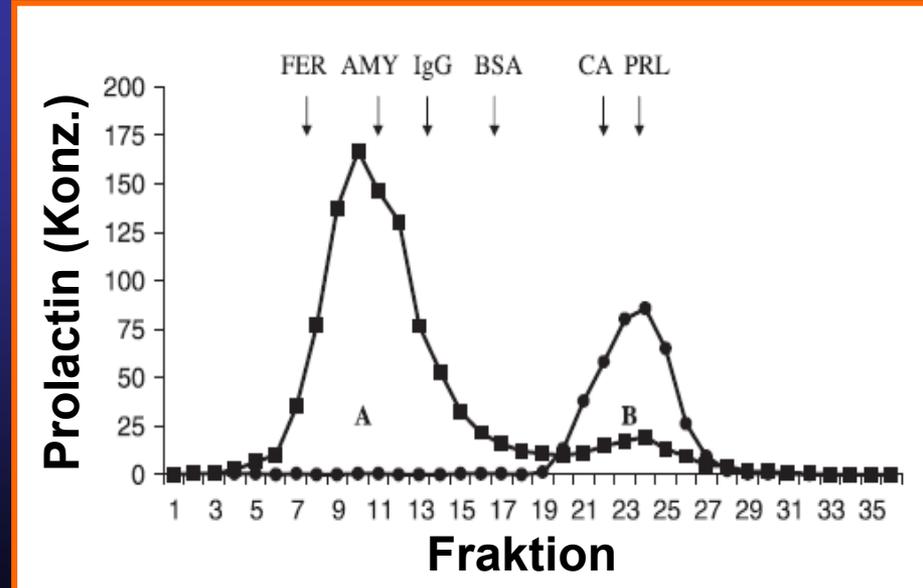
## ● Medikamente

## ● Kachexie

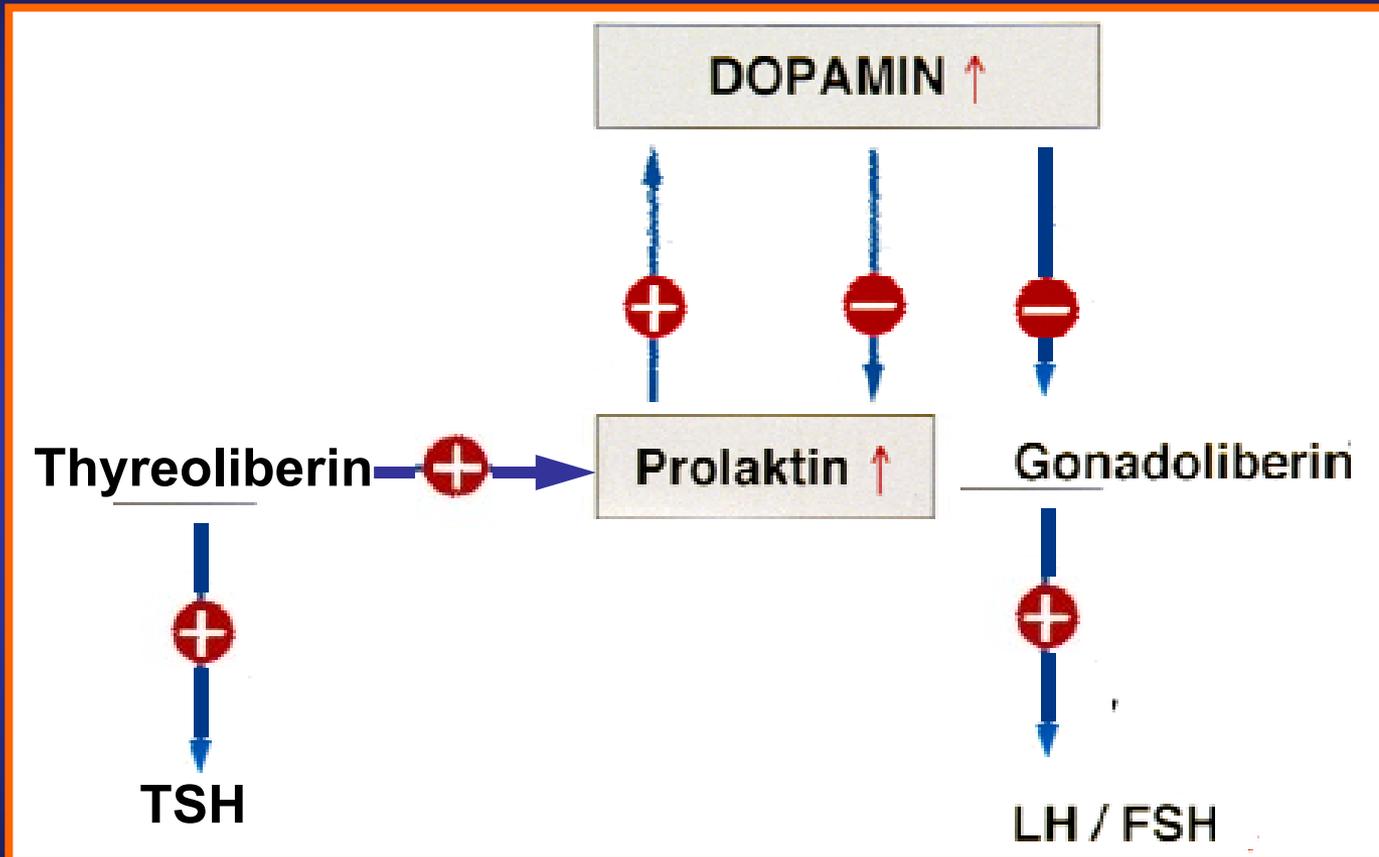
Inadäquate  
Hormonsekretion

# Prolaktin - Allgemeines

- **Struktur:** Polypeptid
- **Hauptbildungsort:** laktotrophe Zellen der Adenohypophyse (Hypophyse-Vorderlappen)
- **Funktion:** Entwicklung und Differenzierung der Milchdrüse  
Galaktopoese
- **Isoformen:** Monomer  
Dimer  
Oligomer  
Komplexe mit IgG



# Prolaktin - Regelkreis



Prolaktin ist das einzige Hypophysenhormon, dessen Sekretion in erster Linie inhibitorisch kontrolliert wird

# ***Hyperprolaktinämie - Etiologie***

**Prolaktinom**

**Nicht-PRL produzierender Hypophysentumor  
oder andere Affektion des PIF-Transports**

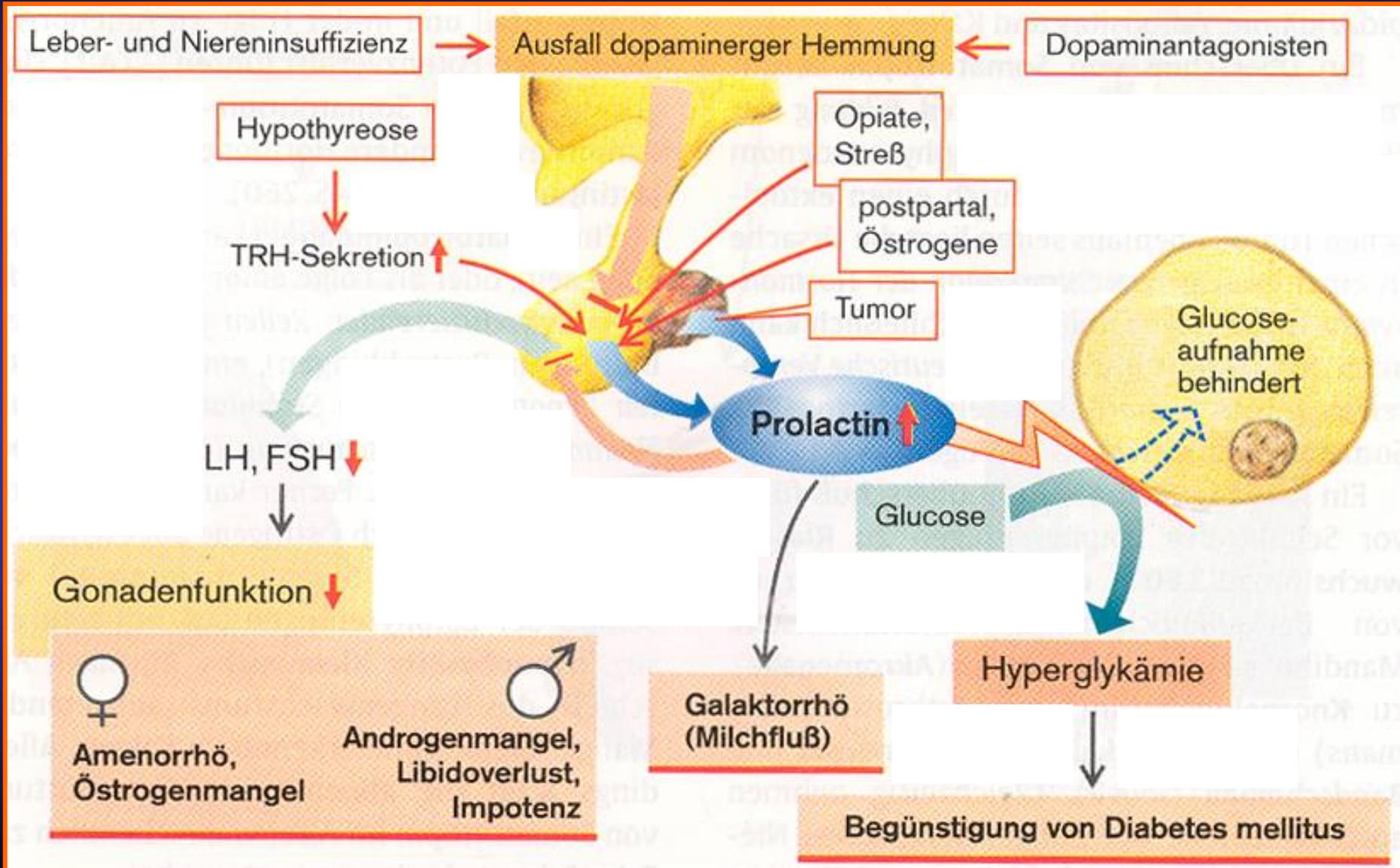
**Funktionelle Hyperprolaktinämie**

- ❖ **Schwangerschaft**
- ❖ **„Stress“**
- ❖ **Medikamente**
- ❖ **Hypothyreose**
- ❖ **Brustwandläsionen**
- ❖ **Chronische Niereninsuffizienz**
- ❖ **Leberinsuffizienz**

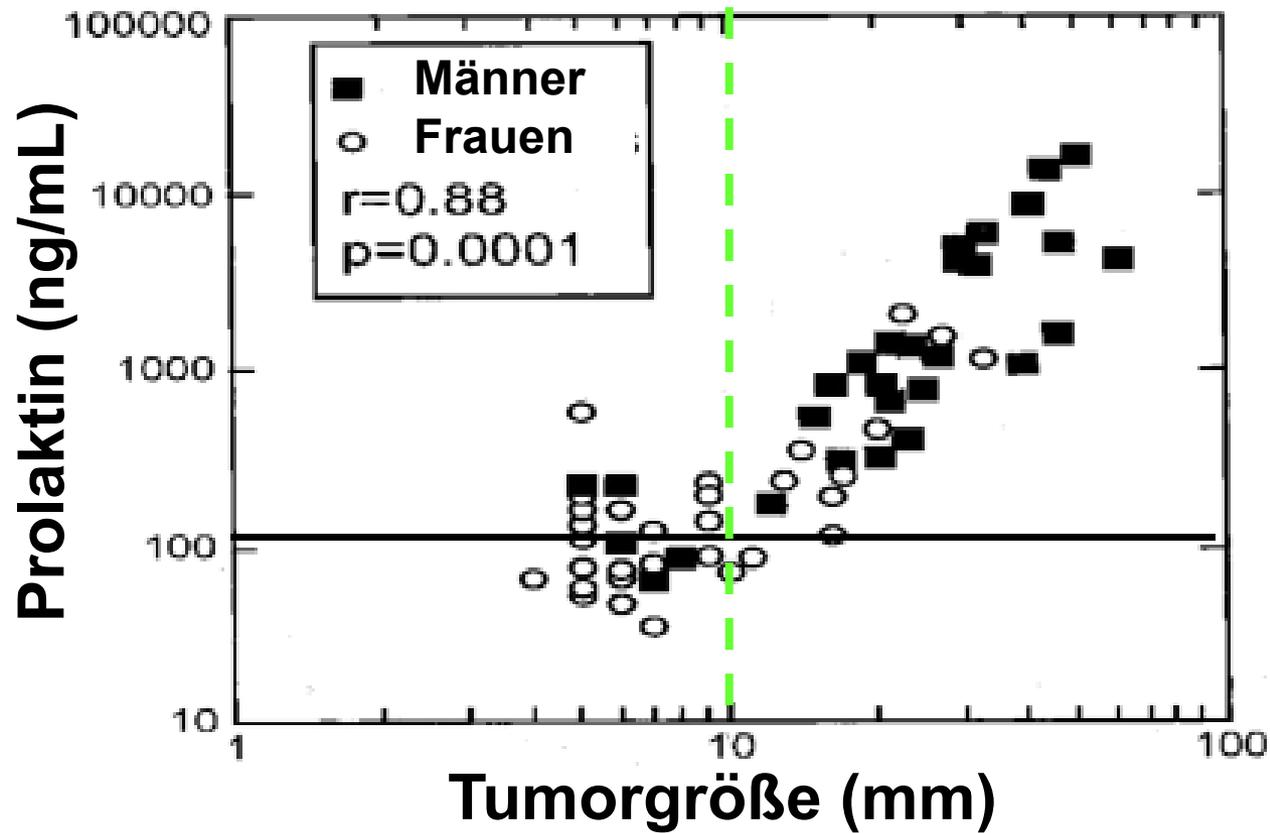
# Einfluß von Medikamenten auf Prolaktinsekretion

Stimulierende Wirkung		Hemmende Wirkung	
Psychopharmaka	Phenothiazinderivate Imipramin	Psychopharmaka	MAO-Hemmer
Narkotika	Haloperidol	Uterotonika	Methylergometrin
Antihypertonika	Reserpin Methyldopa	Migränemittel	Ergotamin
Magen-Darm-Mittel	Metoclopramid	Antihypotonika	Dihydroergotamin
Hormone	Estrogene	Antihypertonika	Clonidin
		Hypnotika	Pentobarbital

# Hyperprolaktinämie - Pathogenese



# Labordiagnostik des Prolaktinoms



# ***Hyperprolaktinämie - Diagnose***

- **Prolaktinkonzentrationen im Plasma, die 150 – 200 ng/mL überschreiten weisen auf Prolaktinom als Ursache der Hyperprolaktinämie hin.**
- **Prolaktinkonzentrationen im Plasma, die zwischen 25 und 150 ng/mL liegen, können auch funktionelle Ursachen haben.**
- **Latente Formen der Hyperprolaktinämie, die man im Basalwert allein nicht erfassen kann, die jedoch durchaus negative Auswirkungen auf die Follikelreifung haben, diagnostiziert man mit Hilfe eines Stimulationstests (TRH-Test oder Metoclopramid-Test).**
- **Bei der manifesten Hyperprolaktinämie kann eine eingeschränkte Stimulationsreaktion (< 2x des Basalwertes) den Verdacht auf ein Prolaktinom verstärken.**

# *Ursachen der Akromegalie*

## Übermäßige Synthese von GH

- Hypophyse
  - Adenom
  - Karzinom
- Ektope Tumore mit hypophysärem Ursprung
- andere Tumore
  - Pankreas
  - Lunge
  - Ovar

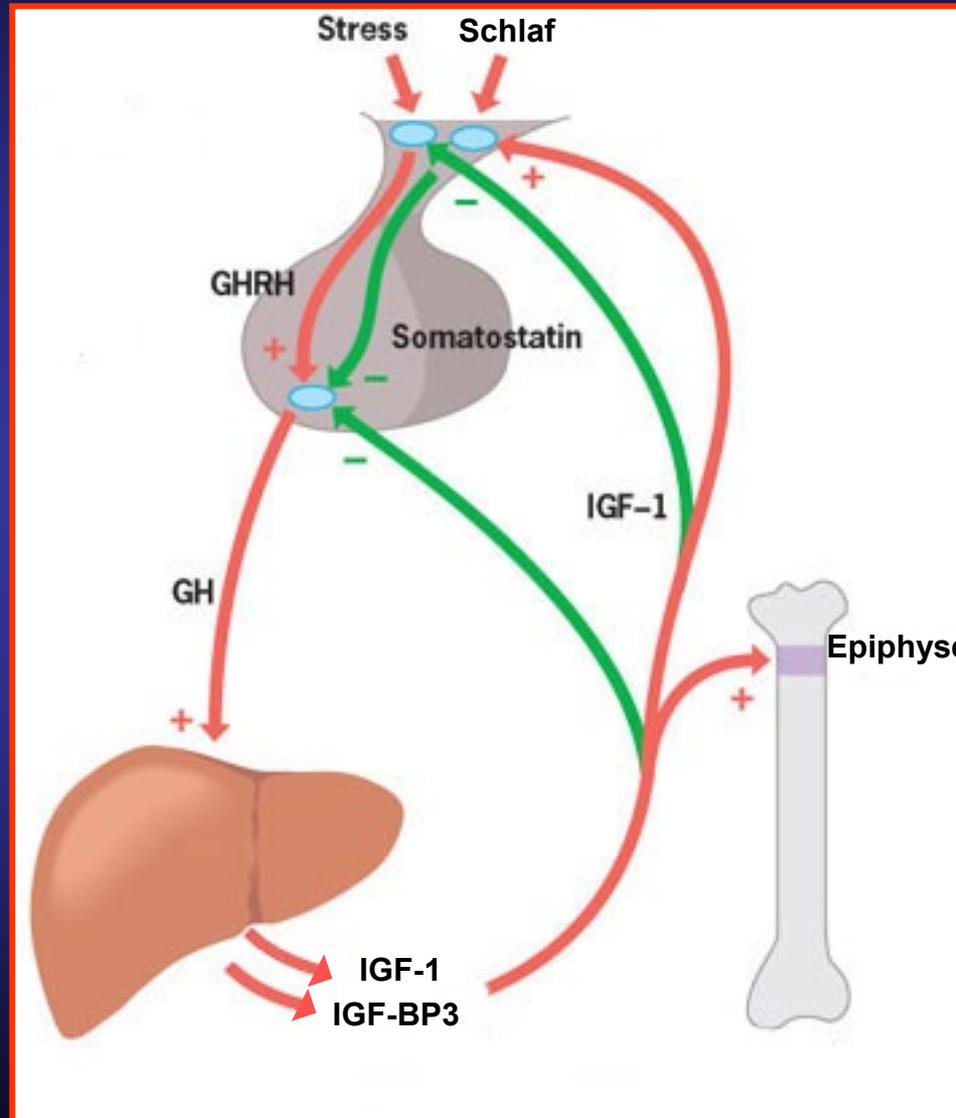
## Übermäßige Synthese von GHRH

- Zentral
  - Hypothalamisches Hamartom
- Peripheral
  - Karzinoid (Pankreas, Lunge)
  - Phäochromozytom

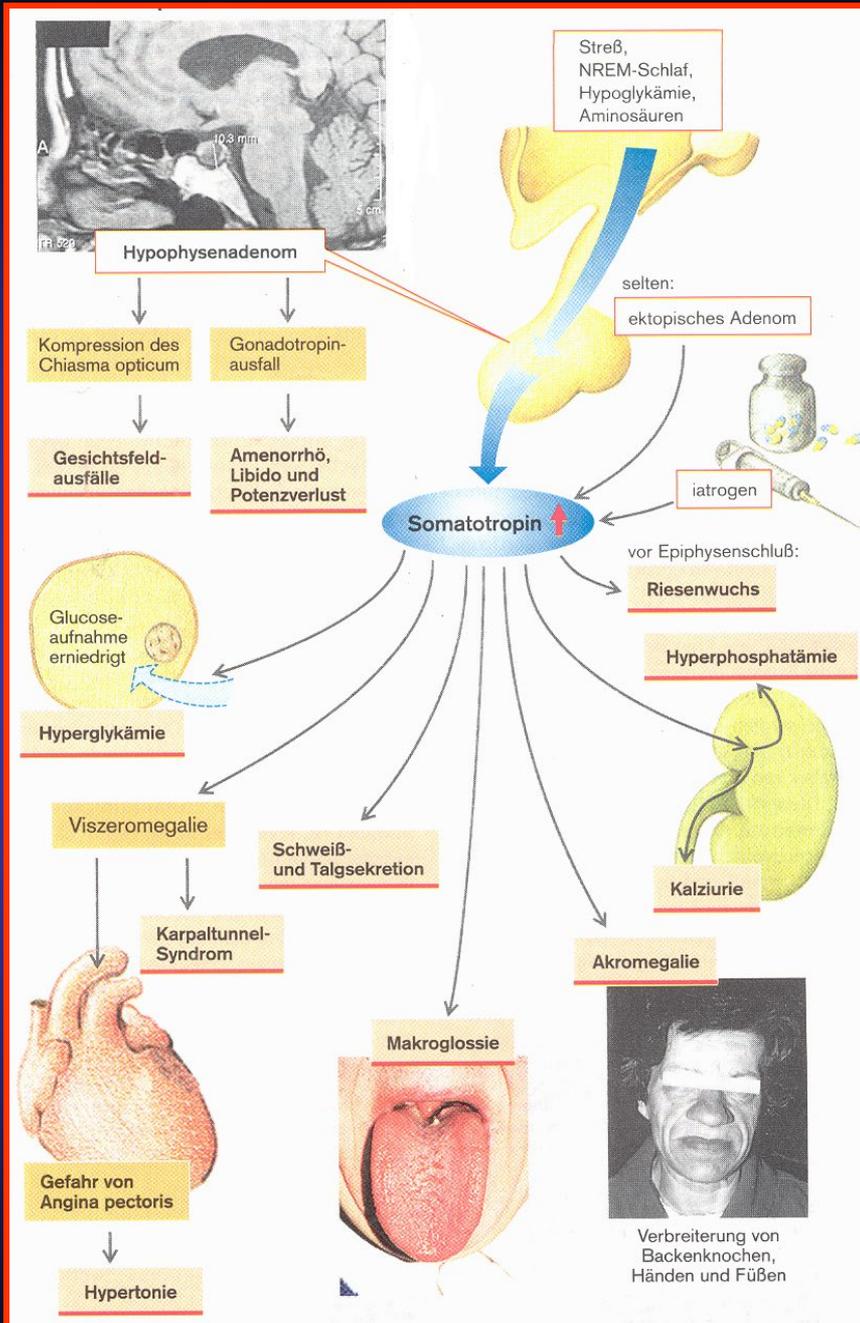
## Andere

- Mc-Cune-Albright Syndrome
- Multiple Endokrine Neoplasie

# Regulation des Wachstumshormons



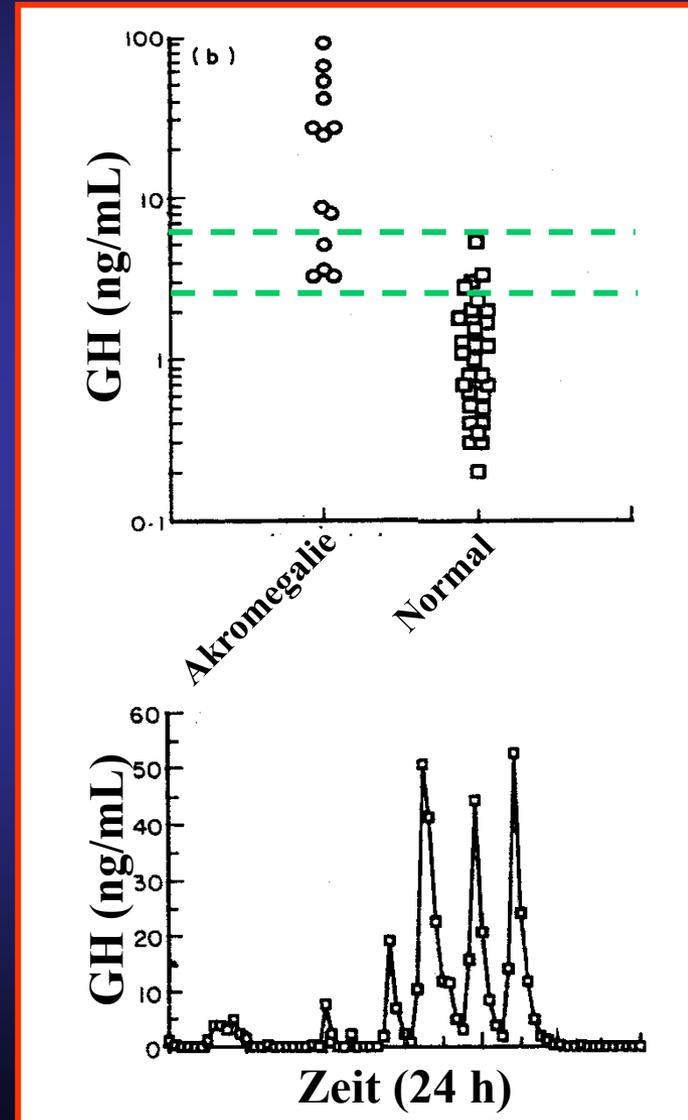
# Akromegalie Pathogenese



# Wachstumshormon in der Diagnose von Akromegalie

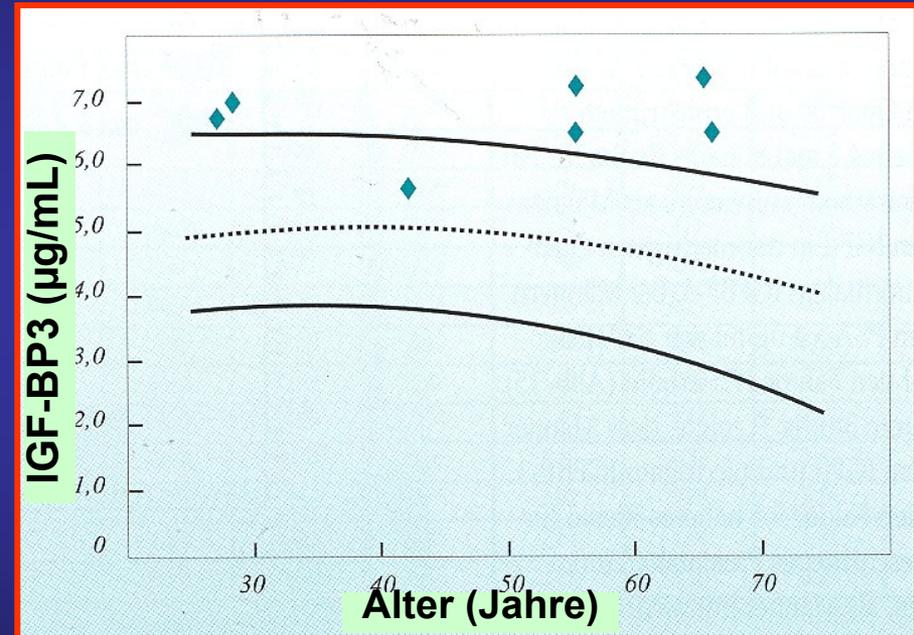
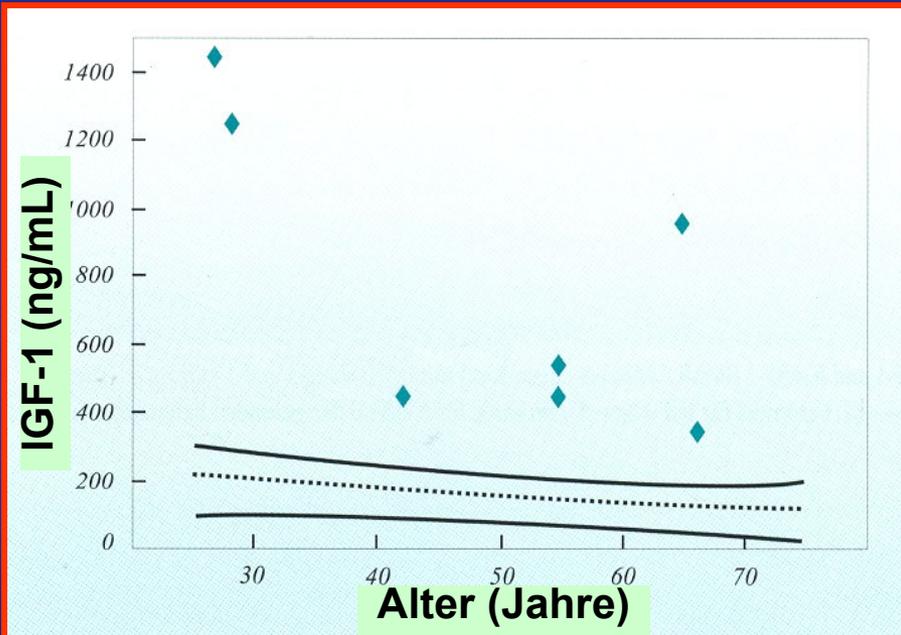
## Kriterien

- $> 50 \text{ ng/mL}$  → Akromegalie
- $< 2 \text{ ng/mL}$  → keine Akromegalie
- $2 - 50 \text{ ng/mL}$  → graue Zone

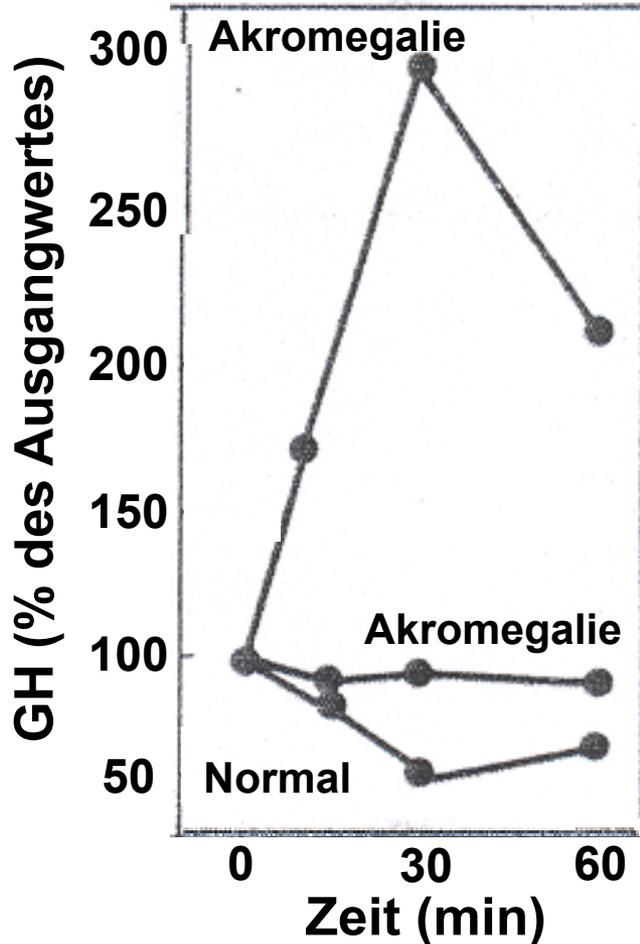


# Diagnose von Akromegalie

## Die Rolle von IGF-1 und IGF-BP3



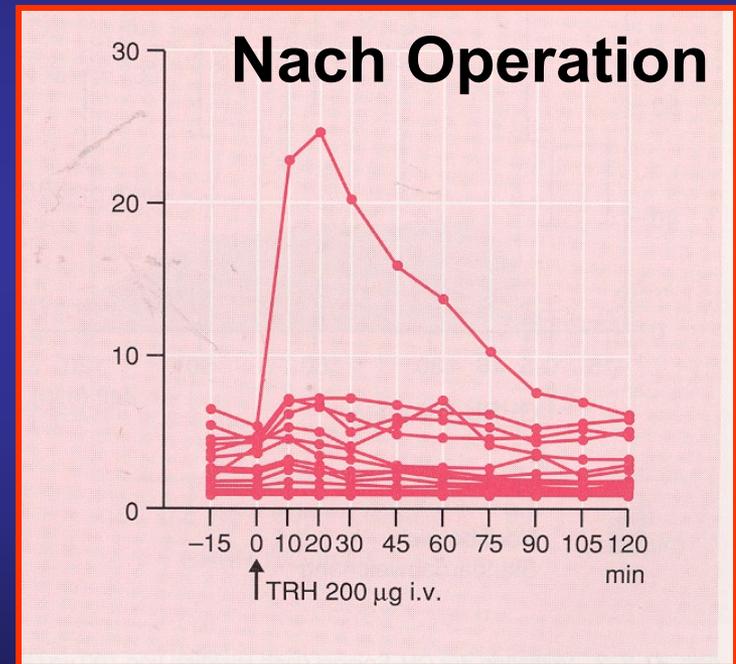
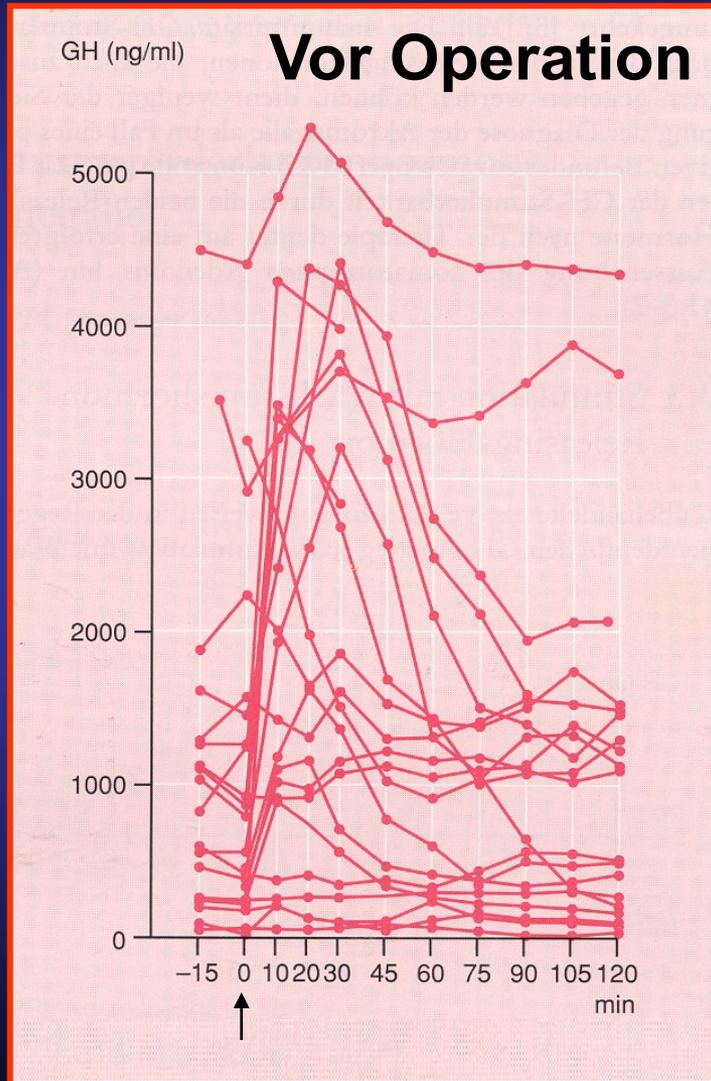
# Wachstumshormon in OGTT



## Abnormes GH in OGTT

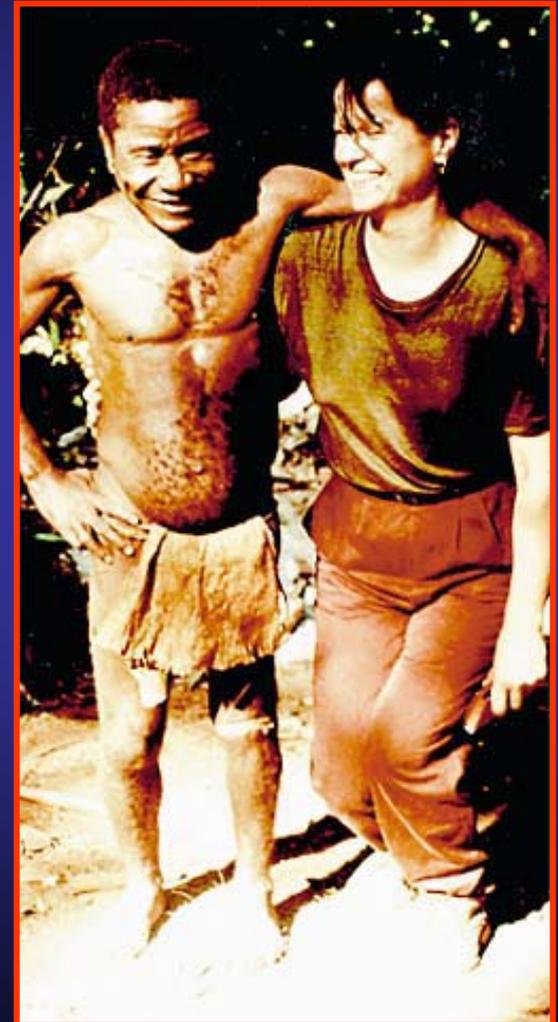
- Akromegalie
- Pubertät
- Laron-Zwergwuchs
- Diabetes mellitus
- Chronische Hepatitis
- Niereninsuffizienz
- Mangelernährung

# Wachstumshormon in TRH-Test

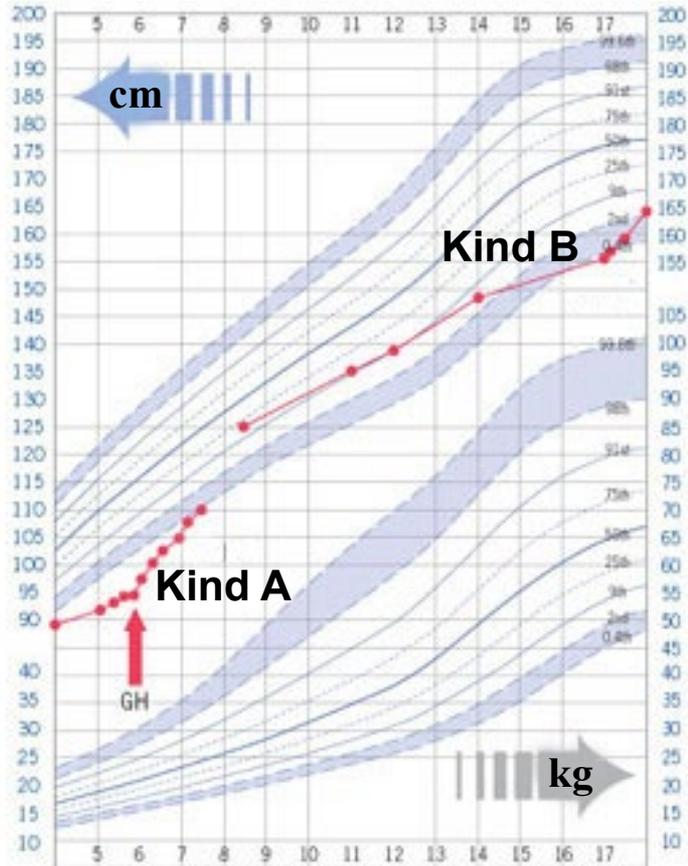


# *Minderwuchs - Ursachen*

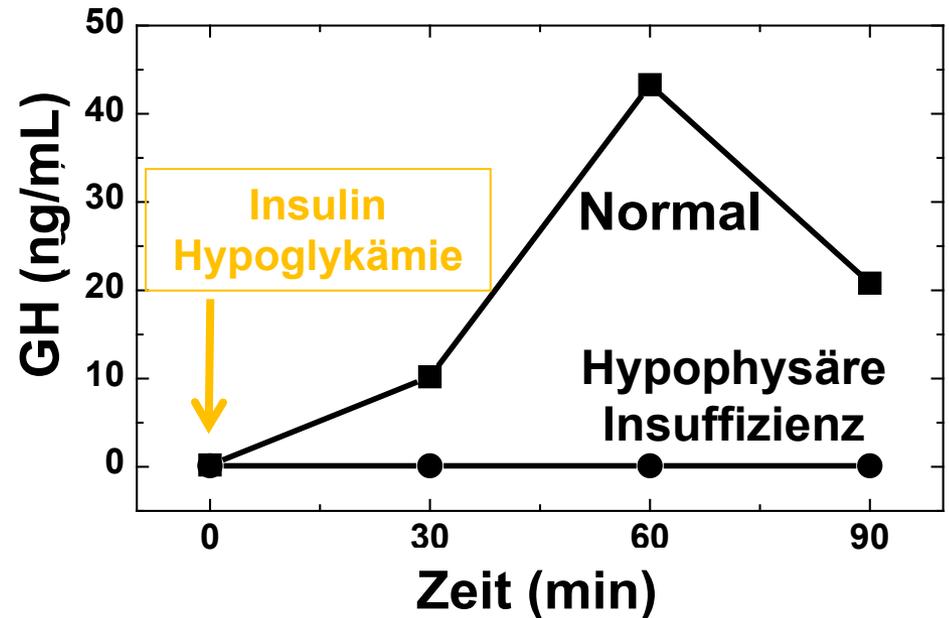
<b>Ort der Störung</b>	<b>Ursache</b>
<b>Hypothalamus</b>	<b>Idiopatischer Mangel</b> <b>Tumore</b>
<b>Hypophyse</b>	<b>Dysplasie</b> <b>Trauma (z.B. OP, RT)</b> <b>Hypophysentumor</b> <b>Abnormes GH (Kovarsky-Syndrom)</b>
<b>IGF-1 Produktion</b>	<b>Laron-Zwergwuchs</b> <b>Pygmäen</b>
<b>Knorpel</b>	<b>Glukokortikoid- induziertes GH-Mangel</b> <b>IGF-1 Resistenz</b>



# Minderwuchs - Diagnose



Standards

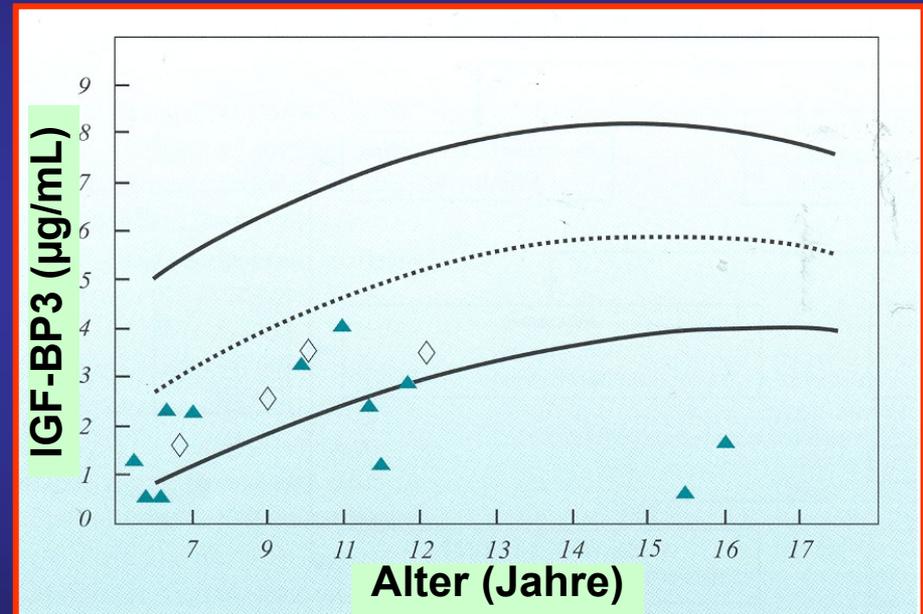
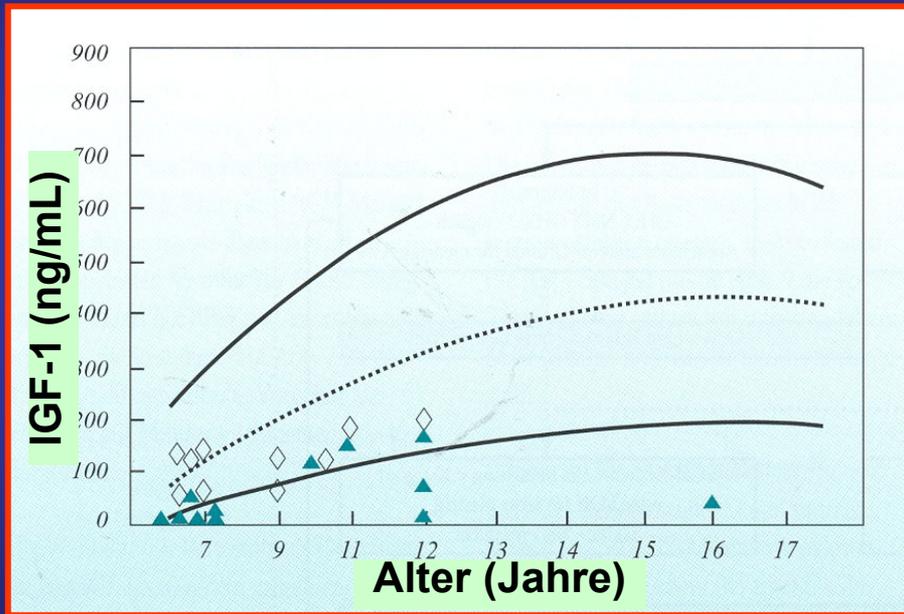


## Andere Tests

- L-DOPA/Propranolol
- Clonidin
- Glucagon/Propranolol
- Arginin-Cl
- Insulin

# Minderwuchsdiagnose

## Die Rolle von IGF-1 und IGF-BP3

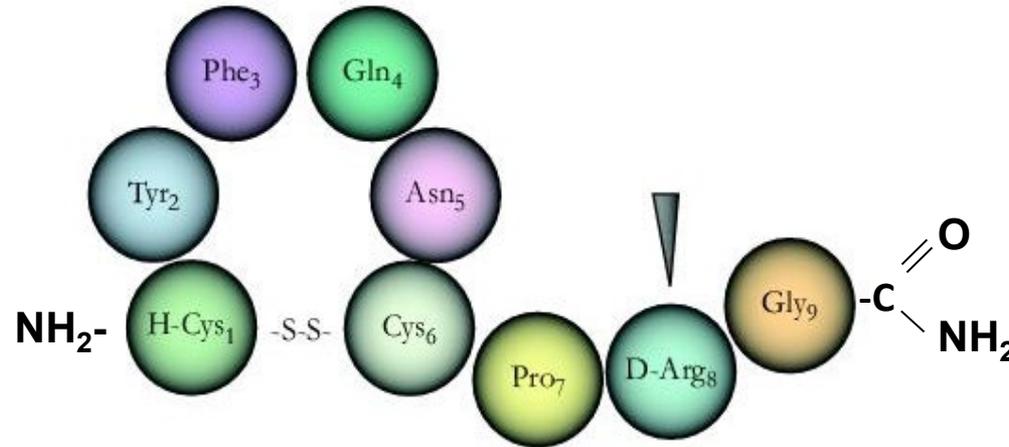


# *Minderwuchsdiagnose*

## *Testinterpretation*

Untersuchung	GH-Mangel	GH-neuro- sekretorische Dysfunktion	Kovarsky	Laron	Idiopatischer Minderwuchs
<b>GH</b>	<b>&lt; 3</b>	<b>&lt; 3</b>	<b>&gt; 3</b>	<b>&gt; 3</b>	<b>&gt; 3</b>
<b>GH- Stimulationstest</b>	<b>&lt; 10</b>	<b>&gt; 10</b>	<b>&gt; 10</b>	<b>&gt; 10</b>	<b>&gt; 10</b>
<b>IGF-1</b>	<b>niedrig</b>	<b>niedrig</b>	<b>niedrig</b>	<b>niedrig</b>	<b>normal</b>
<b>IGFBP-3</b>	<b>niedrig</b>	<b>niedrig</b>	<b>niedrig</b>	<b>niedrig</b>	<b>normal</b>

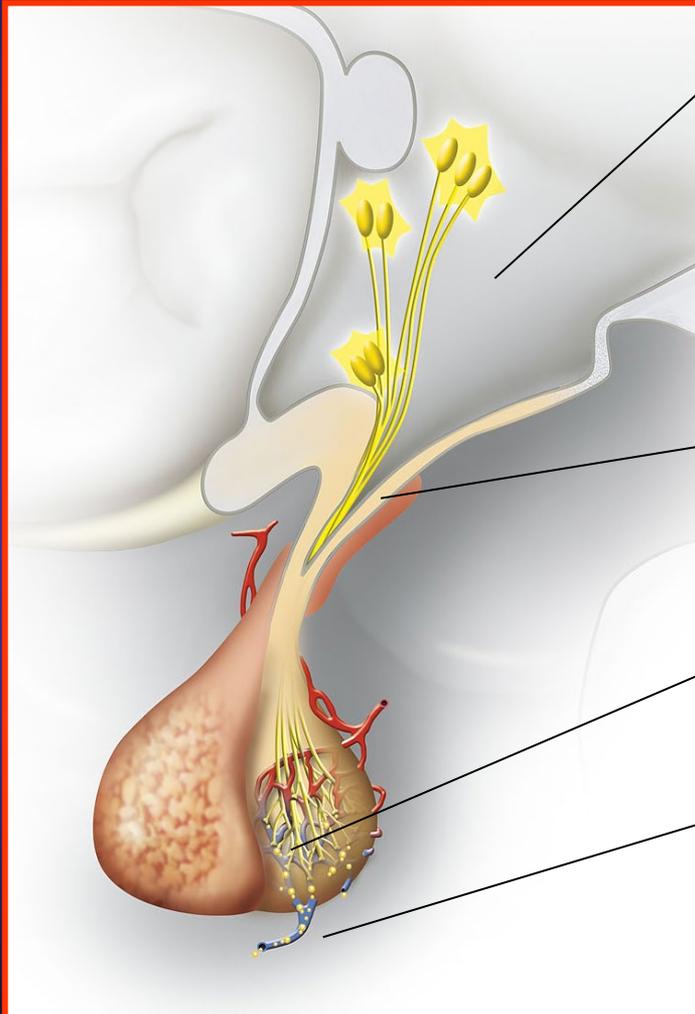
# Struktur von Vasopressin



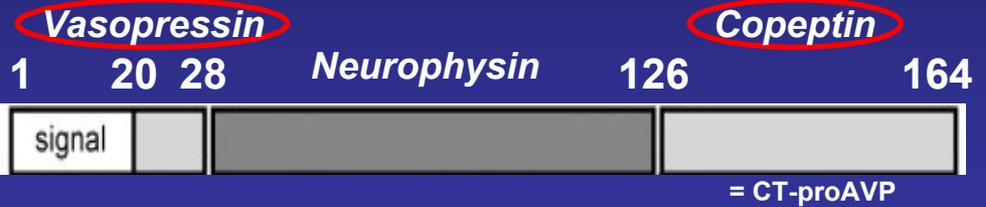
## Arginin-Vasopressin (AVP)

- **Synonym: Vasopressin oder antidiuretisches Hormon (ADH)**
- **Peptidhormon**
- **9 Aminosäuren**
- **Disulfidbrücke zwischen zwei Cystein- Aminosäuren**
- **C-terminale Amidierung**

# Synthese von Vasopressin



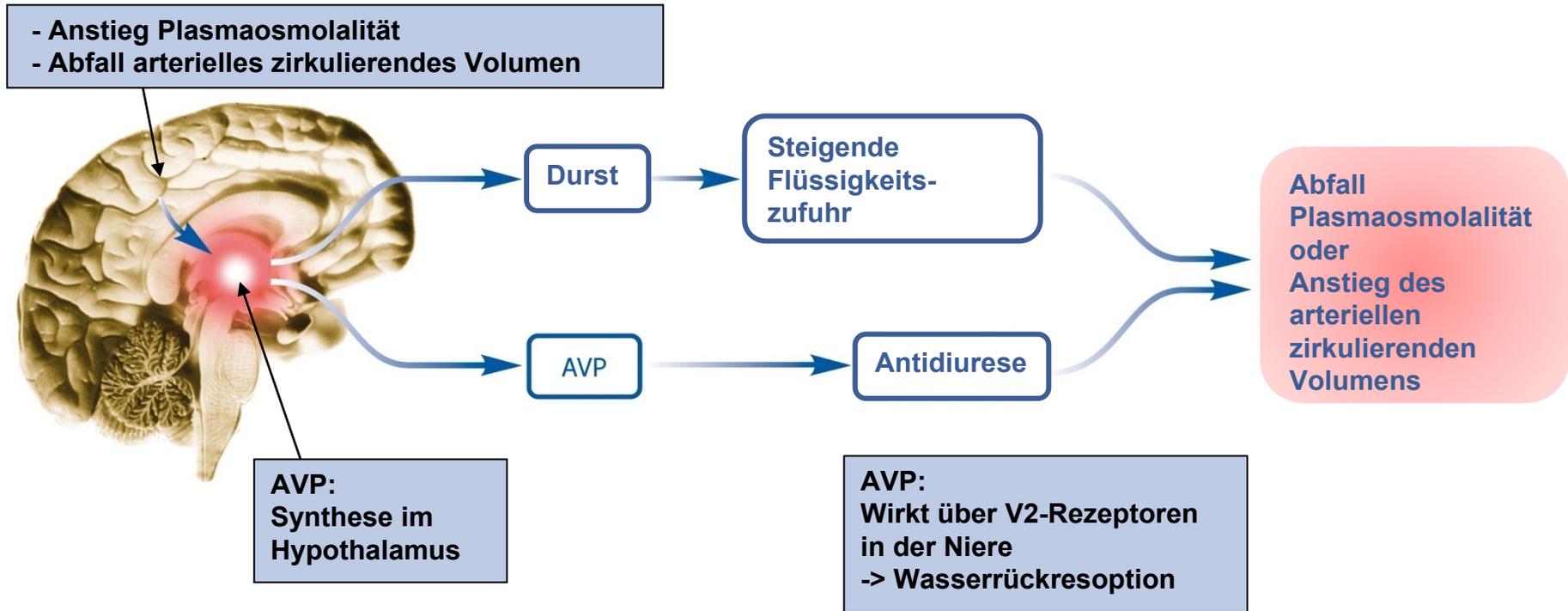
- Synthese als Prekursorhormon (Pre-Pro-Vasopressin) im Hypothalamus



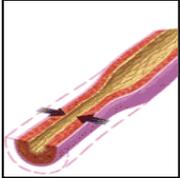
- Spaltung und Transport in Vesikeln entlang der Axone
- Lagerung in Vesikeln im Hypophysenhinterlappen
- Freisetzung in naheliegende Kapillaren bei entsprechender Stimulierung

# Vasopressin – Physiologische Rolle

## Hauptfunktion: Regulation des Wasserhaushaltes



# Vasopressin - Wirkung

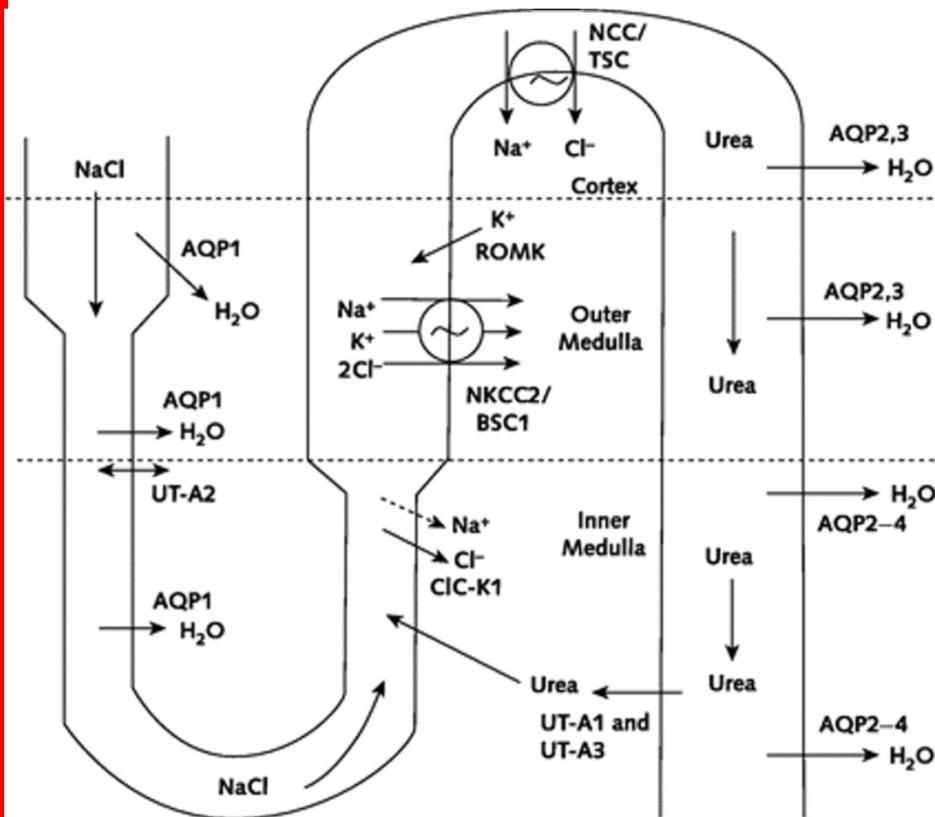
Rezeptor	Lokalisation	Wirkung	
V2	Niere	Wasser Rückresorption (Antidiurese)	
V1 <sub>a</sub> (V1)	Zellen der glatten Gefäßmuskulatur	starke Vasokonstriktion	
V1 <sub>b</sub> (V3)	Endokrine Zellen (z.B. Hypophyse)	Regulation der ACTH Ausschüttung unter Stress	

**AVP Wirkung ist abhängig von der Konzentration!**

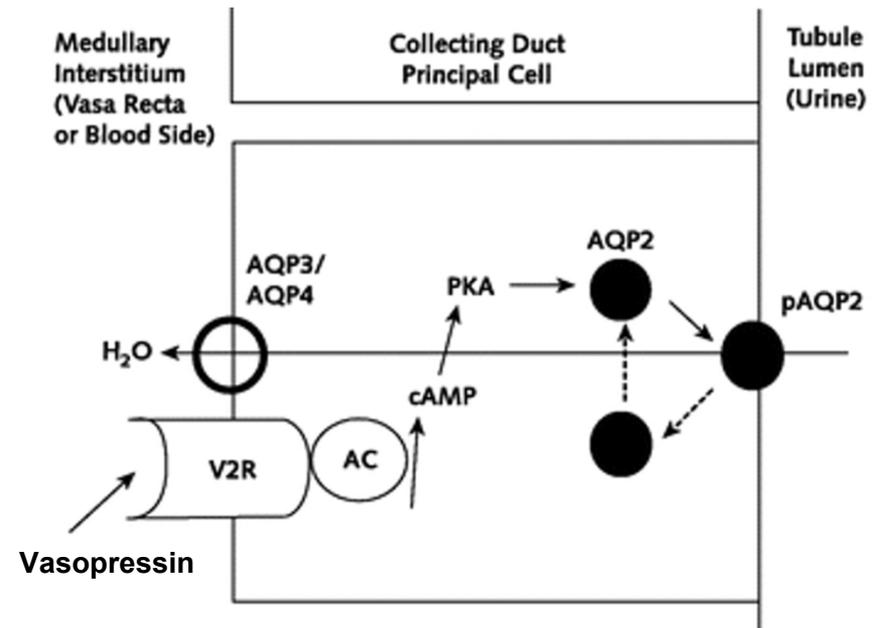
- **maximaler antidiuretischer Effekt: unter 15 pg/ml**
- **vasokonstriktorische Wirkung bei höheren Konzentrationen**
- **sehr kleiner Effekt auf den Blutdruck bei physiologischen Konzentrationen!**

# Vasopressin Molekularer Wirkungsmechanismus

## Harnkonzentrierung



## Vasopressin und Aquaporin-2



# Diabetes insipidus - Definition und Ätiologie

## Definition

Angeborene oder erworbene Krankheit, die durch eine vermehrte Urinausscheidung (Polyurie) und ein gesteigertes Durstgefühl mit vermehrtem Trinken (Polydipsie) charakterisiert ist.

## Ätiologie

### • Zentraler Diabetes insipidus

#### • Erworben

- Trauma (z.B. chirurgischer Angriff)
- Vaskulär (Hämorrhagie, Infarkt)
- Tumor (Kraniopharyngeom, Meningeom, Germinom, Metastasen)
- Infektiös (Meningitis, Encephalitis)
- Granulom (Sarkoidose, Histiozytose)
- Sonstige (Gifte, Drogen, Hydrocephalus)

#### • Angeboren

- AVP-Neurophysin Genmutationen
- Wolfram-Syndrom

### • Nephrogener Diabetes insipidus

#### • Erworben

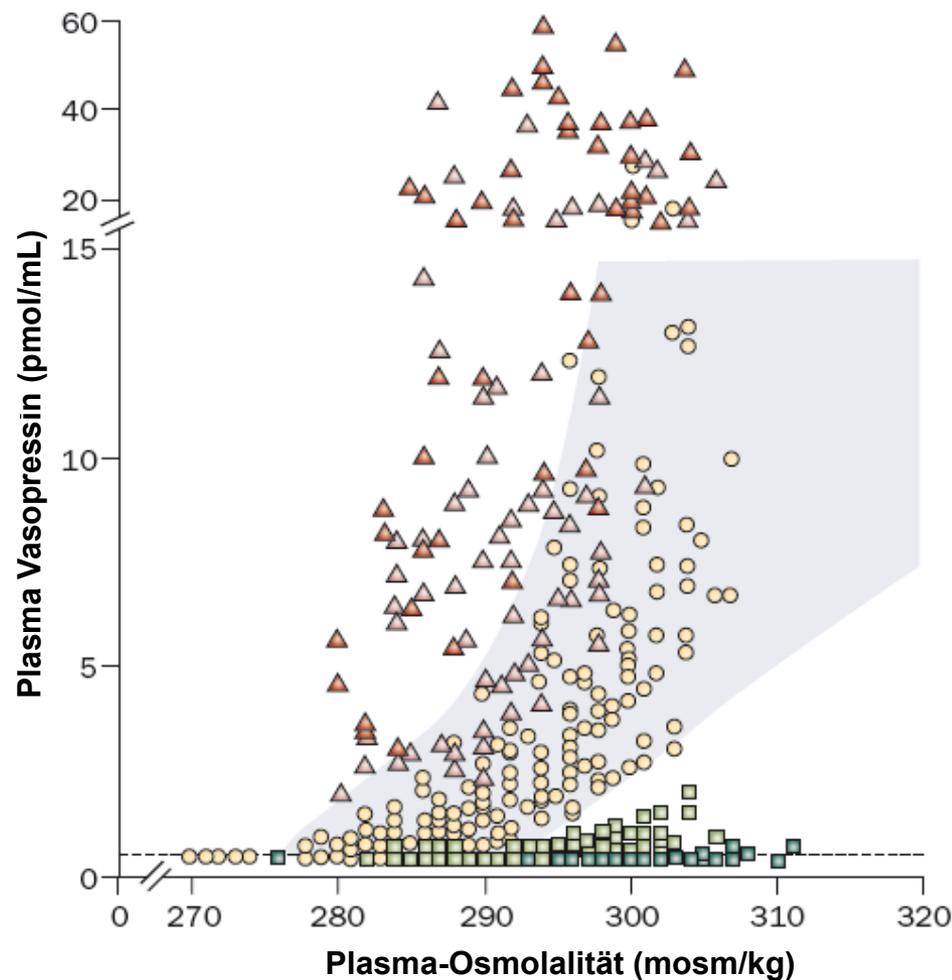
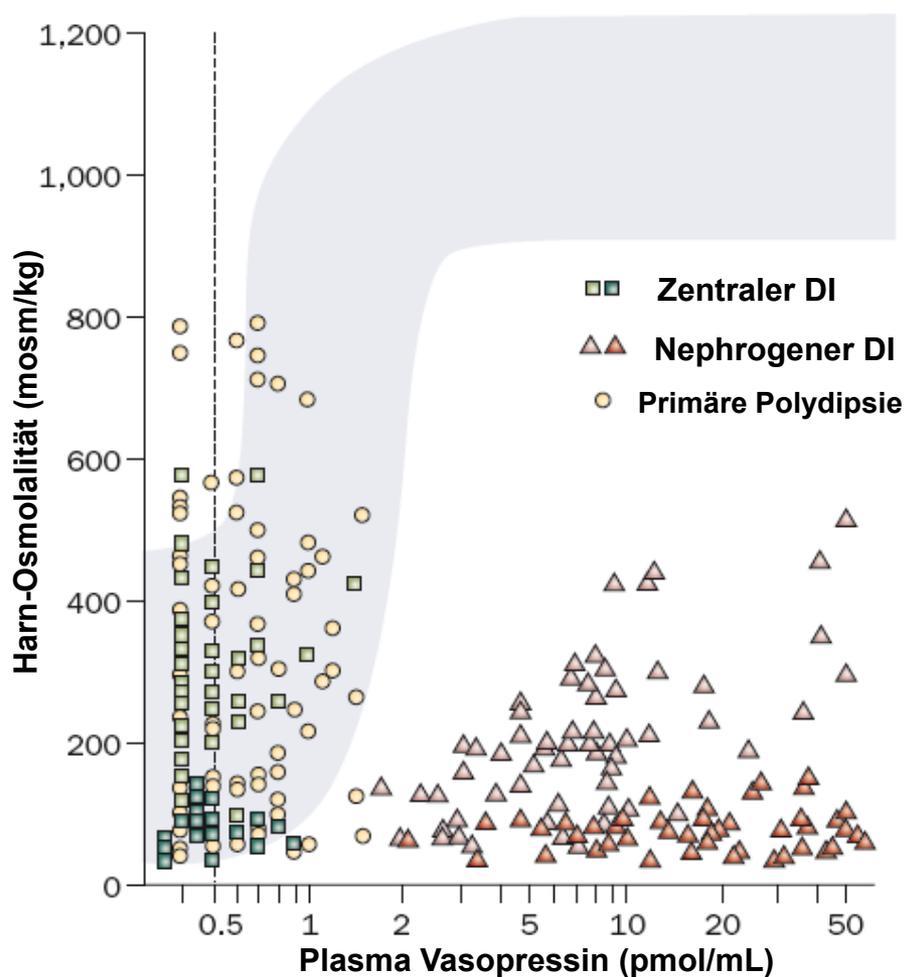
- Medikamente (Lithium, Cisplatin)
- Hyperkalzämie, Hypokaliämie
- Infiltrierende Läsionen (Amyloidose, Sarkoidose, Multiples Myelom, Sjögren-Syndrom)

#### • Angeboren

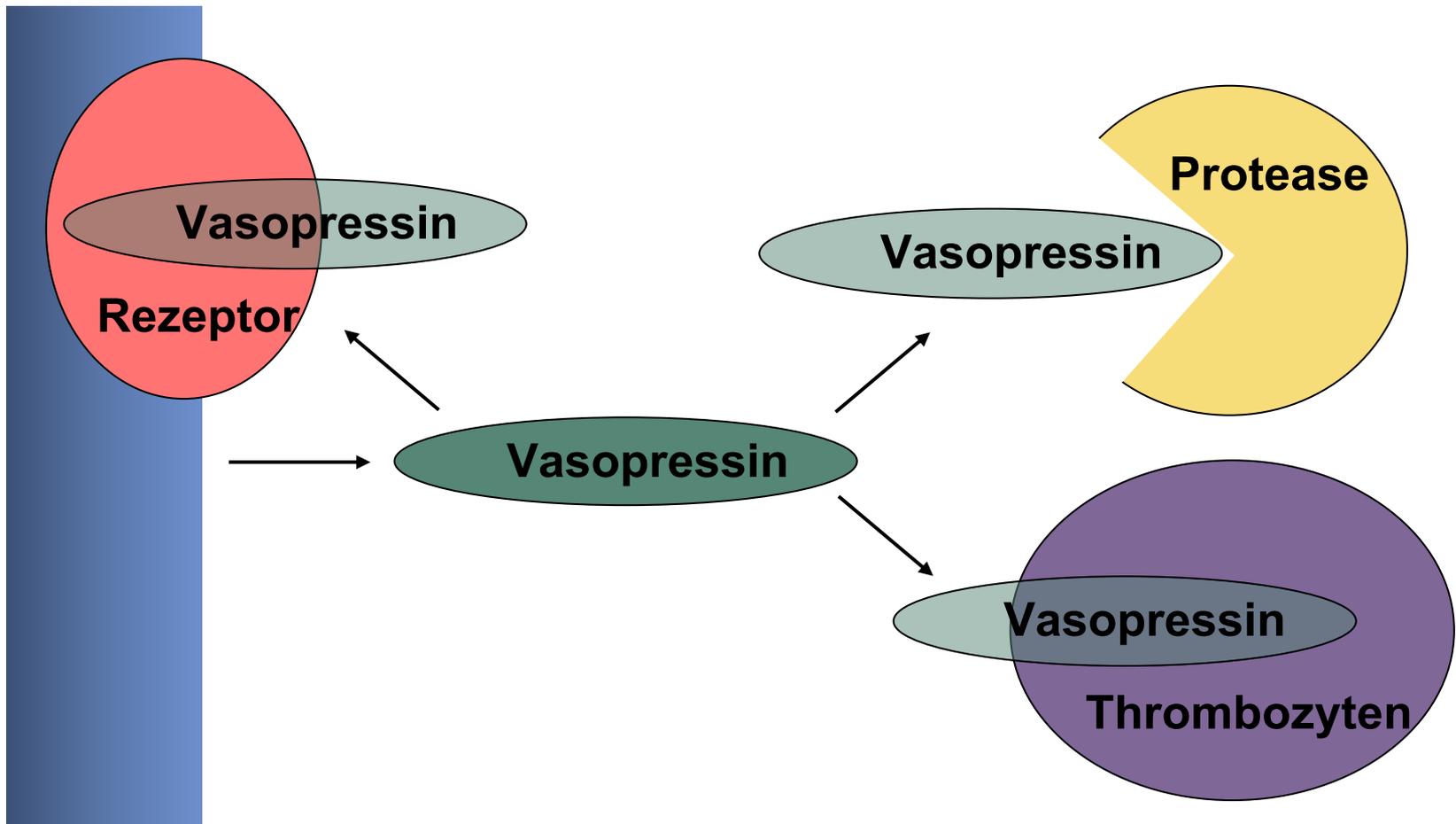
- V2-Rezeptor Genmutationen
- Aquaporin-2 Genmutationen

# Plasma AVP und Osmolalität

## Diabetes insipidus vs. Primäre Polydipsie



# Quantifizierung von Vasopressin



Weiteres Problem: sehr instabil ex vivo (auch gefroren)

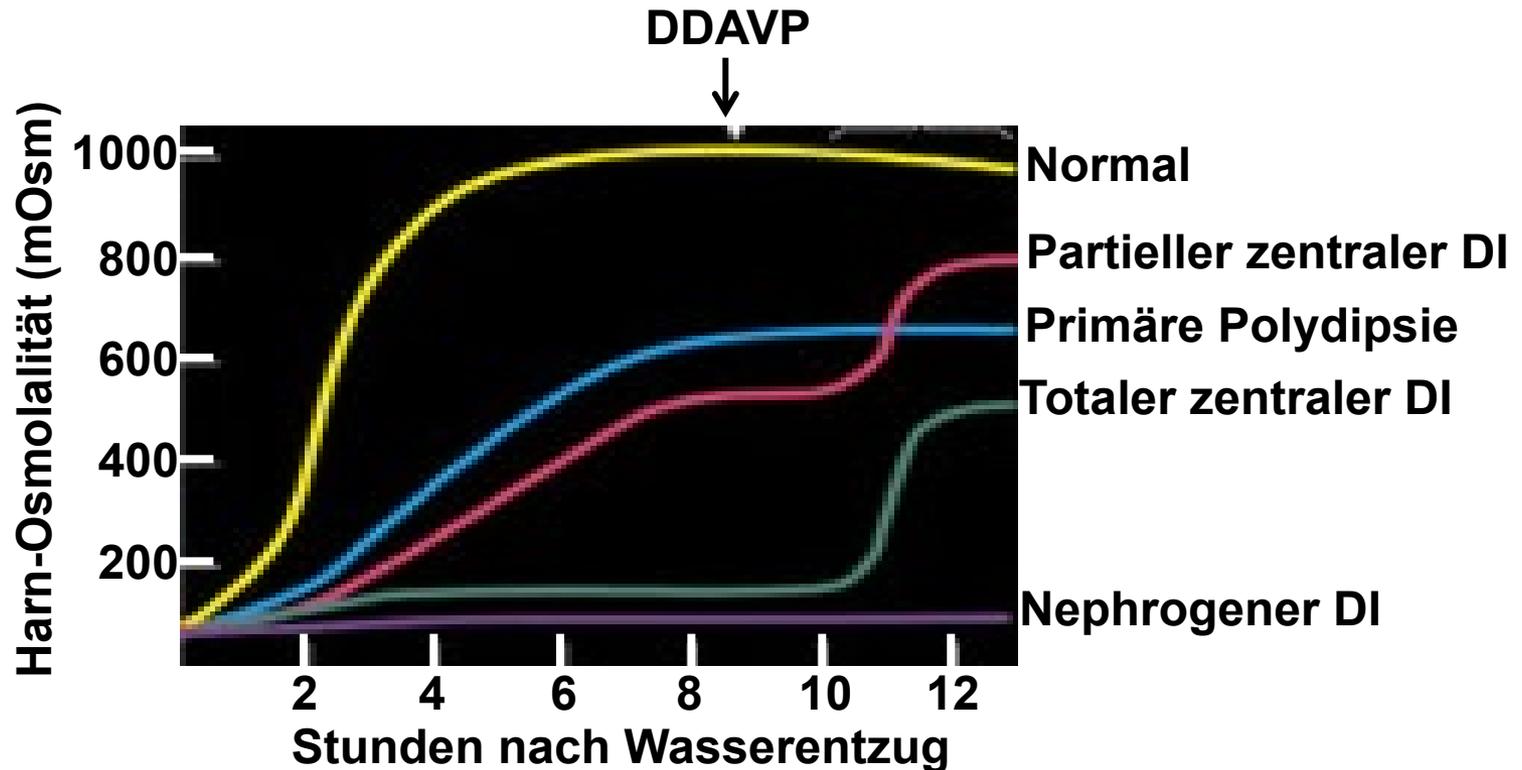
Nur spezialisierte Labore bieten AVP Messung an  
(Zeit bis zum Ergebnis mehrere Tage)  
Kein einziger FDA zugelassener AVP-Assay auf dem Markt  
**LIMITIERTE KLINISCHE ANWENDUNG**

# Differentialdiagnose vom Diabetes insipidus

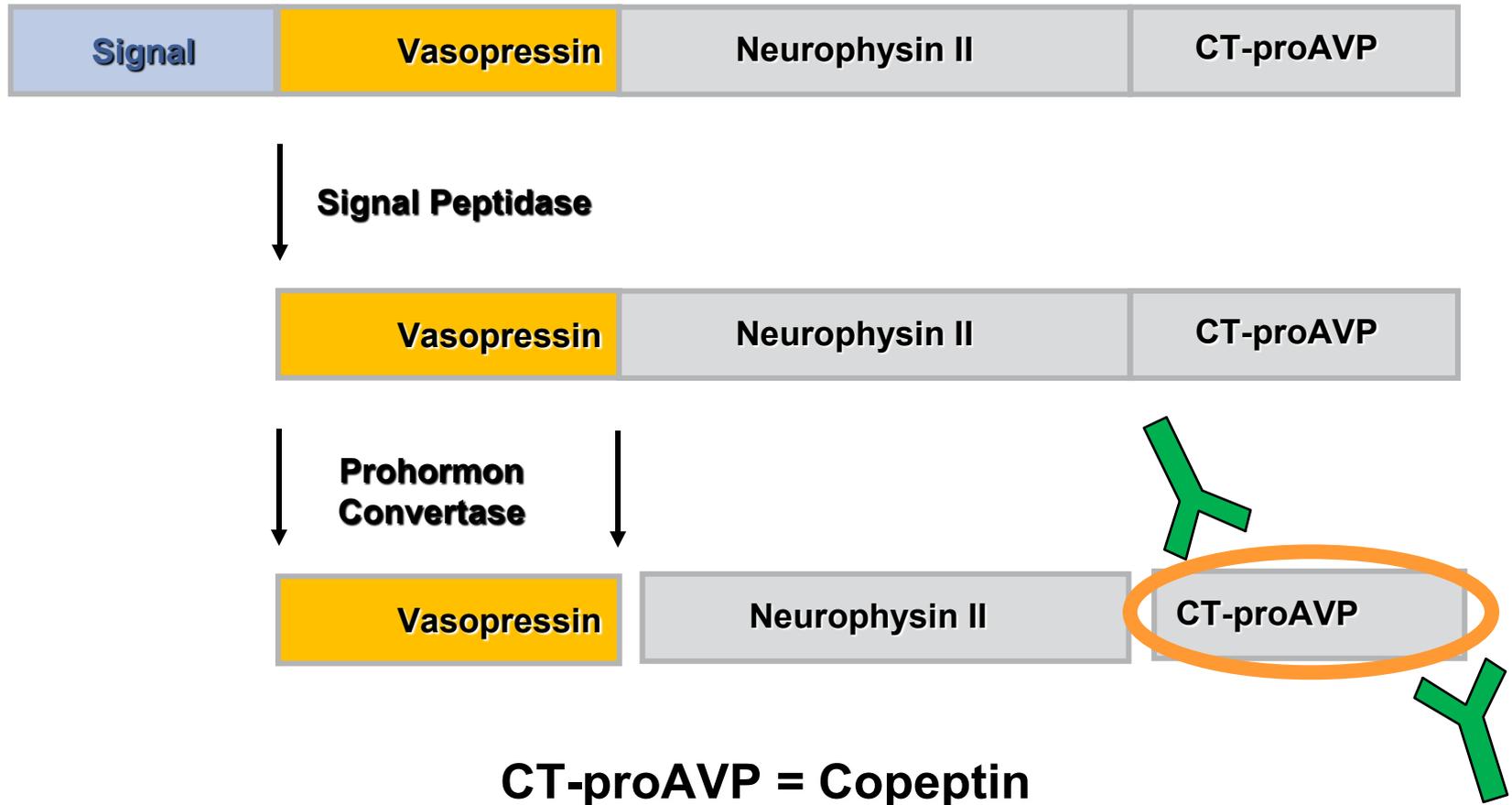
- **Klinische Herausforderung:** Differentialdiagnose von Patienten mit Polyurie-Polydipsie-Syndrom
- Wichtige klinische Frage, weil die **adäquate Therapie** von der Krankheitsursache abhängt (zentraler DI, nephrogener DI oder primäre Polydipsie).
- Die Inzidenz des DI ist 1 von 6.666 Personen pro Jahr. Das sind 40.000 DI Fälle pro Jahr in DACH, Spanien, Frankreich und Italien. Die primäre Polydipsie ist 5x häufiger.
- Die **direkte AVP Messung** spielt in der diagnostischen Praxis eine zweitrangige Rolle auf Grund der methodischen Limitierungen (Instabilität des Analyts und komplizierte unzuverlässige Assays)
- State-of-the art: **Durstversuch** und die indirekte Messung der AVP Ausschüttung mittels Überprüfung von Urin-Osmolalität und – volumen während des Durstversuchs (Fähigkeit zur Urinkonzentrierung)

# Der Durstversuch

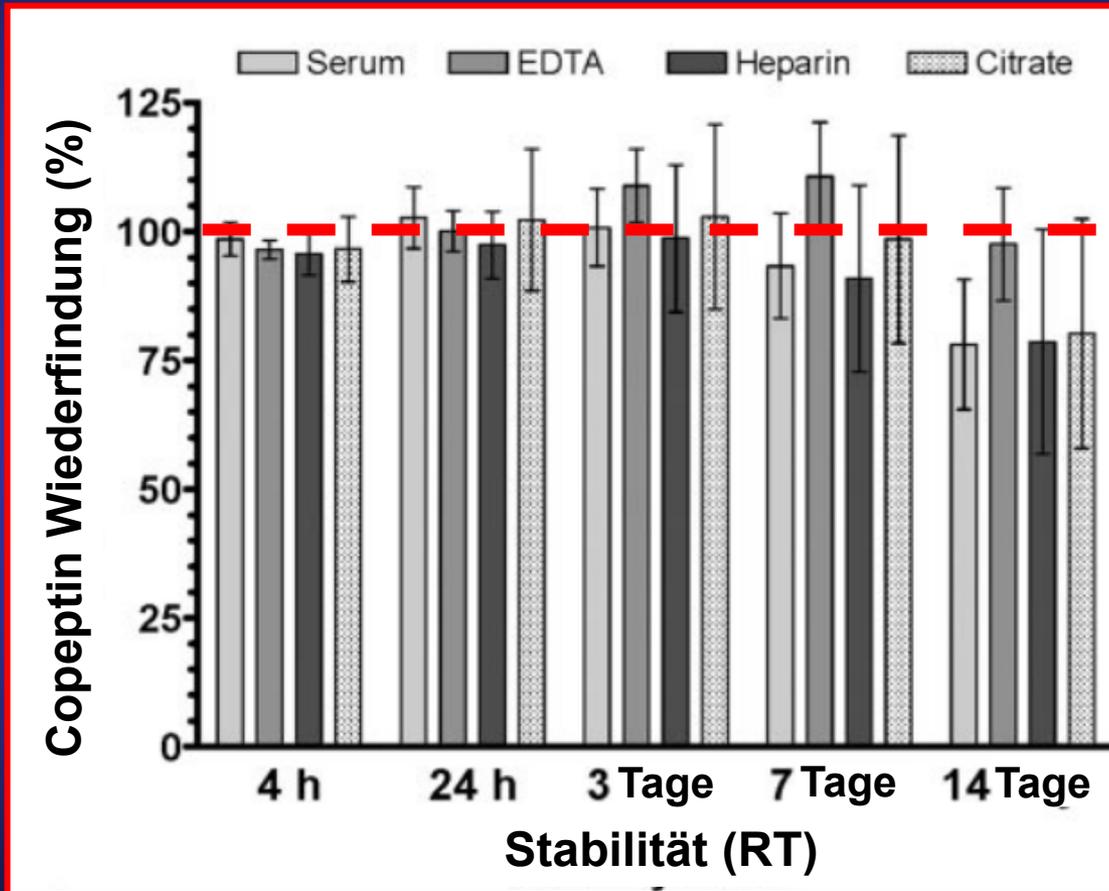
Durchführung: Flüssigkeitsentzug für 12 – 16h. In 2-stündigen Abständen Bestimmung von Körpergewicht, Puls, Blutdruck, Urinosmolalität, sowie zu Beginn und gegen Ende des Tests die Serum-Osmolalität und Serum-Natrium  
Abbruch bei Körpergewichtsverlust >3% oder bei unerträglichem Durst!



# Vasopressin - Prozessierung

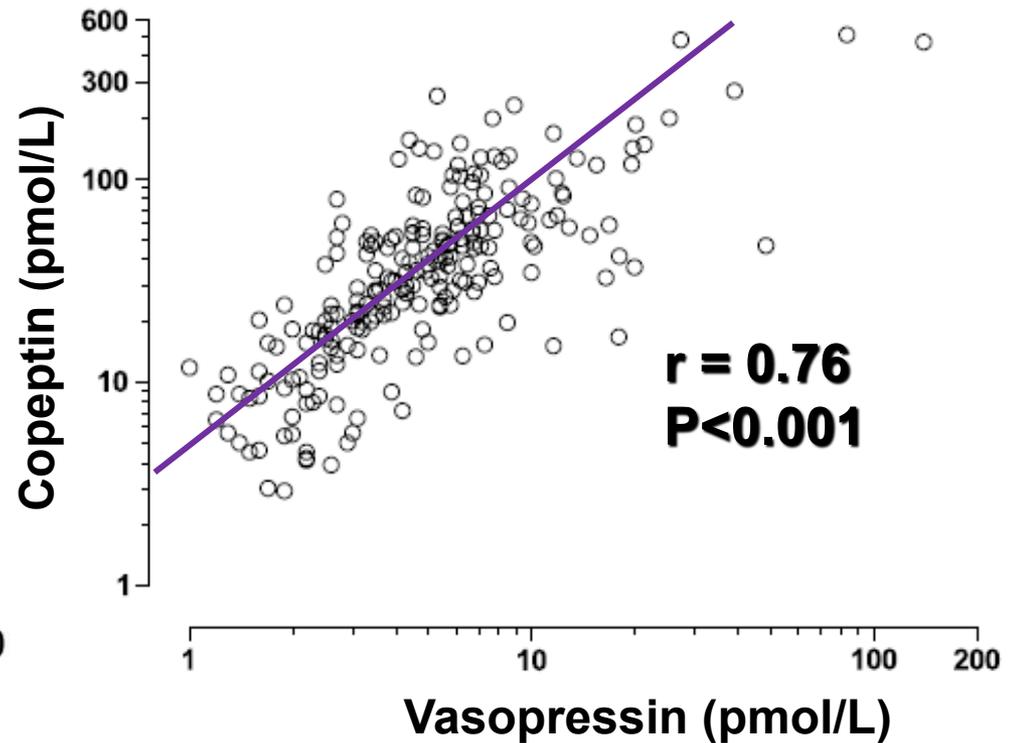
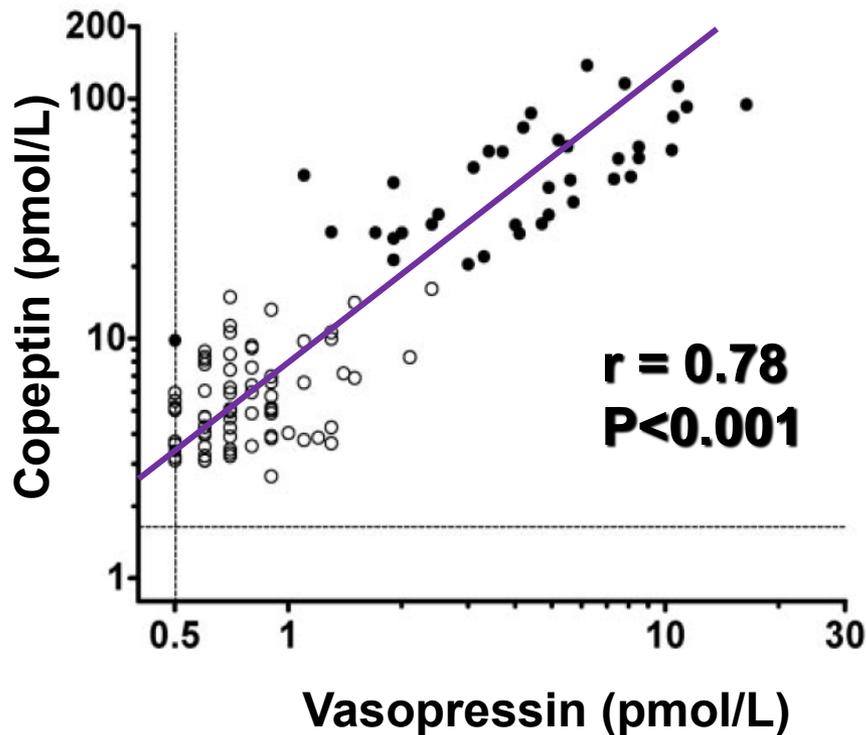


# Copeptin - Stabilität



Morgenthaler NG et al., Clin Chem. 2006;52:112

# Copeptin korreliert mit AVP



Morgenthaler NG et al., Clin Chem. 2006;52:112

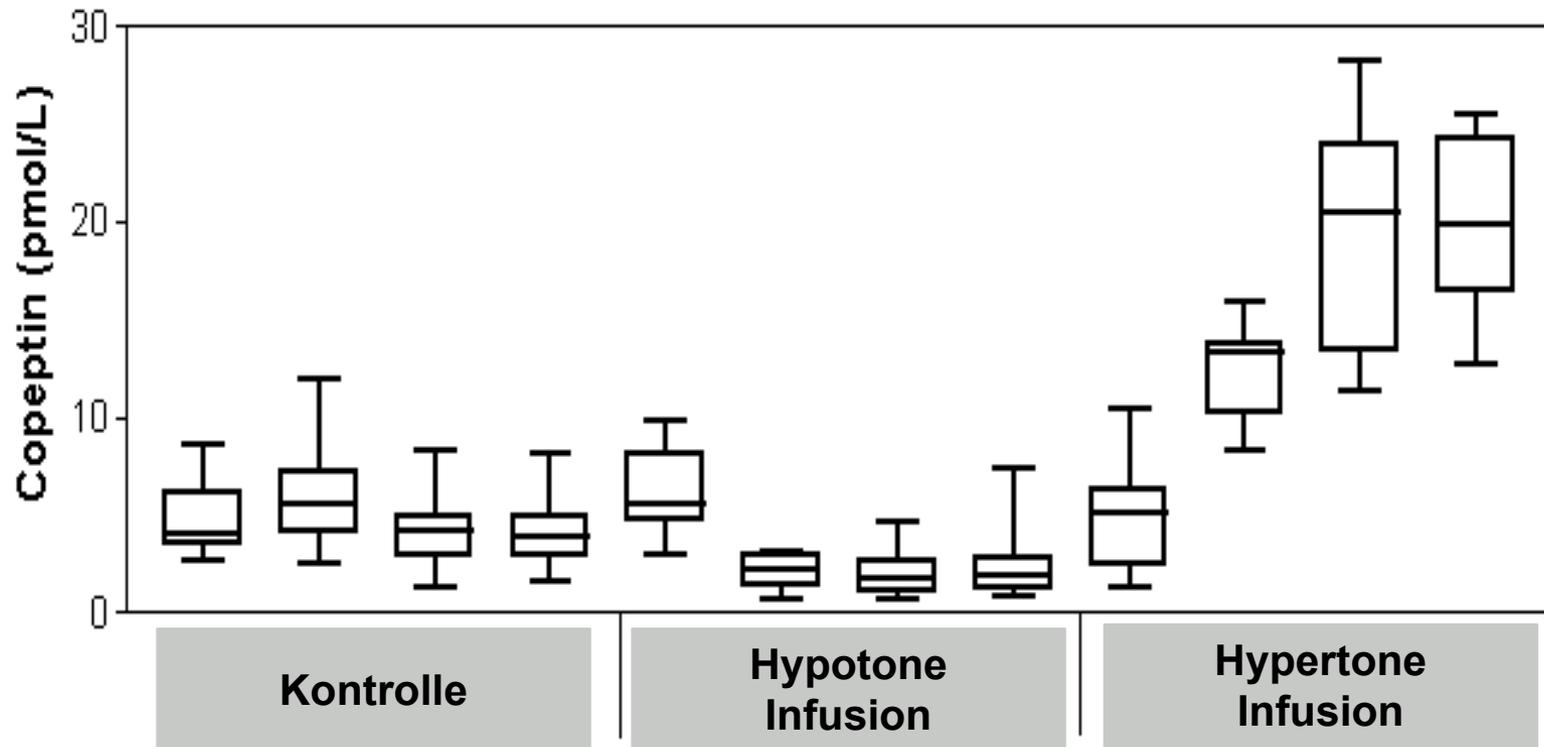
Jochberger S et al., Shock 2009 31: 132-138

Validation in: Jochberger S et al., Intensive Care Med 2009 35:489-497

# Copeptin

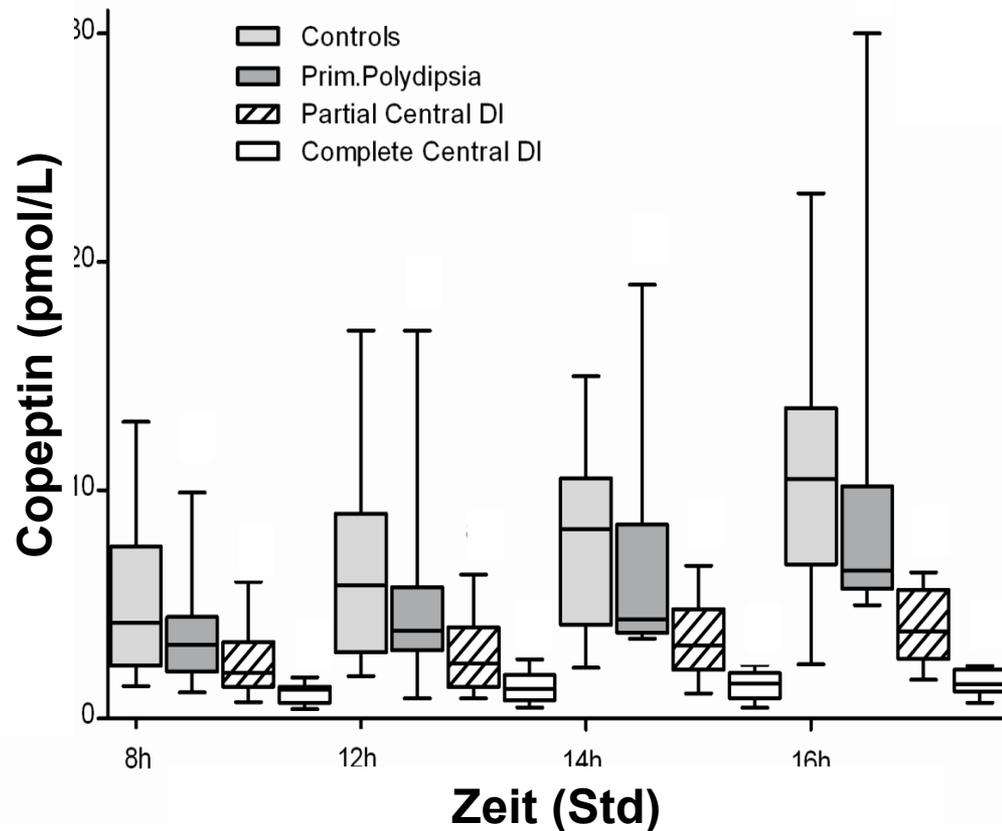
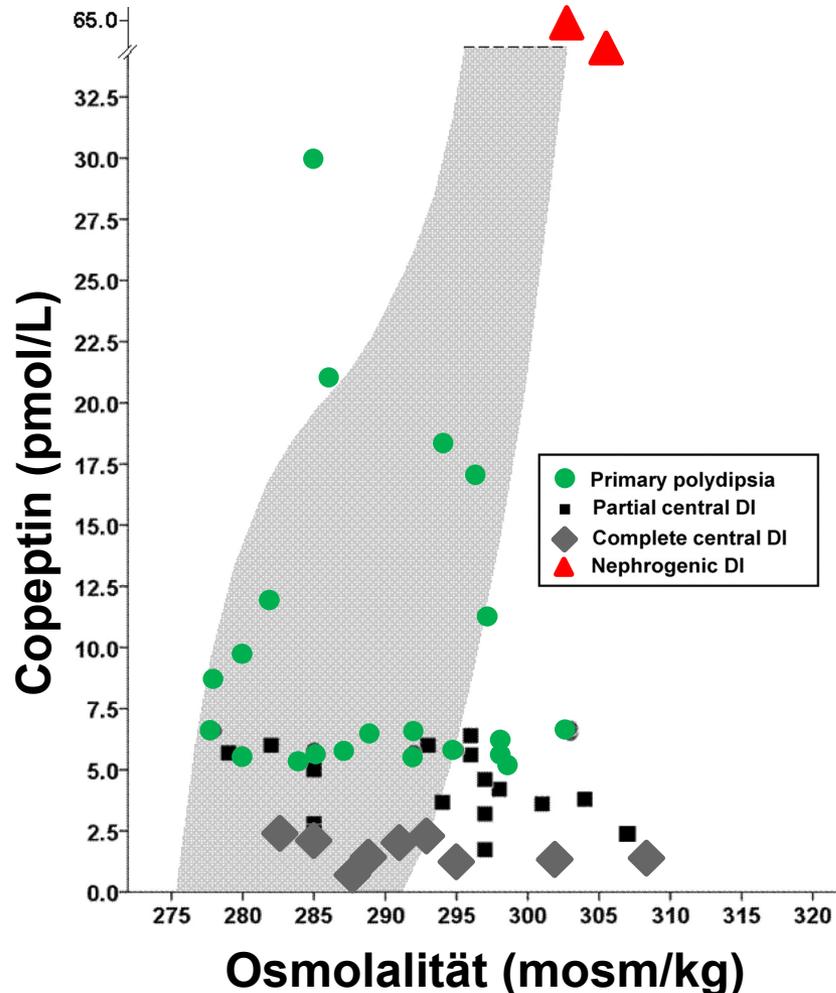
## Stimulierung über Osmorezeptoren

Copeptin verhält sich wie AVP

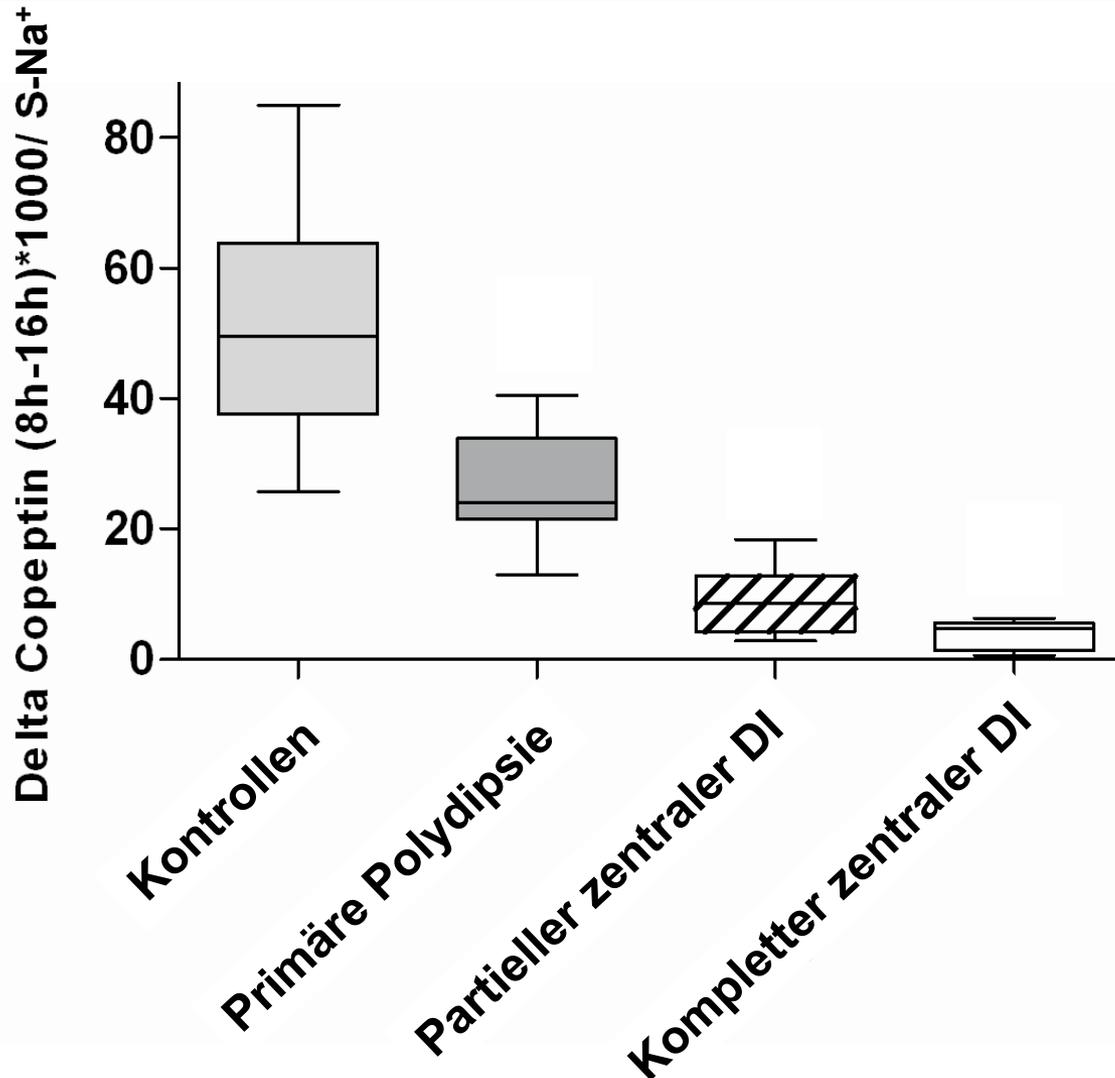


# Copeptin

## bei Diabetes insipidus und Primärer Polydipsie



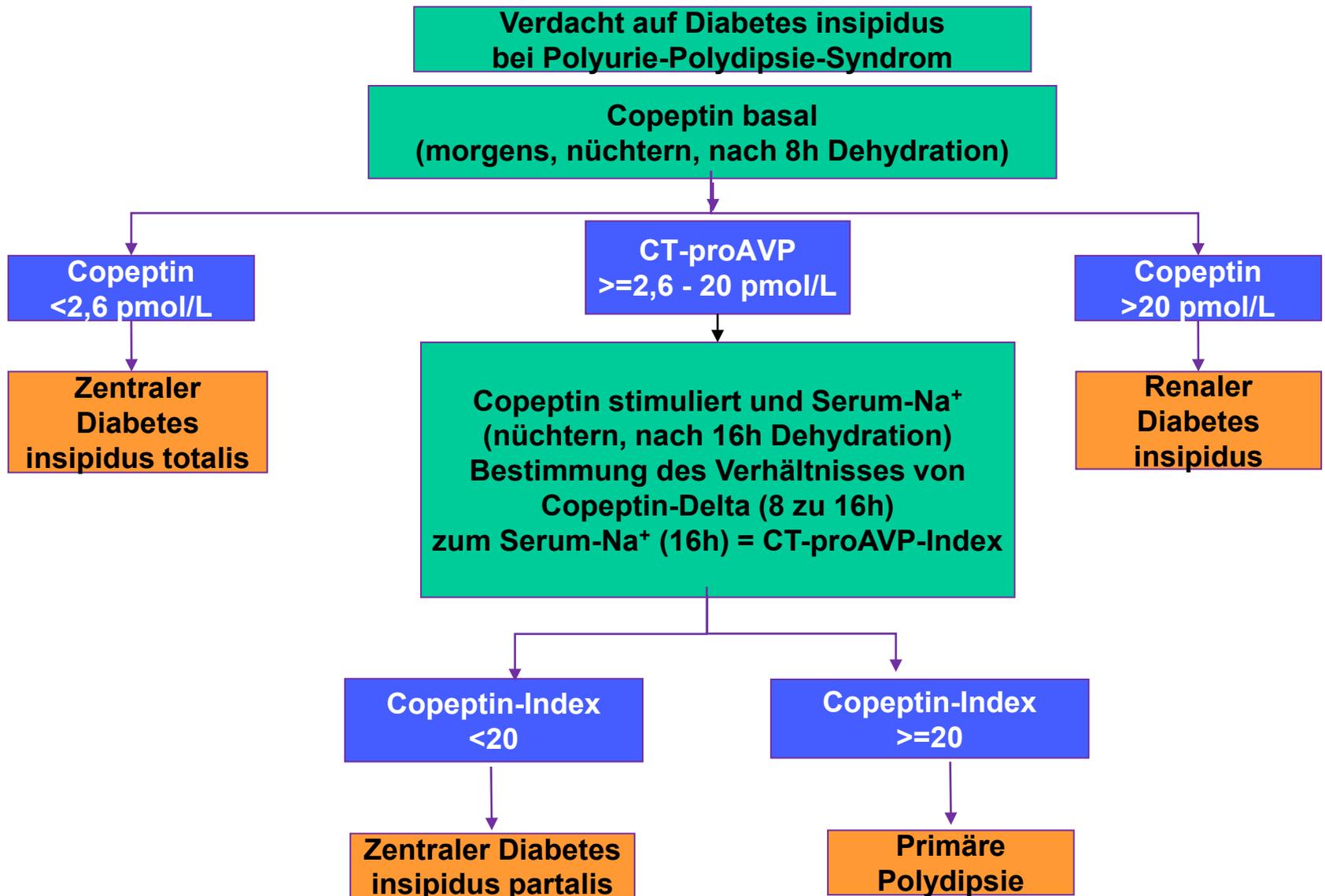
# Differentialdiagnose uneindeutiger Fälle nach Durstversuch



Beste Differenzierung  
zwischen primärer  
Polydipsie und  
partiellm Diabetes  
insipidus

Spezifität 100%  
Sensitivität 87%

# Differentialdiagnostik bei Verdacht auf Diabetes insipidus auf Diabetes insipidus



**Vielen Dank  
für Ihre Aufmerksamkeit**