

Endokrinologische Funktionstests Modulunterricht



Prof. Dr. med. Thomas Linn
Med. Klinik und Poliklinik III
Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH,
Standort Giessen



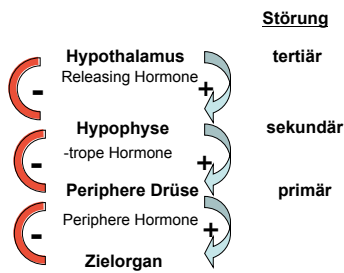
Endokrinologische Tests

- Basale Hormonkonzentration
- Hormonkonzentration im 24-h Sammelurin
- Diagnostische Paare
 - Z. B. TSH/ft4
- Dynamische Funktionstests
 - Warum braucht man sie?
 - Releasing Hormone (Hypothalamus) im peripheren Blut nicht nachweisbar,
 - pulsatiler Charakter der Sekretion

Unterscheide:

Suppressions- und Stimulationstests
Plus- und Minus-Symptome

Hypothalamisch-hypophysäre Achse



Diabetes mellitus

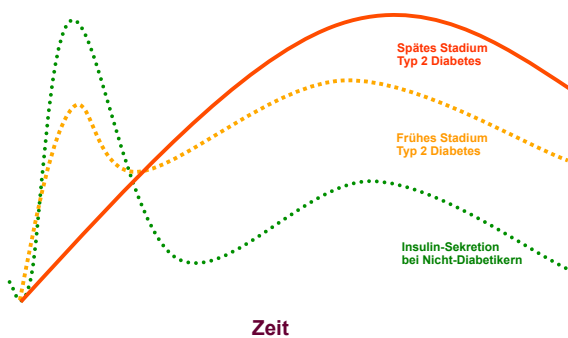
Typ 1 A: immunologische Zerstörung der beta-Zellen

- absoluter Insulinmangel

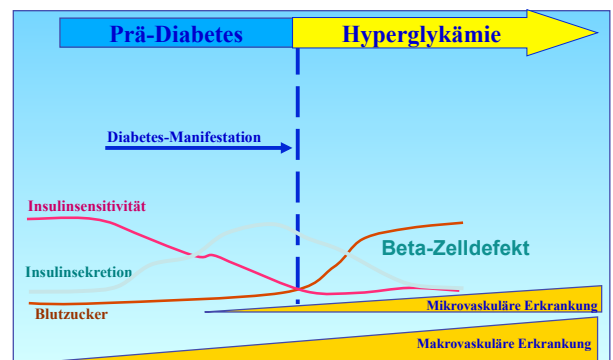
Typ 2

- Variable Kombination aus
- Insulinresistenz
 - Insulinsekretionsstörung
 - Gesteigerte hepatische Glucoseproduktion
- Genetische Veranlagung
+Lebensstil
⇒ "metabolisches Syndrom"
Nicht primär insulinabhängig

Gestörte Insulinsekretion des Typ II-Diabetes



Entwicklung des Typ 2-Diabetes



Screening

Nüchtern-glucose

- Generell ab 45 Jahren alle 2-3 Jahre
- Früher bei Risikofaktoren für DM Typ 2
 - Familienanamnese
 - Adipositas
 - Bluthochdruck
 - Bewegungsarmut
 - Gestationsdiabetes in der Geschichte
 - Fettstoffwechselstörung

Diagnosekriterien

1. Klinische Symptome
 - Und Gelegenheitsplasmaglukose von > 200 mg% oder
 - Nüchtern-plasmaglukose > 126 %
2. Zweimalige Messung erhöhter Werte
3. 2-h Plasmaglukose > 200 mg% im OGTT

Diagnostik

	Nüchtern (mg/dl)	Gelegenheits-BZ (mg/dl)	OGTT (mg/dl)
Diabetes mellitus	> 126 (Plasma) >110 (kap. VB) (zweimal oder+Symptome)	> 200 (zweimal oder+Symptome)	2 h-Wert > 200
Abnorme Nüchtern-Glukose	100-125 (Plasma) 90-110 (kap. VB) (2 x)		
Gestörte Glukosetoleranz			2 h-Wert >140-199
Normal	<100 < 90 (kap. VB)		2- Wert < 140

Achtung Fallen:

	Plasmaglukose		Vollblutglukose	
	Venös	kapillär	Venös	kapillär
Nüchtern	mg/dL (mmol/l)		mg/dL (mmol/l)	
• Diabetes	>=126 (7.0)		>= 110 (6.1)	
• IFG	>=100 (5,6)		>= 90 (5,0)	
oGTT 2 h	mg/dL (mmol/l)		mg/dL (mmol/l)	
• Diabetes	>=200 (11.1)	>= 220 (12.2)	>=180 (10)	>= 200 (11.1)
• IGT	>=140 (7.8)	>= 160 (8.9)	>=120 (6.7)	>= 140 (7.8)

- HbA1c nicht für die Diagnose eines Diabetes geeignet- Verlaufsparameter
- Messung nur mit geeichten Geräten, nicht mit Handgeräten!
- In Vollblutglukose sinkt der BZ bei längerer Lagerung vor Verarbeitung

Oraler Glucosetoleranztest Indikationen

- Nicht für klinische Routinediagnostik empfohlen
- Sicherung der Diagnose bei grenzwertiger Blutglucose
- Diagnose Schwangerschaftdiabetes
- Abklärung einer Glucosurie ohne Hyperglycämie

Vorraussetzung

- Nach 10-16 h Nahrungskarenz
- 3 Tage vorher kohlenhydratreiche Kost
- Vor und während Test nicht Rauchen

Oraler Glucosetoleranztest Durchführung

- Nüchternblutzucker
- 75 g Glucose in 300 ml Wasser innerhalb von 5 min. trinken
- Sitzen oder liegen (keine körperliche Aktivität)
- Blutentnahme nach 2 Stunden
- Kontraindikationen: gesicherter Diabetes mellitus (Nüchternwert >= 200 mg%)

Insulinom

- DD reaktive Hypoglykämie, Hypoglykämia factitia
- OGTT (5 h mit Insulin und C-Peptid)
- (Drogen-Screening: Urin und Blut)
- Hungerversuch: Dauer 72 h, alle 2-4 h Messung von Glukose, C-Peptid und Insulin, Abbruch BZ < 45 mg%

Nebennierenrinde

	Zona glomerulosa
	Mineralokortikoide: Aldosteron
	Na ⁺ ↑, K ⁺ ↓, Wasserretention
Minus-Symptom	M. Addison NNR-insuffizienz
Test (Stimulation)	ACTH-Test Serumcortisol vor und 60 min nach 0.25 mg ACTH (Synacthen) normal > 2 facher Anstieg
Plus-symptom	Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom: hypokaliämischer Hypertonus)
Test (Suppression)	Aldosteron und Renin Kochsalzbelastungstest Captopriltest: Bestimmung von Aldosteron vor und 2 h nach 25 mg Captopril

Nebennierenrinde

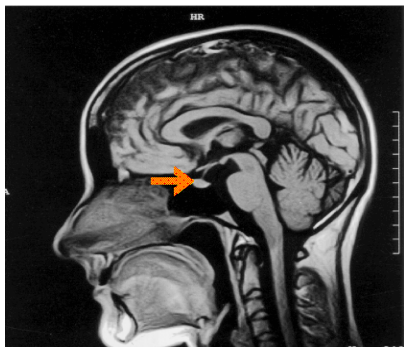
	Zona fasciculata
	Glukocortikoide: Kortisol
	Glukoneogenese
Minus-Symptom	M. Addison
Test (Stimulation)	ACTH-Test
Plus-symptom	Cushing-Syndrom (Adrenal)
Test (Suppression)	Dexamethason-hemmtest (hoch-/niedrigdosiert) Cortisol im Sammelurin ACTH basal, CRH-Test

Nebennierenrinde

	Zona reticularis
	Androgene: Dehydroepiandrosteron
	Proteinsynthese, Virilisierung
Minus-Symptom	
Test (Stimulation)	
Plus-symptom	Adrenogenitales Syndrom
Test	ACTH, DHEAS ↑ Cortisol ↓

Zentrale endokrine Schaltstelle des Körpers

Hypophyse: sagittaler Schnitt im MRT



Hormonsekretion bzw. Inkretion der Adenohypophyse:

1. Wachstumshormon (Somatotropes Hormon (STH) bzw. Growth Hormone (GH))
1. Prolaktin (PRL)
2. Follikel-stimulierendes Hormon (FSH)
3. Luteinisierendes Hormon (LH)
4. Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)
5. Thyreotropes Hormon (TSH)
6. Melanocyten-stimulierendes Hormon (MSH)

Hormonsekretion der Neurohypophyse (Hinterlappen)

8. Adiuretisches Hormon (ADH)
9. Oxytocin

Prolactinom (27% aller Hypophysenadenome)

Anamnese: Medikamente, Schwangerschaft, Stillen,
„Streß“,
Zyklusstörungen, Libidoverlust

Untersuchung: Galaktorrhoe ?

Diagnose: 2 x Prolactin basal > 200 ug/l
Suppressionstest: nicht indiziert
Stimulationstest: nicht indiziert
Ausschluß einer Dysfunktion der anderen
Hypophysenachsen
Ausschluß Hypothyreose
ggf. Östrogen- bzw. Androgenbest.
MRT
(Perimetrie)

Therapie: Medikamentös: Dopaminagonisten

Akromegalie

20% aller Hypophysentumore
STH ↑



Akromegalie

Symptommhäufigkeit („Top 12“)

• Vergrößerung der Akren	100%
• Vergrößerung der Sella	93-100%
• Kopfschmerzen	58-87%
• Menstruationsstörungen	43-87%
• Sehstörungen (Hemianopsie)	35-62%
• Hyperhidrosis	49-91%
• Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	38-75%
• Pathologische Glukosetoleranz	35-68%
Manifester Diabetes mellitus	2-12%
• Abnahme der Libido	38-58%
• Karpaltunnelsyndrom	31-44%
• Gelenkbeschwerden (Osteoarthritis)	22-72%
• Myopathie	15-36%

Allolio und Schulte 1996

Akromegalie

Diagnostik

Laborchemie:

- Basale STH-, IGF-1-, (IGFBP-3 Spiegel)
- Orale Glukosetoleranztest:
fehlende GH-Suppression (< 1 ng/ml)

Technische Untersuchungen:

- Kopf-CT, besser MRT mit Gad.-KM
- Sono abd. Organe, Schilddrüse, Herz

Therapie:

- Transnasale-transsphenoidale
Adenomresektion
(Medikamentös)

Akromegalie

Zeitverlauf der Gesichtsveränderungen



Veränderungen der Gesichtszüge einer Patientin mit Akromegalie im Verlauf von 15 Jahren. Das Wachstum der Kieferknochen kann sich bereits früh in einer Erweiterung der Interdentalspalten zeigen (Mitte).

M. Cushing

10% aller Hypophysenadenome

ACTH ↑



Ursachen eines Cushing-Syndroms

Ursache	Häufigkeit(%)
ACTH-abhängiges Cushing-Syndrom (hypophysär oder heterotop)	85
M. Cushing	70
Ektope ACTH-Sekretion	15
Ektope CRH-Sekretion	selten
ACTH-unabhängiges Cushing-Syndrom (adrenal)	15
Nebennierenadenom	7,5
Nebennierenkarzinom	7,5
Mikro- oder makronoduläre Hyperplasie	selten

➔ Etwa 70% aller Cushing-Syndrome sind hypophysären Ursprungs

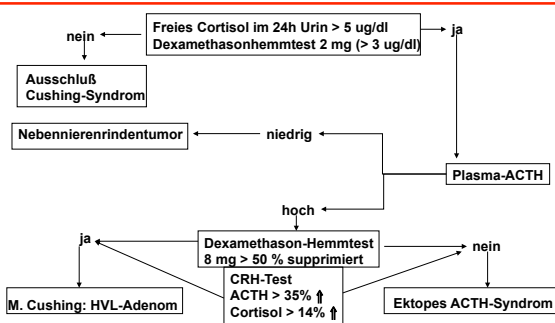
Cushing-Syndrom

Symptommhäufigkeit („Top 11“)

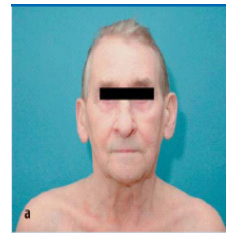
• Hautveränderungen Plethora, Ekchymosen, Stria, Akne	100%
• Stambbetonte Fettverteilung	80-100%
• Facies lunata	50-95%
• Myopathie	30-90%
• Zyklusstörungen/Impotenz	30-85%
• Psychische Auffälligkeiten	50-80%
• Adipositas	40-80%
• Arterielle Hypertonie	50%
• Osteoporotische Frakturen	40-50%
• Hirsutismus	30-50%
• Diabetes mellitus	25-50%

Art 2000

Diagnostisches Vorgehen bei V. a. Cushing-Syndrom



Hormonell inaktive Hypophysentumoren (32%) ⇒ Hypophyseninsuffizienz



Hypophysenvorderlappeninsuffizienz

- Hypophysenadenome
- Kraniopharyngeome
- Traumatisch, vaskulär
- Sheehan-Syndrom
- Entzündlich-infiltrativ
 - Z. B. bei Hämochromatose, M. Wegener, Sarkoidose
- Autoimmun

Hypophysenvorderlappeninsuffizienz

- | | |
|--|------------------|
| • Klinik 7 x A-Regel | Mangel an |
| • Achsel-
Augenbrauenbehaarung
schwindet | • Gonadotropinen |
| • Amenorrhoe | |
| • Agalaktie | • Prolaktin |
| • Apathie | • TSH |
| • Adynamie | • ACTH |
| • Alabasterfarbene Blässe | • MSH |

Insulin-Hypoglykämietest

- Goldstandard zur Diagnostik bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz
- Hypoglykämie maximaler Stimulus für CRH
- 0.15 IE Insulin/kgKg iv, Ziel Glukose < 40 mg %
- Glukose, Cortisol ACTH, STH nach 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90 min
- Normal: Cortisolanstieg > 20 ug/dl, ACTH-Anstieg > 150 pg/ml

Zusammenfassung

Hypophysentumore	Hormonell inaktiv	Prolactinom	Akromegalie	M. Cushing
Häufigkeit	32%	27%	20 %	10%
Hormone		Prolactin	STH	ACTH
Klinik	Hypopituitarismus	Gesichtsfeldausfälle Hypogonadismus Sek. Amenorrhoe	Akromegalie	Gewichtszunahme Depression Hirsutismus Muskelschwäche RR hoch Hyperglykämie
Plus-symptom		Prolaktin ↑ - GnRH ↓	STH ↑ → IGF-1 ↑	ACTH ↑ → Cortisol ↑
Test (Suppression)		Prolaktin basal	STH/ IGF-1 oGTT (GH-Messung nach Glukose)	Cortisol im Sammelurin Dexahämtest ACTH basal, CRH-Test
Minus-Symptom	LH/FSH, Prolactin, STH, TSH, ACTH, MSH			
Test (Stimulation)	Hypophysäre/periphere Hormone Insulin- Hypoglykämietest (Releasing-Hormon- Test: CRH, GnRH, TRH, GHRH, Arginin)			
Therapie	Transspheoidale Adenomektomie Substitution der Effektorhormone (Ausnahme STH)	Dopaminagonisten (Cabergolin, Bromocriptin)	Transspheoidale Adenomektomie (Somatostatin- analoga, GH- Rezeptorantagonist Dopaminagonisten)	Transspheoidale Adenomektomie

Beispiele für endokrinologische Funktionstests

	0 min	60	90	120
BZ mg%	84	195	171	136
STH (ng/ml)	6,26		4,43	3,53

Glukosesuppressionstest, negativ wenn Suppression < 1 ng/ml
→ Akromegalie

	0	15	30	60	90
Cortisol ug/dl	12.5	13.5	16.3	16.4	12.8
ACTH pg/ml	34.2	48,3	53,8	28,8	27,3

CRH-Test

Normal wenn Cortisol um 7.2 steigt oder > 20 wird,
ACTH soll um 50% steigen
→ Insuffizienz der corticotropen Achse

Zeit	0	15	30	60	90
TSH mU/ml	0,22 -	0,71	1,21	1,7	1,73
Cortisol (ug/dl)	2,3 -	6,1	11,1	15	16,8
FSH (mU/ml)	1,2	1,5	2,3	2,7	3,2
LH	0,1 -	0,6	1,2	1,7	1,8
STH	0,34		2,03	2,92	1,92
ACTH	13,9	131	183	85	72

Kombinierter Hypophysenvorderlappentest
Alternative zu Insulin-Hypoglykämietest bei
KHK, Herzrhythmusstörungen, Epilepsie

Zeit	0	4 h
Aldosteron	29	14
Renin	1,5	1,3

Kochsalz- (Volumen)-Belastungstest bei V.a. Conn-Syndrom
Pathologisch wenn Aldosteron nach 4 h > 8,5
Renin/Aldosteron-Quotient > 20-50 bei 0

Zeit	0	20	30	45	60	90	120
Glukose (mg/dl)	62	10	47	54	80	66	144
Cortisol (ug/dl)	12,6	12,4	13	12	11	7,5	5,5
STH (ng/ml)	0,11	0,06	2,0	5,0	1,14	0,24	0,08
ACTH (pg/ml)	27	39,0	28	22	14,6	14,1	12

Insulin-Hypoglykämietest bei V.a. Hypophyseninsuffizienz
Cortisol wie bei CRH test
STH normal Anstieg > 5

Zeit	0	30
Cortisol (ug/dl)	12	23

ACTH-Kurztest (Synacthentest)
bei V.a. primäre Nebenniereninsuffizienz
Normal wenn Cortisol > 20