

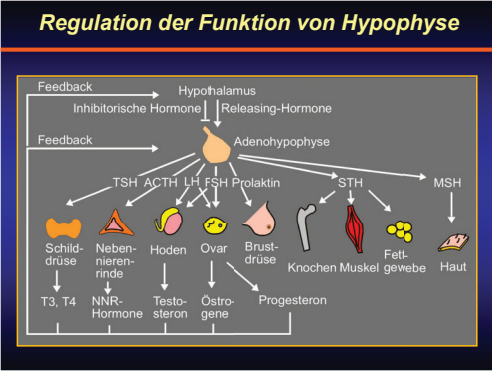
Labordiagnostik von Krankheiten der Hypophyse



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

Zentrale Einrichtung UKM Labor

Universitätsklinikum Münster



Störungen der Funktion von Hypophyse

- Hypophysenadenom
  - laktotrop
  - somatotrop
  - corticotrop
  - thyreotrop
  - gonadotrop
  - hormoninaktiv
- Kraniopharyngeom
- Emotionale Deprivation
- Medikamente
- Kachexie

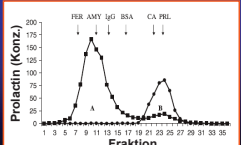
Hormonexzess  
±  
partielle HVL-Insuffizienz

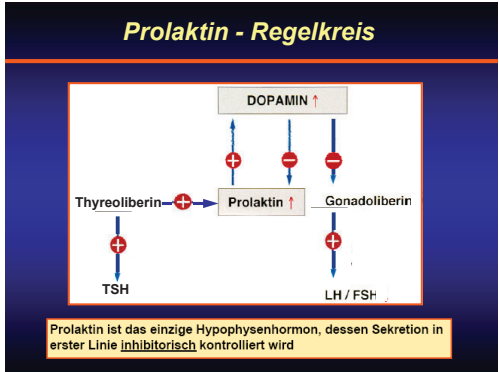
HVL-Insuffizienz

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





Hyperprolaktinämie - Etiologie

Prolaktinom

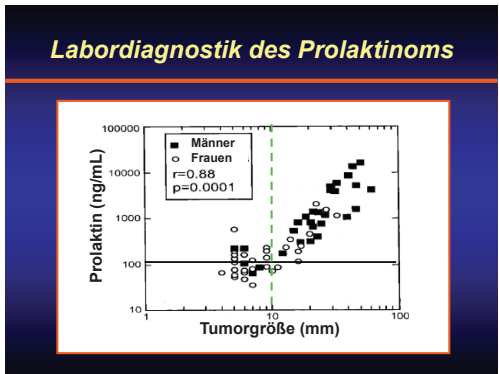
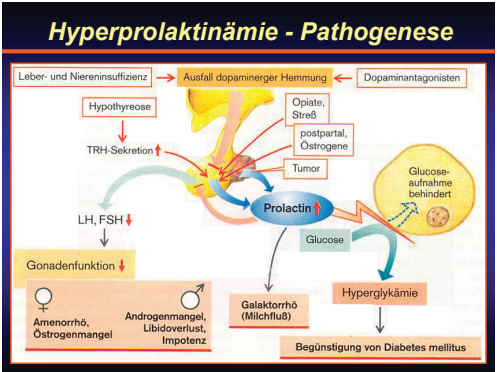
Nicht-PRL produzierender Hypophysentumor oder andere Affektion des PIF-Transports

Funktionelle Hyperprolaktinämie

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

Einfluß von Medikamenten auf Prolaktinsekretion

| Stimulierende Wirkung                               | Hemmende Wirkung                    |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Psychopharmaka<br>Phenothiazinderivate<br>Imipramin | Psychopharmaka<br>MAO-Hemmer        |
| Narkotika<br>Haloperidol                            | Uterotonika<br>Methylergometrin     |
| Antihypertonika<br>Reserpin<br>Methyldopa           | Migränemittel<br>Ergolamin          |
| Magen-Darm-Mittel<br>Metoclopramid                  | Antihypertonika<br>Dihydroergotamin |
| Hormone<br>Estrogene                                | Antihypertonika<br>Clonidin         |
|                                                     | Hypnotika<br>Pentobarbital          |



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 Stimmulationsreaktion (< 2x des Basalwertes) den Verdacht auf ein Prolaktinom verstärken.

Ursachen der Akromegalie

Übermäßige Synthese von GH

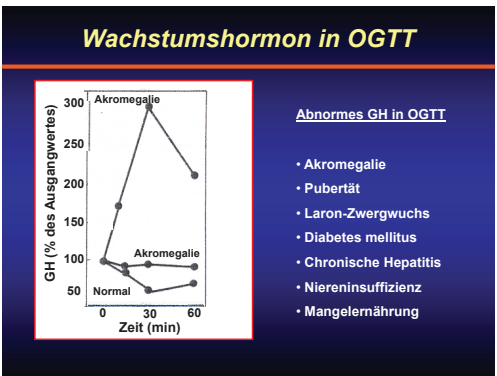
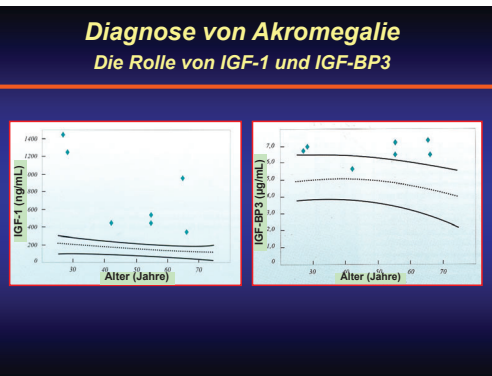
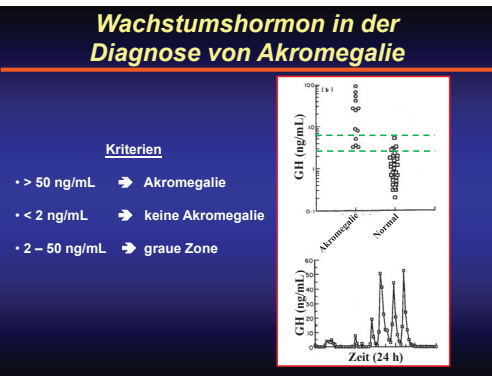
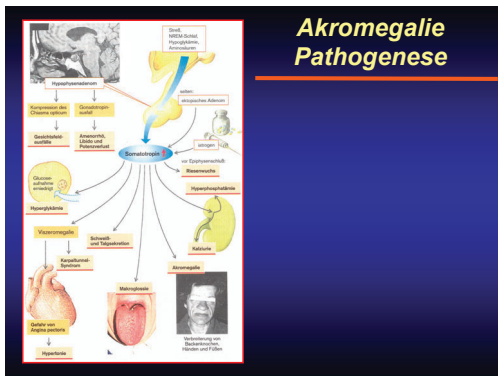
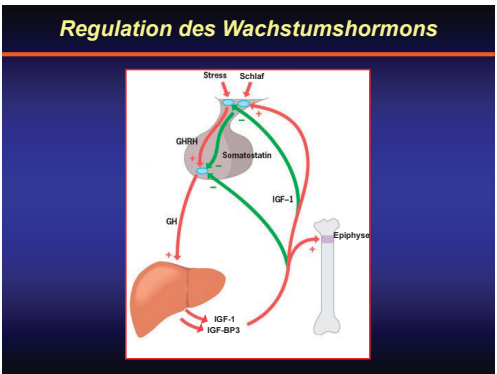
- Hypophyse
  - Adenom
  - Karzinom
- Ektope Tumore mit hypophysärem Ursprung
- andere Tumore
  - Pankreas
  - Lunge
  - Ovar

Übermäßige Synthese von GHRH

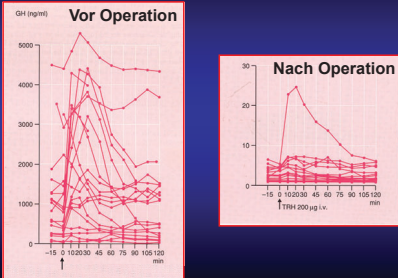
- Zentral
  - Hypothalamisches Hamartom
- Peripheral
  - Karzinoid (Pankreas, Lunge)
  - Phäochromozytom

Andere

- McCune-Albright Syndrome
- Multiple Endokrine Neoplasie



## Wachstumshormon in TRH-Test

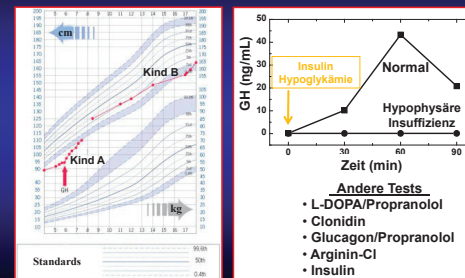


## Minderwuchs - Ursachen

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

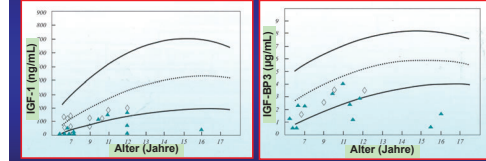


## Minderwuchs - Diagnose



- Andere Tests**
- L-DOPA/Propranolol
  - Clonidin
  - Glucagon/Propranolol
  - Arginin-Cl
  - Insulin

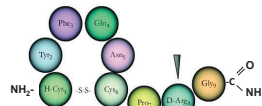
## Minderwuchsdiagnose Die Rolle von IGF-1 und IGF-BP3



## Minderwuchsdiagnose Testinterpretation

| Untersuchung        | GH-Mangel | GH-neurosekretorische Dysfunktion | Kovarsky | Laron   | Idiopathischer Minderwuchs |
|---------------------|-----------|-----------------------------------|----------|---------|----------------------------|
| GH                  | < 3       | < 3                               | > 3      | > 3     | > 3                        |
| GH-Stimulationstest | < 10      | > 10                              | > 10     | > 10    | > 10                       |
| IGF-1               | niedrig   | niedrig                           | niedrig  | niedrig | normal                     |
| IGFBP-3             | niedrig   | niedrig                           | niedrig  | niedrig | normal                     |

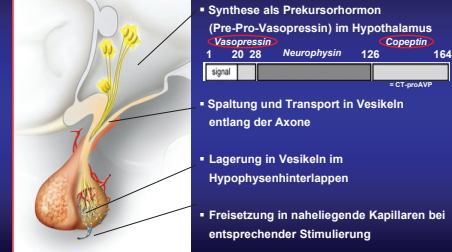
## Struktur von Vasopressin



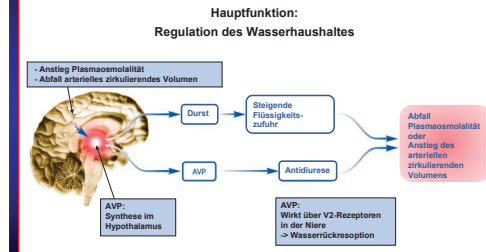
### Arginin-Vasopressin (AVP)

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

## Synthese von Vasopressin



## Vasopressin – Physiologische Rolle



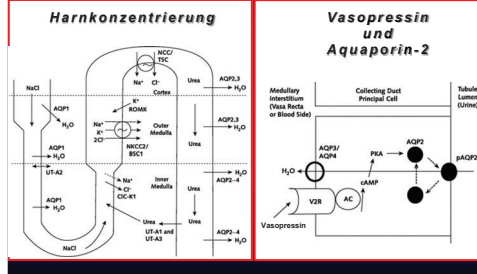
## Vasopressin - Wirkung

| 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

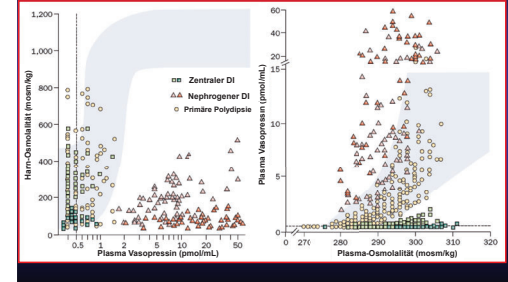


## Diabetes insipidus - Definition und Ätiologie

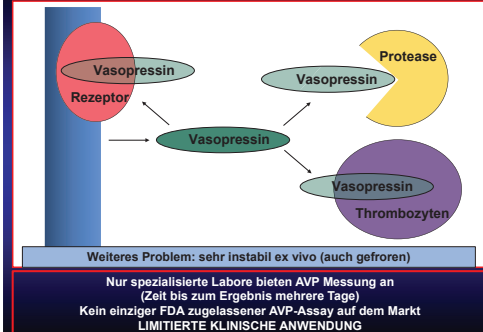
**Definition**  
Angeborene oder erworbene Krankheit, die durch eine vermehrte Urinausscheidung (Polyurie) und ein gesteigertes Durstgefühl mit vermehrtem Trinken (Polydipsie) charakterisiert ist.

- Ätiologie**
- **Zentraler Diabetes insipidus**
    - Erworbene
      - Trauma (z.B. chirurgischer Angriff)
      - Vaskulär (Hämorrhagie, Infarkt)
      - Tumor (Kraniopharyngeom, Meningeom, Germinom, Metastasen)
      - Infektios (Meningitis, Enzephalitis)
      - Sonstige (Gifte, Drogen, Hydrozephalus)
    - Angeborene
      - AVP-Neurophysin Genmutationen
      - Wolf-Ram-Syndrom
  - **Nephrogener Diabetes insipidus**
    - Erworbene
      - Medikamente (Lithium, Cisplatin)
      - Hyperkalzämie, Hypokalzämie
      - Infiltrierende Läsionen (Amyloidose, Sarkoidose, Multiples Myelom, Sjögren-Syndrom)
    - Angeborene
      - V2-Rezeptor Genmutationen
      - Aquaporin-2 Genmutationen

## Plasma AVP und Osmolalität Diabetes insipidus vs. Primäre Polydipsie



## Quantifizierung von Vasopressin

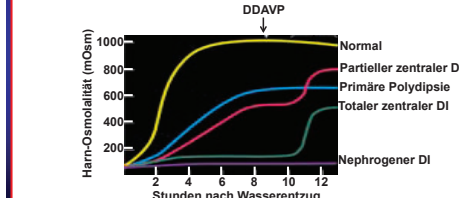


## Differentialdiagnose vom Diabetes insipidus

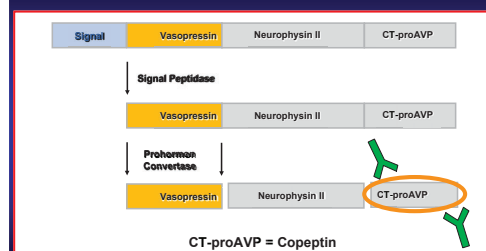
- **Klinische Herausforderung:** Differentialdiagnose von Patienten mit Polyurie-Polydipsie-Syndrom
- Wichtige klinische Frage, weil die **adäquate Therapie** von der Krankheitsursache abhängt (zentraler DI, nephrogener DI oder primäre Polydipsie).
- Die Inzidenz des DI ist 1 von 6.666 Personen pro Jahr. 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

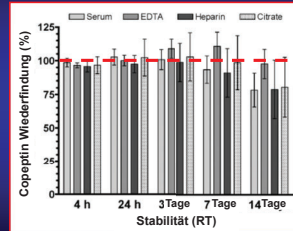
Durchführung: Flüssigkeitstest für 12 – 16h. In 2-stündigen Abständen Bestimmung von Körpergewicht, Puls, Blutdruck, Urinosmolalität, sowie zu Beginn und gegen Ende des Tests die Serum-Osmolalität und Serum-Natrium Abbruch bei Körpergewichtsverlust >3% oder bei unerträglichem Durst!



## Vasopressin - Prozessierung

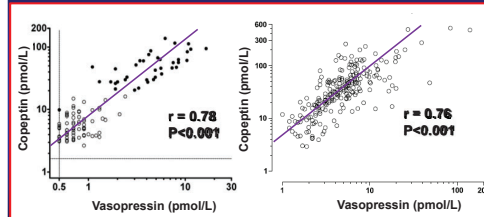


## Copeptin - Stabilität



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

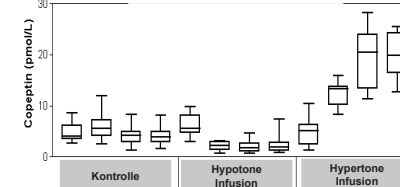
## Copeptin korreliert mit AVP



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

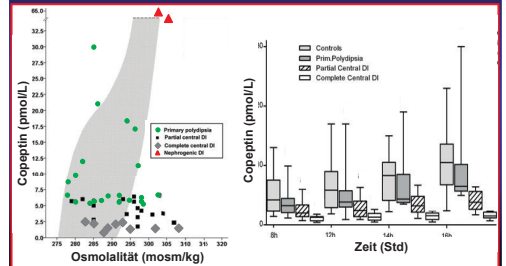
## Copeptin Stimulierung über Osmorezeptoren

### Copeptin verhält sich wie AVP®

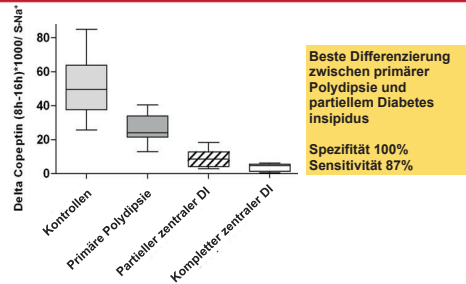


Salmat et al., J Clin Endocrinol Metab 2011;92:3873

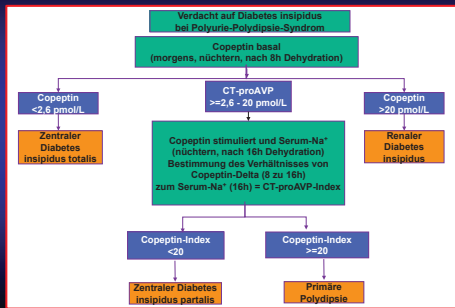
## Copeptin bei Diabetes insipidus und Primärer Polydipsie



## Differentialdiagnose uneindeutiger Fälle nach Durstversuch



## Differentialdiagnostik bei Verdacht auf Diabetes insipidus



Vielen Dank  
für Ihre Aufmerksamkeit