

|   |                   |                  |                   |                                  |                   |
|---|-------------------|------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------|
| <b>KLINIK UND POLIKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN I</b>                               |                   |                  |                   |                                  |                   |
| <b>Diagnose der Hypophyseninsuffizienz und des Diabetes insipidus centralis</b> |                   |                  |                   | Gebiet: <i>Endokrinologie</i>    |                   |
|   |                   |                  |                   | Ausrichtung: <i>diagnostisch</i> |                   |
| <b>Version:</b>   | <b>Gültig ab:</b> | <b>Revision:</b> | <b>Verfasser:</b> | <b>Geprüft:</b>                  | <b>Genehmigt:</b> |
| 1.0 (12 Seiten)   | 01.05.2009        | 01.05.2011       | MAB, CBO          | RB                               | JS                |

## Grundsätzliches

**Definition.** Als *Panhypopituitarismus* (*M. Simmond*) bezeichnet man einen Mangel sämtlicher Hormone im Hypophysenvorderlappen (HVL). Eine Störung des Hypophysenhinterlappens (HHL, s.u.) mit dem Krankheitsbild des *Diabetes insipidus centralis* beinhaltet der Begriff *Panhypopituitarismus* nicht. Neben dem *Panhypopituitarismus* und der *kombinierten HVL/HHL-Insuffizienz* kommt häufiger die *partielle Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz* vor, bei der nicht alle der insgesamt fünf Hypophysenvorderlappenachsen betroffen sind.

**Störungsanfälligkeit der fünf Hypophysenvorderlappenachsen.** Die *somatotrope Achse* (*growth hormone [GH] = Somatotropin [STH]*) betroffen, gilt als die vulnerabelste HVL-Achse. Es folgt dann die *gonadotrope Achse* (*luteinisierendes Hormon [LH] und follikelstimulierendes Hormon [FSH]*), weiter die *thyreotrope Achse* (*thyreoideastimulierendes Hormon [TSH]*) und schließlich die *adrenocorticotrope Achse* (*adrenocorticotropes Hormon [ACTH]*).

Die *mammotrope Achse* (*Prolactin [Prl]*) als fünfte HVL-Achse nimmt eine Sonderstellung ein, da ein moderat-erhöhter Prl-Spiegel als eines der frühesten Zeichen für eine Störung der Hypophysenfunktion gedeutet wird. Diese sog. *Entzügelungshyperprolaktinämie* resultiert aus einer Beeinträchtigung der unter normalen Verhältnissen vorherrschenden hypothalamischen Hemmung der Prl-Ausschüttung durch Dopamin.

**Hypophysenhinterlappen.** Der Hypophysenhinterlappen (HHL) ist Speicherort der im Hypothalamus gebildeten Hormone *Adiuretin* (= *Antidiuretisches Hormon [ADH] = Arginin-Vasopressin [AVP]*) und *Oxytocin*. Eine Schädigung des HHL manifestiert sich in Form eines *Diabetes insipidus centralis* und deutet auf eine (schwere) Störung innerhalb der hypothalamo-hypophysären Funktionseinheit.

### **Raumfordernde Prozesse der Sellaregion als häufigste Ursache einer Hypophyseninsuffizienz.**

*Hypophysenadenome* (in absteigender Häufigkeit: *Prolactinom*, *hormoninaktives Hypophysenvorderlappenadenom*, *ACTH-produzierendes Adenom [M. Cushing]*, *STH-produzierendes Adenom [Akromegalie]* ...) sind die häufigsten raumfordernden Prozesse in der Sellaregion und zugleich die häufigste Ursache der HVL-Insuffizienz. *Nota bene:* Durch Verdrängungsprozesse der so gut wie immer gutartigen Tumoren kommt es zu einer (partiellen) HVL-Insuffizienz, jedoch so gut wie nie zu einer HHL-Insuffizienz!

Eine HHL-Insuffizienz bzw. eine kombinierte HVL/HHL-Insuffizienz findet sich dagegen bei solchen raumfordernden Sellaprozessen, die (im Gegensatz zu den Hypophysenadenomen) nicht intrahypophysär gelegen sind, sondern die gesamte hypothalamo-hypophysäre Funktionseinheit betreffen. Hier sind an erster Stelle das *Kraniopharyngeom* und im *Sellabereich gelegene Meningeome* zu erwähnen; seltenst finden sich als Ursache ein *optico-hypothalamisches Hamartom*, ein

*Pinealis-Germinom*, ein *Gliom* oder *Chordom* (sog. *seltene Sellaprozesse*). Raritäten sind weiter zystische Prozesse (z.B. *Rathke Zyste*), Metastasen solider Tumore bzw. selläre Manifestationen hämatologischer Neoplasien und granulomatöse Prozesse (bei z.B. *Sarkoidose*, *Histiozytose*, *Hämochromatose*, *Tuberkulose*) im Sellabereich.

**Andere Ursachen für Hypophyseninsuffizienz.** Neben den raumfordernden Prozessen im Sella-Bereich wäre als weitere Ursache für eine Hypophyseninsuffizienz in erster Linie eine traumatische Genese zu erwähnen (*neuerdings wird bei etwa 40% aller Patienten mit Z.n. Schädelhirntrauma oder Subarachnoidalblutung eine [partielle] Hypophyseninsuffizienz angenommen*).

Weitere Ursachen sind (a.) ein postoperativer bzw. postinterventioneller (Strahlentherapie) Zustand, (b.) vaskuläre Komplikationen (z.B. im Sinne eines Hypophysenapoplex beim postpartalen *Simmonds-Sheehan-Syndrom*) sowie (c.) eine entzündlich-infektiöse (z.B. Meningitis, Enzephalitis, Lues, Histoplasmose, Toxoplasmose) oder (d.) autoimmune (z.B. lymphozytäre Hypophysitis) Genese.

Schließlich können genetisch bedingt isolierte Ausfälle einzelner HVL-Achsen (isolierter zentraler Hypogonadismus bei z.B. *Kallmann-Syndrom* oder *Prader-Willi-Syndrom*, isolierter zentraler Hypocortisolismus, isolierter zentraler Wachstumsmangel) oder auch ein *Diabetes insipidus centralis* (autosomal rezessives *Wolfram-Syndrom* = *DIDMOAD-Syndrom*, autosomal dominanter familiärer *Diabetes insipidus* mit verzögertem Beginn) vorkommen.

## Diagnose

### Klinische Symptome und Befunde

Die Klinik einer Hypophyseninsuffizienz ist zu unspezifisch und wenig eindeutig, so dass bei klinischem Verdacht stets eine laborchemische Evaluation notwendig ist.

#### *Funktionell bedingte Symptome und klinische Befunde*

|                     |   |  |
|---------------------|---|--|
| <b>GH<br/>(STH)</b> | <i>Somatotrope Insuffizienz</i>                       | - <i>Adynamie</i> -<br>Muskelschwäche, Abnahme der Muskelmasse,<br>viszerale Adipositas, Dyslipidämie,<br>Konzentrationsstörungen, verminderte Lebensqualität. |
| <b>FSH,<br/>LH</b>  | <i>Sekundärer<br/>Hypogonadismus</i>                  | - <i>Adynamie</i> -<br>♂ Oligoamenorrhoe<br>♀ Potenzstörungen<br>♂,♀ ↓ Libido, ↓ Sekundärbehaarung,<br>Infertilität, depressive Stimmung                       |
| <b>TSH</b>          | <i>Sekundäre<br/>Hypothyreose</i>                     | - <i>Adynamie</i> -<br>Kälteintoleranz, Müdigkeit, Obstipation, Haarausfall,<br>trockene Haut, Depression  |
| <b>ACTH</b>         | <i>Sekundäre Nebennieren-<br/>rinden-Insuffizienz</i> | - <i>Adynamie</i> -<br>Müdigkeit, Schwäche, Gewichtsabnahme, Depression  |
| <b>ADH</b>          | <i>Diabetes insipidus<br/>centralis</i>               | Polydipsie, Polyurie   |

#### *Lokal (durch Verdrängung) bedingte Symptome und klinische Befunde*

*Selläre Tumore*

Sehstörungen, Gesichtsfeldausfälle, Kopfschmerzen

## Laborchemische Diagnostik der Hypophysenvorderlappenfunktion (HVL)

Um die Intaktheit der einzelnen HVL-Achsen definitiv zu überprüfen, bedarf es laborchemischer Untersuchungen. Traditionellerweise wird hier oft noch der *Kombinierte Releasing-Hormon-Test* (im klinischen Sprachjargon häufig nicht ganz richtig als *Kombinierten Hypophysentest* bezeichnet) verwendet, weshalb der Test und einige Tipps zur Befundung weiter unten gesondert abgehandelt werden.

Nach aktueller Lehrmeinung sind jedoch die im folgenden erwähnten Basisbestimmungen und dynamischen Tests zur Evaluation der einzelnen Hypophysenvorderlappenachsen dem *Kombinierten Releasing-Hormone-Test* vorzuziehen und diagnostisch ausreichend.

### Das einfachste Untersuchungspanel für ein Screening auf HVL- bzw. HHL-Insuffizienz umfasst:

- Somatomedin C (=IGF-I)
- Gesamttestosteron beim Mann bzw. Frage nach der Regelblutung bei der prämenstruellen Frau
- TSH und FT4
- ACTH-Kurztest
  
- 24h-Harnmengenbestimmung und Urinosmolalität

Hierauf aufbauend soll dann bei pathologischen Befunden in Rücksprache mit der Endokrinologie die im folgenden aufgeführte weitergehende Diagnostik veranlasst werden.

### Diagnostik - Somatotrope Insuffizienz

*Cave: Gilt nicht für Wachstumshormondiagnostik bei Kindern!*

#### 1.) Basalwerte: IGF-I (=Somatomedin C) im Serum

Falls der IGF-I-Wert *alterskorrigiert* erniedrigt ist, kann von einer Insuffizienz der somatotropen Achse ausgegangen werden, zur sicheren Diagnose (z.B. im Hinblick auf eine eventuell geplante Substitutionstherapie) ist jedoch die dynamische Austestung notwendig (Ausnahme: alle anderen Achsen sind insuffizient und IGF-I ist erniedrigt).

#### 2.) Dynamische Tests:

##### 2a.) Insulinhypoglykämietest

*Goldstandard, Durchführung nur in Rücksprache mit Endokrinologie*

Aufklärung (!)

KI: Epilepsie, kardiovaskuläre Erkrankungen, D.m.

Durchführung: morgens nüchtern, 2 Venenverweilkanülen  
5 x 20-mL-Spritzen mit 40% Glukose bereithalten  
i.v. Gabe von 0,1 bis 0,15 IE Normalinsulin / kg KG

hierdurch Induktion einer Hypoglykämie < 40 (50) mg/dl  
(tritt i.d.R. nach 15 bis 45 min auf)

engmaschige Bestimmungen von S-Glukose und GH.  
(0, 15, 30, 60, 90, 120 min)

Cave: im Falle schwerer neuroglykopenener Symptome:  
(= Krampfanfall, Bewusstlosigkeit):  
- sofort 40 mL 40% Glukose i.v. (=16 g Glukose)  
- sofern kein sofortiges Aufklaren:  
-- weiter Glukose geben  
-- Notfallteam hinzurufen

*Test – wann immer möglich - zu Ende führen!*

Testende: [evt. 50 mg Hydrokortison p.o.]  
orale Nahrungszufuhr  
1 Stunde Nachüberwachung

Bewertung: Insuffizienz, wenn maximaler Anstieg von GH  
(bei Erwachsenen) weniger als 3 µg/l ist.

2b.) **Kombinierter GHRH-Arginintest [bei uns selten angewandt]**  
*Mäßig spezifischer Test, stark vom BMI abhängig*  
*Durchführung nur in Rücksprache mit Endokrinologie*

Aufklärung (!)

Durchführung : i.v. Gabe von 100 µg GHRH als Bolus  
(genauer 1 µg pro kg KG)  
sowie von 30 g Arginin als Infusion  
(genauer 0,5 g pro kg KG)

Engmaschige Bestimmungen von GH über 90 Minuten  
(0, 15, 30, 60, 90, 120 min)

Bewertung: Insuffizienz, wenn maximaler Anstieg von GH  
weniger als 9 µg/l beträgt  
(Bei Adipösen geringer Schwellenwerte akzeptabel)

2c.) **GHRH-Test** (s.u. *kombinierter Releasing-Hormon-Test*).

## Diagnostik - Gonadotrope Insuffizienz

1.) Basalwerte:

♀ : *Nota bene:* Bei einer prämenopausalen Frau mit regelmäßigen Perioden ist eine laborchemische Evaluation der gonadotropen Achse nicht erforderlich, denn eine **normale Monatsblutung ist der empfindlichste Parameter** für die Integrität der Hypophysen-Gonaden-Funktion und schließt somit eine gonadotrope Insuffizienz aus.

Besteht bei einer prämenopausalen Frau (a.) eine Amenorrhoe (= Ausbleiben der normalerweise alle  $28 \pm 3$  Tage auftretenden 3 - 5 Tage andauernden Monatsblutung über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten) oder eine Oligomenorrhoe (Auftreten der Regelblutung in Intervallen von mehr als 35 Tagen, d.h. weniger als 8 Regelblutungen pro Jahr) und sind (b.) die Werte für LH sowie FSH nicht erhöht, sondern erniedrigt (Richtwert  $< 5$  IU/l, Abnahme optimalerweise am Morgen, bei Oligomenorrhoe innerhalb der ersten 5 Tage nach Auftreten der Regelblutung), so liegt eine Schädigung der gonadotropen Achse im Sinne eines sekundären Hypogonadismus (= *Amenorrhoe WHO Typ I, II, V, VI oder VII*) nahe. Typischerweise sind dabei die Östradiol-Werte im niedrig-normal bzw. erniedrigt.

♂ : Beim Mann wird die Diagnose eines Hypogonadismus anhand der Bestimmung des **Gesamttestosterons** (pathologisch bei Werten  $< 350$  ng/dl [ $10,4$  nmol/l]) oder des **freien Testosterons** (pathologisch bei Werten  $< 5$  ng/dl [ $0,18$  nmol/l]) festgemacht. Der Beweis, dass es sich hierbei um einen sekundären Hypogonadismus im Sinne einer Störung der gonadotropen Achse handelt, wird durch die Bestimmung von LH und FSH erbracht, deren Serumwerte nicht erhöht sein dürfen, sondern normal oder erniedrigt sind.

2.) Dynamische Tests:

Die Diagnose einer gonadotropen Insuffizienz bedarf keiner dynamischen Tests. Traditionellerweise wird jedoch noch im Rahmen des *kombinierten Releasing-Hormon-Tests* ein **GnRH-Stimulationstest** durchgeführt (s.u.)

### Diagnostik - Thyreotrope Insuffizienz

1.) Basalwerte:

Eine sekundäre Hypothyreose (= Insuffizienz der thyreotropen Achse) kann hinreichend durch die Basalwerte von **TSH** (Referenzbereich:  $0,35 - 4,5$  mIU/l) und **FT4** (Referenzbereich:  $0,8 - 1,7$  ng/dl) diagnostiziert werden.

Bewertung:      Insuffizienz wenn,  
                    FT 4    erniedrigt und  
                    TSH    normal bzw. erniedrigt.

2.) Dynamische Tests:

Die Diagnose einer thyreotropen Insuffizienz bedarf keiner dynamischen Tests. Traditionellerweise wird jedoch noch im Rahmen des *kombinierten Releasing-Hormon-Tests* ein **TRH-Stimulationstest** durchgeführt (s.u.).

### Diagnostik - Adrenocorticotrope Insuffizienz

1.) Basalwerte:

Die morgendlich gemessenen Basalwerte von **ACTH** (Referenzbereich:  $5 - 35$  pg/ml) und **Kortisol** dienen i.d.R. nur zur Orientierung.

Bewertung:      Insuffizienz wenn,  
                    Kortisol morgens  $< 4$  µg/dl  
                    ACTH im o.g. Referenzbereich

**Cave:** Ein morgendlich gemessenes Kortisol im sog. Referenzbereich von 4,3 - 22,4 µg/dl schließt eine Nebennierenrindeninsuffizienz nicht aus!

2.) Dynamische Tests:

Das Übersehen einer adrenocorticotropen Insuffizienz kann für den Patienten lebensbedrohliche Folgen haben. Der definitive Ausschluss einer adrenocorticotropen Insuffizienz sollte deshalb über einen dynamischen Test erfolgen.

2a.) **ACTH-Kurztest (= „Synacthentest“)**

*Sehr einfach durchzuführen, deshalb hiesiger 1st-Line-Test*

Ungefähr 1 Monat nach einem ACTH-Ausfall kommt es zu einer konsekutiven Nebennierenrinden- (NNR-) Involution / Atrophie. Deshalb kann eine verminderte Stimulationsfähigkeit der Kortisolausschüttung nach ACTH-Stimulation auch als Ausdruck einer sekundär bedingten NNR-Insuffizienz gewertet werden.

Durchführung : i.v. Gabe von 250 µg ACTH<sup>1-24</sup> (Synacthen) als Bolus  
Bestimmungen von Kortisol nach 30 und 60 Minuten

Bewertung: Insuffizienz,  
wenn Maximalwert für Kortisol weniger als 20 µg/l beträgt

2b.) **Insulinhypoglykämietest**

*Goldstandard, Durchführung jedoch nur in Rü mit Endokrinologie*

Aufklärung (!)

KI: Epilepsie, kardiovaskuläre Erkrankungen, D.m.

Durchführung: morgens nüchtern, 2 Venenverweilkanülen  
5 x 20-mL-Spritzen mit 40% Glukose bereithalten  
i.v. Gabe von 0,1 bis 0,15 IE Normalinsulin / kg KG

hierdurch Induktion einer Hypoglykämie < 40 (50) mg/dl  
(tritt i.d.R. nach 15 bis 45 min auf)

engmaschige Bestimmungen von S-Glukose und GH.  
(0, 15, 30, 60, 90, 120 min)

**Cave:** im Falle schwerer neuroglykopenener Symptome:  
(= Krampfanfall, Bewusstlosigkeit):  
- sofort 40 mL 40% Glukose i.v. (=16 g Glukose)  
- sofern kein sofortiges Aufklaren:  
-- weiter Glukose geben  
-- Notfallteam hinzurufen

*Test – wann immer möglich - zu Ende führen!*

|            |  |
|------------|--|
| Testende : | 50 mg Hydrokortison p.o.<br>orale Nahrungszufuhr<br>1 Stunde Nachüberwachung |
| Bewertung: | Insuffizienz,<br>wenn Maximalwert für Kortisol weniger als 20 µg/l beträgt   |

2c.) **CRH-Test** (s.u. *kombinierter Releasing-Hormon-Test*).

### Diagnostik - Mammatrope Achse

Basalwerte (**Prolaktin**bestimmung stets morgens nüchtern):

Bewertung: Hinweise für Entzügelungshyperprolaktinämie  
wenn Prolaktin-Wert zwischen 20 und 100 µg/l beträgt

Hinweise für Insuffizienz  
(d.h. schwerste Hypophysenschädigung),  
wenn Prolaktin < 2 µg/l beträgt

*Cave:*

- Differenzialdiagnostisch muss bei einer moderaten Prolaktinerhöhung auch stets an ein Mikroprolaktinom gedacht werden.
- Weiter kann der Nachweis einer diskret bis moderaten Prolaktinerhöhung (20 bis 100 µg/l) falsch positiv sein, da Prl pulsatil ausgeschüttet wird und eine circadiane Rhythmik (höchste Werte morgens) aufweist.
- Geringe Stressereignisse (wie z.B. durch die Blutentnahme selbst) oder auch eine vorherige körperliche Untersuchung mit Palpation der Mammae führen ebenfalls zu einer Prolaktinerhöhung.
- Weiter erwähnenswert sind Prolaktinerhöhungen infolge einer Komorbidität (primäre Hypothyreose) oder infolge einer dopamin-antagonistische Komedikation (Neuroleptika, Antiemetika).
- Prl-Spiegel sind bei Frauen (<25 µg/l) generell etwas höher als bei Männern (<20 µg/l); hinzu kommt, dass der Prl-Spiegel in der Lutealphase (und natürlich auch während der Schwangerschaft und Stillzeit) nochmals deutlich ansteigen kann.

---

## Anhang zur Hypophysenvorderlappen-Diagnostik (HVL)

### Kombinierter Releasing-Hormon-Test (“kombinierter Hypophysentest”)

Der **Kombinierte Releasing-Hormon-Test** ist ein veraltetes und vermeintliches Gesamtpaket zur Diagnostik der Hypophysenvorderlappenfunktion. Hinsichtlich einiger HVL-Achsen liefert er eine Überdiagnostik (gonadotrope und thyreotrope Achse), für andere Achsen ist er diagnostisch häufig nicht ausreichend (somatotrope und adrenocorticotrope Achse).

Der Kombinierte Releasing-Hormone-Test hat heute nicht mehr den Stellenwert eines Standardtests und sollte deshalb nur nach konsiliarischer endokrinologischer Rücksprache durchgeführt werden. Eine Aufklärung des Patienten (v.a. im Hinblick auf den TRH-Test und GnRH-Test) ist notwendig.

#### „Kombinierter Hypophysentest“ – Ablauf und Testumfang:

|                              |                |                                    |  |
|------------------------------|----------------|------------------------------------|--|
| [1.] Basalwertbestimmung von | [a ]           | STH <sub>b</sub>                   |  |
|                              | [b ]           | LH <sub>b</sub> / FSH <sub>b</sub> |  |
|                              | [c ]           | TSH <sub>b</sub>                   |  |
|                              | [d1]           | ACTH <sub>b</sub>                  |  |
|                              | sowie von [d2] | Kortisol <sub>b</sub>              |  |
| [2.] Simultane Gabe von      | [a ]           | 100 µg GHRH                        |  |
|                              | [b ]           | 100 µg GnRH                        |  |
|                              | [c ]           | 200 µg TRH                         |  |
|                              | [d ]           | 100 µg CRH                         |  |
| [3.] Stimulationswerte von   | [a ]           | STH <sub>s</sub>                   | zum Zeitpunkt t30', t60'               |
|                              | [b ]           | LH <sub>s</sub> / FSH <sub>s</sub> | zum Zeitpunkt t30' (t60')              |
|                              | [c ]           | TSH <sub>s</sub>                   | zum Zeitpunkt t30' (t60')              |
|                              | [d1]           | ACTH <sub>s</sub>                  | zum Zeitpunkt t15',t30',t45',t60',t90' |
| sowie von                    | [d2]           | Kortisol <sub>s</sub>              | zum Zeitpunkt t15',t30',t45',t60',t90' |

#### „Kombinierter Hypophysentest“ - Bewertung der Testergebnisse:

**GHRH-Test.** Normal ist, daß STH<sub>s</sub> fünf- bis zehnfach höher ist als STH<sub>b</sub>. Bei Erwachsenen wird gewöhnlich zwischen STH<sub>b</sub> und STH<sub>s</sub> eine absolute Differenz  $\Delta$  von mehr als 5 µg/l gefordert. Bei Kindern kann von einer intakten somatotropen Achse ausgegangen werden, wenn STH<sub>s</sub> >10 µg/l beträgt. (STH<sub>s</sub> fällt im Rahmen eines Kombinierten Releasing-Hormon-Tests niedriger aus als im Rahmen eines gesonderten GHRH-Tests)

**GnRH-Test.** Normal ist, daß LH<sub>s</sub> um vier- bis fünffach höher ist als LH<sub>b</sub> und FSH<sub>s</sub> um zweifach höher ist als FSH<sub>b</sub> (sogenannte adulte Reaktion). Eine stärker ausgeprägte Stimulierbarkeit findet sich bei der Frau physiologischerweise mitzyklisch und in der Menopause. Das sogenannte adoleszente Reaktionsmuster ist gegeben, wenn kein Anstieg von FSH<sub>s</sub> bzw. LH<sub>s</sub> gegenüber FSH<sub>b</sub> bzw. LH<sub>b</sub> erfolgt. [iii.] Das sogenannte infantile Reaktionsmuster reflektiert die schwerste Schädigung der gonadotropen Achse, hier findet sich keine Stimulierbarkeit von LH, wohingegen FSH<sub>s</sub> um ein  $\Delta$  von 1 bis 5 IU/l gegenüber FSH<sub>b</sub> ansteigt. Cave: Im Zusammenhang mit dem Gn-RH Test sollte man den Patienten unbedingt darauf aufmerksam machen, daß nach Injektion

von GnRH vorübergehend Bauchschmerzen, Kopfschmerzen und auch Übelkeit auftreten können. Selten kann GnRH auch eine verstärkte Regelblutung oder eine vorzeitige Ovulation auslösen. Im Zusammenhang mit großen Tumoren in der Hypophyse ist für den Gn-RH-Test die Gefahr einer Tumorapoplexie beschrieben worden (offenbar aber viel seltener als beim TRH-Test, s.u.).

**TRH-Test.** Normal ist, daß  $TSH_s$  zwei- bis vierfach höher ist als  $TSH_b$ . Dabei sollte zwischen  $TSH_b$  und  $TSH_s$  eine absolute Differenz  $\Delta$  von 2,5 bis 25 mU/l bestehen. Frauen zeigen generell eine stärkere Antwort als Männer. ( $TSH_s$  fällt im Rahmen des Kombinierten Releasing-Hormon-Tests höher aus als im Rahmen eines gesonderten TRH-Tests). Cave: Der TRH-Test wird als die „gefährlichste“ Komponente innerhalb des kombinierten Hypophysentests erachtet. Strenge Kontraindikationen sind ein zerebrales Anfallsleiden und Schwangerschaft; relative Kontraindikation ist das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit. Unbedingt sollte der Patient darauf aufmerksam gemacht werden, dass es regelhaft nach TRH-Gabe zu folgenden kurzfristigen (etwa ein bis drei Minuten anhaltend) Nebenwirkungen kommen kann: Hitzegefühl, Übelkeit, Harndrang, Geschmacks(miß)empfindungen. Ernster zu nehmen ist die Gefahr einer Tumorapoplexie bei bekanntem Vorliegen eines Hypophysenadenoms. Alarmzeichen für eine Tumorapoplexie sind längerfristig anhaltende Kopfschmerzen und / oder Visusverlust.

**CRH-Test.** Der CRH-Test hat das Problem, daß seine Spezifität ziemlich gering ist (d.h. Problem häufiger falsch positiver Ergebnisse). Dennoch ist eine strikte Interpretation der Stimulationswerte ( $ACTH_s$  bzw.  $Kortisol_s$ ) zu fordern, damit keine sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz übersehen wird. Der CRH-Test gilt als normal, wenn  $ACTH_s$  zwei- bis vierfach höher ist als  $ACTH_b$  und das  $Kortisol_s > 20 \mu\text{g/dl}$  beträgt. Ein  $Kortisol_s < 18 \mu\text{g/dl}$  muss als Ausdruck einer adrenocorticotropen Insuffizienz gewertet werden.

Der Patient sollte im Zusammenhang mit dem CRH-Test darüber aufgeklärt werden, daß es durch Applikation der CRH-Komponente zu unangenehmen Wärmeempfindungen im Kopf-Halsbereich sowie zu Geruchs- und Geschmacksstörungen kommen kann.

---

## Laborchemische Diagnostik der Hypophysenhinterlappenfunktion (HHL) – Diabetes insipidus centralis

### 1.) Basalwerte:

Ein Screening-Verfahren für das Vorliegen einer hypotonen Polyurie ist die **Messung des Harnvolumens über 24 Stunden** mit Bestimmung der **Urinosmolalität**.

Bewertung: Verdächtig für Polyurie, wenn  
Urinmenge > 30 ml / kg KG / Tag  
U-Osmolalität < 300 mOsmol/ kg

*Cave:* Nicht jede Polyurie ist durch einen Diabetes insipidus bedingt (vgl. Hyperglykämie, Hyperkalziämie, Hypokaliämie, polyurisches Nierenversagen)

Die Messung von **ADH** macht nur in Zusammenschau mit der **Serumosmolalität** Sinn.

Bewertung: Verdächtig für Diabetes insipidus centralis, wenn  
ADH < 5 pg/ml bei konkomitanter  
S-Osmolalität > 295 mOsmol/ kg

### 2.) Dynamische Tests - **Durstversuch:**

*Test wird bei uns auf Intensivstation durchgeführt – Indikationsstellung nur in Rücksprache mit Endokrinologie*

Der Durstversuch dient der Bestätigung des Diabetes insipidus centralis und der Abgrenzung anderer Entitäten (Diabetes insipidus renalis, psychogene Polydipsie)

Aufklärung (!)

Kontraindikationen: Schwere Akuterkrankungen, insbesondere Elektrolytstörungen, fieberhafte Zustände, akute Herz- oder Niereninsuffizienz.

Beginn: Morgens gegen 7 Uhr. Der Patient darf zuvor noch ein leichtes Frühstück inklusive Flüssigkeitszufuhr (jedoch kein Kaffee!) zu sich nehmen.

Der Patient wird gewogen, eine Venenverweilkanüle wird angelegt. Es erfolgt die Basis-Blutentnahme (S-Natrium, S-Osmolalität) sowie die Abgabe einer Urinprobe (U-Osmolalität).

Verlauf: Absolute Flüssigkeits- und Nahrungskarenz.  
Stündliche Messung und Dokumentation von  
- Gewicht / Puls / Blutdruck  
- Harnmenge mit Bestimmung der Urinosmolalität  
Zweistündliche Blutentnahmen für S-Natrium und S-Osmolalität

Dauer: Übergang zur Endphase des Tests nach 12 Stunden oder wenn eines der folgenden Abbruchkriterien erfüllt ist:

- über einen Zeitraum von 3 Stunden Anstieg der U-Osmolalität um weniger als  $\Delta 30$  mosmol/kg
- S-Natrium  $> 150$  mMol
- S-Osmolalität  $> 200$  mOsmol/kg
- Gewichtsverlust  $> 3\%$  des Ausgangsgewichtes

keine Endphase durchführen, sondern definitiver Abbruch bei

- Erheblichem Blutdruckabfall mit Kreislaufdysregulation
- Unerträglichem Durst
- U-Osmolalität  $> 800$  mOsmol/kg  
(= Diabetes insipidus ausgeschlossen)

Endphase: 4  $\mu$ g Desmopressin (Minirin©) s.c. oder i.v.  
Messung der U-Osmolalität in Urinportionen nach  
30, 60 (und 120) Minuten

alternativ:

20  $\mu$ g Desmopressin (Minirin©) intranasal  
Messung der U-Osmolalität in Urinportion nach 120 Minuten

Bewertung:

Kompletter Diabetes insipidus centralis, wenn

- (a) am Ende der Durstphase und vor Desmopressingabe:  
Quotient aus U-Osmolalität und S-Osmolalität  $< 1$

und

- (b) nach Desmopressingabe:  
Anstieg der U-Osmolalität auf mehr als das 1,5 fache

Partieller Diabetes insipidus centralis, wenn

- (a) am Ende der Durstphase und vor Desmopressingabe:  
Quotient aus U-Osmolalität und S-Osmolalität  $> 1$ ,  
jedoch U-Osmolalität  $< 750$  mOsmol/kg

und

- (b) nach Desmopressingabe:  
Anstieg der U-Osmolalität auf mehr als das 1,5 fache

## Bildgebung bei Hypophyseninsuffizienz

Wenn die Diagnose der Hypophyseninsuffizienz bestätigt ist, sollte ein **MRT-Hypophysenregion** zum Ausschluss von Tumoren und anderen Läsionen der sellären und parasellären Region durchgeführt werden (*Cave: Die Hypophysendarstellung erfordert eine bestimmte Aufnahmetechnik, deshalb immer präzise Fragestellung an den Radiologen*).

Bei nachgewiesener Hypophyseninsuffizienz wird aufgrund des erhöhten Risikos für eine Osteoporose auch eine Knochendichtemessung (**DXA-Osteodensitometrie**) empfohlen.

|   |  |
|---|--|
| © Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Regensburg, 01.05.2009 |  |
| <b>Verfasser</b>  |  |
| E-mail:   | margarita.bala@klinik.uni-regensburg.de  |
| Hausfunk:   | 1545   |
| <b>Literatur</b>  |  |
| <u>AWMF Leitlinien:</u>   | (keine)  |
| <u>Internationale Leitlinien:</u>   | (keine)  |
| <u>Aktuelle Übersichtsartikel:</u>  | Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla GK, Ghigo E. Hypopituitarism. Lancet 2007;369(9571):1461-70<br><br>Hensen J. Hypophyseninsuffizienz im Erwachsenenalter: Diagnostik und Therapie. Medizinische Klinik 2009;104(3):225-235<br><br>www.utdol.com |

**Empfehlungen ohne Gewähr, Verantwortung liegt bei behandelnder Ärztin/Arzt!**