B. Manfras | S. Diederich
W.A. Mann | C. Land
C. Keck (Hrsg.)

Praxis-handbuch Endokrinologie

Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft

B. Manfras | S. Diederich | W.A. Mann
C. Land | C. Keck (Hrsg.)

Praxishandbuch Endokrinologie

Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft

B. Manfras | S. Diederich | W.A. Mann
C. Land | C. Keck (Hrsg.)

Praxishandbuch Endokrinologie

mit Beiträgen von
A. Barthel | G. Benker | A. Böhme | A. Braner | N. Brenner | C. Bullmann
S. Diederich | I. Dornauf | S. Gaissmaier | B. Gerbert | K. Golombeck-Banse
M.A. Graf | O.E. Janßen | K. Jungheim | C. Keck | D. Kunze | C. Land
K.-P. Liesenkötter | S. Lojewski | B. Manfras | W.A. Mann | M. Morlot
M. Motamedi | C.-J. Partsch | M.M. Ritter | S.E. Segerer | M. Shahin
H. Siggelkow | N. Stahnke | B. Stamm | K.-H. Usadel | K. von Werder
R.P. Willig | A. Wüsthof

Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft

Die Herausgeber

PD Dr. med. Burkhard Manfras, MBA
MVZ endokrinologikum Ulm
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen und Infektiologie
Keltergasse 1
89073 Ulm

Prof. Dr. med. Sven Diederich
endokrinologikum Berlin am Gendarmenmarkt
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen, internistische, gynäkologische und Kinder-Endokrinologie, Rheumatologie
Friedrichstr. 76 (Q 207)
10117 Berlin

PD Dr. med. W. Alexander Mann
endokrinologikum Frankfurt am Main
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen
Rheumatologie, Osteologie und gynäkologische Endokrinologie
Stresemannallee 1/3
60596 Frankfurt

PD Dr. med. Christof Land
MVZ endokrinologikum München
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen
Promenadeplatz 12
80333 München

Prof. Dr. med. Christoph Keck
endokrinologikum Hamburg
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen, Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie
Lornsenstraße 4–6
22767 Hamburg

MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG
Unterbaumstr. 4
10117 Berlin
www.mwv-berlin.de

ISBN 978-3-95466-379-8 (eBook: PDF)

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Informationen sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.

© MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Berlin, 2015

Dieses Werk ist einschließlich aller seiner Teile urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Die Verfasser haben große Mühe darauf verwandt, die fachlichen Inhalte auf den Stand der Wissenschaft bei Drucklegung zu bringen. Dennoch sind Irrtümer oder Druckfehler nie auszuschließen. Daher kann der Verlag für Angaben zum diagnostischen oder therapeutischen Vorgehen (zum Beispiel Dosierungsanweisungen oder Applikationsformen) keine Gewähr übernehmen. Derartige Angaben müssen vom Leser im Einzelfall anhand der Produktinformation der jeweiligen Hersteller und anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Eventuelle Errata zum Download finden Sie jederzeit aktuell auf der Verlags-Website.

Produkt-/Projektmanagement: Susann Weber, Berlin
Lektorat: Monika Laut-Zimmermann, Berlin
Layout, Satz, Herstellung: eScriptum GmbH & Co KG – Publishing Services, Berlin

Zuschriften und Kritik an:
MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG, Unterbaumstr. 4, 10117 Berlin, lektorat@mwv-berlin.de

Vorwort

Die Endokrinologie gehört zu den zentralen Disziplinen der Medizin. Die Anzahl der Menschen mit Hormon- oder Stoffwechselerkrankungen ist hoch. Das breite Spektrum endokriner Störungen umfasst „Volkskrankheiten" wie Diabetes und Schilddrüsenerkrankungen sowie die pädiatrische und gynäkologische Endokrinologie, einschließlich der Thematik des „unerfüllten Kinderwunsches". In endokrinologischen Zentren werden darüber hinaus eher seltene Entitäten diagnostiziert und behandelt – oftmals ist hierzu ein interdisziplinäres Vorgehen erforderlich. Der Nachweis oder Ausschluss endokriner Störungen erfordert einen zielorientierten diagnostischen Ansatz mit differenzierter Anamnese, körperlicher Untersuchung und Labordiagnostik.

Das Praxishandbuch Endokrinologie vermittelt – anders als klassische Lehrbücher – einen symptomorientierten Zugang zu diagnostischen Pfaden und therapeutischen Entscheidungen unter Anwendung zahlreicher Algorithmen und Tabellen.

Alle Autoren haben ihre Beiträge vor dem Hintergrund einer jahrzehntelangen klinischen Tätigkeit und des aktuellen Wissensstandes verfasst und mit wertvollen Praxistipps versehen. Den Autoren sei für ihr unermüdliches Engagement gedankt.

Unser besonderer Dank gilt Frau Frauke Budig für die Planung und Koordination sowie die Lektoratsarbeit.

Wir hoffen, nicht nur dem endokrinologisch versierten Experten, sondern besonders dem in endokrinologischen Fragestellungen weniger erfahrenen Arzt mit diesem Buch eine Orientierungshilfe in der täglichen Praxis zu geben.

Burkhard Manfras
Sven Diederich
W. Alexander Mann
Christof Land
Christoph Keck

Die Autoren

Prof. Dr. med. Andreas Barthel
MVZ endokrinologikum Ruhr
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen
Alter Markt 4
44866 Bochum

Prof. Dr. med. Georg Benker
MVZ endokrinologikum Ruhr
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen
Alter Markt 4
44866 Bochum

PD Dr. med. Angelika Böhme
onkologikum Frankfurt am Museumsufer
Schaubstr. 16
60596 Frankfurt

Dr. med. Axel Braner
endokrinologikum Frankfurt am Main
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen
Rheumatologie, Osteologie und gynäkologische Endokrinologie
Stresemannallee 3
60596 Frankfurt

Dr. med. Niki Brenner
endokrinologikum Berlin am Gendarmenmarkt
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen,
internistische, gynäkologische und Kinder-Endokrinologie,
Rheumatologie
Friedrichstr. 76 (Q 207)
10117 Berlin

Dr. med. Catharina Bullmann
amedes MVZ Hamburg – Facharztzentrum
Mönckebergstr. 10
20095 Hamburg

Prof. Dr. med. Sven Diederich
endokrinologikum Berlin am Gendarmenmarkt
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen,
internistische, gynäkologische und Kinder-Endokrinologie,
Rheumatologie
Friedrichstr. 76 (Q 207)
10117 Berlin

Dr. med. Imke Dornauf
endokrinologikum Frankfurt am Main
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen
Rheumatologie, Osteologie und gynäkologische Endokrinologie
Stresemannallee 1/3
60596 Frankfurt

Dr. med. Sibylle Gaissmaier
MVZ endokrinologikum München
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen
Promenadeplatz 12
80333 München

Dr. med. Birgit Gerbert
MVZ endokrinologikum Dresden
Prager Straße 2a
01069 Dresden

Dr. med. Kirstin Golombeck-Banse
endokrinologikum Hannover am Raschplatz
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen
Rundestraße 10
30161 Hannover

PD Dr. med. Michael A. Graf
endokrinologikum Hamburg
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen,
Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie
Lornsenstraße 4–6
22767 Hamburg

PD Dr. med. Onno E. Janßen
MVZ endokrinologikum Hamburg
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen,
Reproduktionsmedizin und pränatale Medizin
Lornsenstr. 4–6
22767 Hamburg

Dr. med. Kerstin Jungheim
endokrinologikum Frankfurt am Main
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen
Rheumatologie, Osteologie und gynäkologische Endokrinologie
Stresemannallee 1/3
60596 Frankfurt

Prof. Dr. med. Christoph Keck
endokrinologikum Hamburg
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen,
Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie
Lornsenstraße 4–6
22767 Hamburg

Prof. Dr. med. Detlef Kunze
Kinderendokrinologische Praxis
Kratzerstr. 22
80638 München

PD Dr. med. Christof Land
MVZ endokrinologikum München
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen
Promenadeplatz 12
80333 München

Dr. med. Klaus-Peter Liesenkötter
endokrinologikum Berlin am Gendarmenmarkt
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen
Friedrichstraße 76 (Q 207)
10117 Berlin

Dr. med. Stefanie Lojewski
endokrinologikum Frankfurt am Main
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen
Rheumatologie, Osteologie und gynäkologische Endokrinologie
Stresemannallee 1/3
60596 Frankfurt

PD Dr. med. Burkhard Manfras, MBA
MVZ endokrinologikum Ulm
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen und Infektiologie
Keltergasse 1
89073 Ulm

PD Dr. med. W. Alexander Mann
endokrinologikum Frankfurt am Main
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen
Rheumatologie, Osteologie und gynäkologische Endokrinologie
Stresemannallee 1/3
60596 Frankfurt

Dr. med. Michel Morlot
endokrinologikum Hannover am Raschplatz
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen
Rundestraße 10
30161 Hannover

Dr. med. Mandana Motamedi
Kinderwunschzentrum Altonaer Straße
im Gynaekologicum Hamburg
Medizinisches Versorgungszentrum GbR
Altonaer Straße 59
20357 Hamburg

Prof. Dr. med. Carl-Joachim Partsch
endokrinologikum Hamburg
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen,
Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie
Lornsenstraße 4–6
22767 Hamburg

Prof. Dr. med. Dipl.-Biochem. Michael M. Ritter
HELIOS Klinikum Berlin-Buch
Diabetologie und Endokrinologie
Schwanebecker Chaussee 50
13125 Berlin

PD Dr. med. Sabine Elisabeth Segerer
endokrinologikum Hamburg
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen,
Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie
Lornsenstraße 4–6
22767 Hamburg

Dr. med. Manal Shahin
endokrinologikum Frankfurt am Main
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen
Rheumatologie, Osteologie und gynäkologische Endokrinologie
Stresemannallee 1/3
60596 Frankfurt

Prof. Dr. med. Heide Siggelkow
MVZ endokrinologikum Göttingen
Zentrum für Hormon und Stoffwechselerkrankungen,
Nuklearmedizin und Humangenetik
Ambulantes Osteologisches Schwerpunktzentrum DVO
Osteologisches Studienzentrum DVO
Von-Siebold-Str. 3
37075 Göttingen
und
Universitätsmedizin Göttingen
Osteologisches Universitätsforschungszentrum DVO für den Bereich Experimentelle Osteologie
Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie
Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen

Prof. Dr. med. Nikolaus Stahnke
MVZ endokrinologikum Hamburg
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen,
Reproduktionsmedizin und pränatale Medizin
Lornsenstraße 4–6
22767 Hamburg

Dr. med. Bettina Stamm
endokrinologikum Saarbrücken
Europaallee 15
66113 Saarbrücken

Prof. Dr. med. Klaus-Henning Usadel
endokrinologikum Frankfurt am Main
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen
Rheumatologie, Osteologie und gynäkologische Endokrinologie
Stresemannallee 1
60596 Frankfurt

Prof. Dr. med. Klaus von Werder, FRCP
Birkensteinstr. 81
83730 Fischbachau

Prof. Dr. med. Rolf Peter Willig
Süderfeldstr. 46 A
22529 Hamburg

Dr. med. Achim Wüsthof
endokrinologikum Hamburg
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen,
Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie
Lornsenstraße 4–6
22767 Hamburg

Inhalt

I Hypophyse 1

1 Hyperprolaktinämie 3
Klaus von Werder

2 Akromegalie 9
Birgit Gerbert

3 Diagnostik und Therapie des Cushing-Syndroms 15
Niki Brenner und Sven Diederich

4 Hypophysäre Tumoren bei Kindern/Jugendlichen 29
Nikolaus Stahnke

5 Diabetes insipidus 35
Catharina Bullmann und Sven Diederich

6 Hyponatriämie 43
Catharina Bullmann und Sven Diederich

II Wachstum und Entwicklung 51

1 Kleinwuchs (KW) 53
Nikolaus Stahnke

2 Entwicklungsstörungen: Hochwuchs bei jugendlichen Mädchen und Jungen – Diagnostik, Differenzialdiagnose und Therapie 59
Rolf Peter Willig

3 Ullrich-Turner-Syndrom (UTS) 63
Nikolaus Stahnke

4 Skelettdysplasien 67
Detlef Kunze

5 Pubertas praecox 73
Carl-Joachim Partsch

6 Pubertas tarda 81
Carl-Joachim Partsch

7 Prämature Teilentwicklungen 93
Carl-Joachim Partsch

8 Pubertätsgynäkomastie 97
Rolf Peter Willig

9 Konnatales adrenogenitales Syndrom (AGS) 101
Rolf Peter Willig und Achim Wüsthof

III Schilddrüse 105

1 Euthyreote Struma und Knoten 107
Georg Benker und Andreas Barthel

2 Autoimmunthyreoiditis (AIT) 123
Georg Benker und Onno E. Janßen

3 Hypothyreose 129
Georg Benker

4 Hyperthyreose 141
Georg Benker

5 Endokrine Orbitopathie 161
Georg Benker

6 Subakute Thyreoiditis und andere Thyreoiditiden 173
Klaus-Henning Usadel, Onno E. Janßen und Georg Benker

7 Differenziertes Schilddrüsenkarzinom 185
Georg Benker und Andreas Barthel

8 C-Zellkarzinom 195
Andreas Barthel und Georg Benker

9 Sonstige maligne Schilddrüsentumoren 205
Georg Benker

10 Schilddrüse und Schwangerschaft 211
Georg Benker und Onno E. Janßen

11 Angeborene Störungen der Schilddrüse 227
Michel Morlot

12 Besonderheiten im Kindesalter 233
Michel Morlot

IV Nebenniere 237

1 Primärer Hyperaldosteronismus/Mineralokortikoidhypertonie 239
Sven Diederich

2 Phäochromozytom 249
Sven Diederich

3 Adrenogenitales Syndrom (AGS)/congenital adrenal hyperplasia (CAH) vom Typ 21-Hydroxylase-Mangel 255
Klaus-Peter Liesenkötter

4 Nebennierenrindeninsuffizienz 267
Sven Diederich

5 Zufällig entdeckte Nebennierenraumforderung 277
Sven Diederich

V Knochen und Knochenstoffwechsel 285

1 Osteoporosedefinition: Einleitung und Übersicht 287
Heide Siggelkow

2 Primäre Osteoporose 291
Heide Siggelkow

3 Primäre und sekundäre Osteoporose im Kindes- und Jugendalter 299
Christof Land

4 Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT) 307
Birgit Gerbert

5 Sekundäre Osteoporose: sekundärer Hyperparathyreoidismus 311
Heide Siggelkow

6 Störungen des Kalziumphosphat-Metabolismus im Kindes- und Jugendalter 317
Christof Land

7 Störungen des Phosphatstoffwechsels 327
Bettina Stamm

8 Seltene Osteopathien 333
Heide Siggelkow

VI Andrologie 339

1 Gynäkomastie 341
Burkhard Manfras

2 Hypogonadismus des Mannes 349
Burkhard Manfras

3 Sexuelle Dysfunktion des Mannes: erektile Dysfunktion, Libidomangel und Ejakulationsstörungen 361
Burkhard Manfras

4 Transsexualität, Geschlechtsdysphorie, Geschlechtsidentifizierungsstörung 367
Burkhard Manfras

5 Hodentumoren 375
Burkhard Manfras

VII Gynäkologie 383

1 Zyklusstörungen 385
Michael A. Graf

2 Das Syndrom der polyzystischen Ovarien 397
Onno E. Janßen und Christoph Keck

3 Ovarielle Stimulation 419
Christoph Keck

4 Ovarielles Überstimulationssyndrom 435
Christoph Keck

5 Habituelle Aborte 445
Sabine Elisabeth Segerer

6 Endometriose 455
Stefanie Lojewski

7 Kutane Androgenisierungserscheinungen 461
Imke Dornauf

8 Kontrazeption 465
Sabine Elisabeth Segerer

9 Menopause und Klimakterium 477
Mandana Motamedi

10 Abklärung bei Libidostörung 485
Kirstin Golombeck-Banse

VIII Polyglanduläre Syndrome 497

1 Autoimmune polyglanduläre Syndrome (APS) 499
Manal Shahin und W. Alexander Mann

IX Neuroendokrine Tumoren 507

1 MEN (Multiple endokrine Neoplasie) 509
Kerstin Jungheim

2 Neuroendokrine Tumoren des Pankreas und des Gastrointestinaltrakts (GEP-NET) 513
Burkhard Manfras

X Metabolismus 535

1 Diabetes mellitus 537
Burkhard Manfras und Sibylle Gaissmaier

2 Gestationsdiabetes 593
Burkhard Manfras

3 Adipositas im Erwachsenenalter 605
W. Alexander Mann

4 Adipositas im Kindes- und Jugendalter 613
Detlef Kunze

5 Fettstoffwechselstörungen 617
Michael M. Ritter und W. Alexander Mann

6 Hereditäre Hämochromatose 627
Axel Braner

7 Sekundäre Hämochromatose 631
Angelika Böhme

XI Symptombezogene Differenzialdiagnostik 635

1 Störungen des Magnesiumstoffwechsels 637
Bettina Stamm

2 Hyperhidrose 641
Bettina Stamm

Sachwortverzeichnis 646

I

Hypophyse

1 Hyperprolaktinämie _____ 3
Klaus von Werder

2 Akromegalie _____ 9
Birgit Gerbert

3 Diagnostik und Therapie des Cushing-Syndroms _____ 15
Niki Brenner und Sven Diederich

4 Hypophysäre Tumoren bei Kindern/Jugendlichen _____ 29
Nikolaus Stahnke

5 Diabetes insipidus _____ 35
Catharina Bullmann und Sven Diederich

6 Hyponatriämie _____ 43
Catharina Bullmann und Sven Diederich

1 Hyperprolaktinämie

Klaus von Werder

1.1 Definition

Bei einer *Hyperprolaktinämie* liegt der morgendliche basale Prolaktinspiegel oberhalb der Norm.

Bei der *Grenzhyperprolaktinämie* liegen die Prolaktinspiegel im oberen Normbereich. Dazu besteht eine auf die Prolaktinerhöhung zurückführbare Klinik.

Bei der *Makroprolaktinämie* ist der Prolaktinspiegel erhöht, ohne dass eine Klinik auftritt.

1.2 Physiologie

1.2.1 Biologische Aktivität

Prolaktin (PRL) ist ein einkettiges Eiweißhormon mit 199 Aminosäuren und drei Disulfidbrücken, Molekülmasse 23.000 Dalton.

Im Blut zirkulieren neben monomerem PRL dimere und polymere PRL-Formen. Bei dem Makroprolaktin, das keine biologische Aktivität aufweist, handelt es sich um einen PRL-Autoantikörperkomplex.

Bei der Frau ist Prolaktin ein wichtiges Reproduktionshormon, das postpartal Laktation und Anovulation aufrechterhält. Eine physiologische Bedeutung ist beim Mann nicht bekannt (von Werder 2005).

1.2.2 Prolaktinsekretion

PRL wird in den laktotrophen Zellen des Hypophysenvorderlappens (HVL) gebildet. Es steht unter vornehmlich inhibitorischer dopaminerger Kontrolle. PRL-Spiegel unterliegen einem Tagesrhythmus. Morgendliche PRL-Spiegel liegen bei Frauen zwischen 5 und 25 ng/ml, bei Männern unter 15 ng/ml. Die Halbwertszeit beträgt 50 Minuten, die Produktionsrate ca. 400 µg pro Tag. Während der Schwangerschaft kommt es östrogenbedingt zu einem Anstieg der PRL-Spiegel, die vor dem Geburtstermin zehnfach höher liegen als vor der Konzeption. Dabei blockieren die plazentaren Steroidhormone die biologische PRL-Wirkung an der Brust. Nach deren postpartalem Abfall kommt

es innerhalb von 24 Stunden zur Manifestation des PRL-Effekts, d.h. die Milch schießt ein. Der Östrogenentzug führt zu einer Reduktion des Hypophysenvolumens und Abfall der PRL-Spiegel, die nach vier Wochen den Ausgangswert erreichen. Der Saugreiz führt zu intermittierenden PRL-Anstiegen, die die Laktation und Anovulation unterhalten (von Werder 2005).

1.3 Pathophysiologie

Die Hyperprolaktinämie, bei der Frau häufiger als beim Mann, ist die häufigste HVL-Hormon-Mehrsekretion des Menschen (s. Tab. 1). 80% der Prolaktinome bei der Frau sind Mikroprolaktinome, 20% Makroprolaktinome. Bei Männern werden Mikroprolaktinome seltener beobachtet, in 95% der Fälle handelt es sich um Makroprolaktinome (Bevan et al. 1992). Prolaktinome können im Rahmen der Multiplen endokrinen Neoplasie Typ I auftreten.

Selten sind maligne Prolaktinome (PRL-Zellkarzinome).

Neben dem Prolaktinom kann die Störung der hypothalamischen Dopaminfreisetzung bzw. die Obstruktion des portalen Blutflusses zur Hyperprolaktinämie führen (s. Tab. 1). Selten ist eine primäre Hypothyreose Ursache der Hyperprolaktinämie. Dagegen ist eine durch Pharmaka hervorgerufene Hyperprolaktinämie häufig. Findet sich kein HVL-Adenom oder eine andere Erklärung, wird die Hyperprolaktinämie als funktionell bezeichnet. Wahrscheinlich handelt es sich auch um sehr kleine Mikroadenome, die mit dem MRT nicht entdeckt werden können. Eine ektope PRL-Sekretion ist in der Literatur nicht dokumentiert.

1.4 Klinik der Hyperprolaktinämie

Erhöhte PRL-Spiegel führen bei Frauen zur Galaktorrhoe und über die Unterdrückung der pul-

Tab. 1 Ursachen der pathologischen Hyperprolaktinämie

Autonome hypophysäre Prolaktinsekretion	Mikroprolaktinom
	Makroprolaktinom
Gestörte hypothalamische Dopaminfreisetzung oder Transport zu den laktotrophen HVL-Zellen	Hypothalamische Tumoren (z.B. Kraniopharyngiome)
	nicht-PRL sezernierende HVL-Adenome („Pseudoprolaktinom“)
	Granulomatöse Erkrankungen der basalen Meningen (z.B. Sarkoidose)
	Trauma (Hypophysenstielabriss)
Stimulation der laktotrophen Zelle, die physiologische Inhibition überwiegend	Hypothyreose (TRH)
Arzneimittel	Dopaminrezeptor-Antagonisten (Benzamide, Phenothiazine, Butyrophenone)
	Monoamindepletoren (Reserpin)
	Monoaminsynthese-Hemmer (Alpha-Methyldopa)
	Monoamin-uptake-Hemmer (trizyklische Antidepressiva)
	Östrogene (hohe Dosierung, z.B. Transsexuelle)
Andere Ursachen	Nierenversagen (Rezeptordefekt an der laktotrophen Zelle)
	Leberzirrhose (Neurotransmitter-Dysfunktion?)
	Erkrankung der Thoraxwand
Idiopathische funktionelle Hyperprolaktinämie	

satilen GnRH-Freisetzung zum Hypogonadismus bei Mann und Frau. Bei Männern kommt es zu Libido- und Potenzverlust, seltener zur Galaktorrhoe (s. Tab. 2). Bei der Frau reichen die Störungen der Ovarialinsuffizienz von Gelbkörperschwäche über anovulatorische Zyklen bis zur Amenorrhoe. Zwischen 15–20% der sekundären und bis 10% der primären Amenorrhoe haben als Ursache eine Hyperprolaktinämie.

Deswegen sollte die PRL-Bestimmung die erste Hormonbestimmung bei Zyklusstörungen sein.

Der Östrogenmangel kann zur Osteoporose und bei Persistieren der Androgenfreisetzung zu Hirsutismus und Seborrhoe führen (von Werder 2005).

Darüber hinaus können Makroprolaktinome zu einer Störung der HVL-Funktion bzw. über supraselläre Extension zur Gesichtsfeldeinschränkung und anderen neurologischen Symptomen führen.

Tab. 2 Klinische Symptomatik der Hyperprolaktinämie

Frauen	Männer
Amenorrhoe	Libidostörung
Oligomenorrhoe	Potenzstörung
Corpus-Luteum-Insuffizienz	Hypogonadismus mit und ohne Gynäkomastie
Anovulation	Galaktorrhoe (selten)
Galaktorrhoe	
Libidoverlust	
Androgenisierung (z.B. Seborrhoe, Hirsutismus)	
Osteopenie	
Zeichen eines Hypophysentumors	
Hypophysenvorderlappeninsuffizienz	
Gesichtsfeldeinschränkung	
Kopfschmerzen	
zerebrale Störungen (z.B. Foramen-Monroi-Blockade)	

1.5 Diagnostik der Hyperprolaktinämie

Die PRL-Bestimmung sollte in der Regel vormittags unter Ruhebedingungen erfolgen, da Stress die PRL-Spiegel ansteigen lässt.

Keine gynäkologische oder Brustuntersuchung vor der Blutabnahme!

Besteht eine Klinik mit Verdacht auf Hyperprolaktinämie und liegt der erstgemessene Spiegel im oberen Normbereich, sollten zwei weitere PRL-Spiegel in mindestens stündlichen Abständen gemessen werden. Finden sich auch hier PRL-Spiegel im obersten Normbereich, ist die Indikation zur Prolaktin-suppressiven Therapie gegeben.

Mit der immunologischen Bestimmung wird auch Makroprolaktin (PRL-Gammaglobulin-Komplex) miterfasst, das biologisch nicht wirksam ist. In diesem Fall muss die PRL-Bestimmung nach PEG-Fällung wiederholt werden.

Kompliziert wird die Situation, wenn makroprolaktinämische Patienten auch ein Prolaktinom haben (Bronstein 2012). Hier ist eine Therapie indiziert, wobei eine völlige Normalisierung der PRL-Spiegel nicht erreicht werden muss.

Definition von Makroprolaktinämie

1. mäßig erhöhter PRL-Spiegel (< 250 ng/ml)
2. keine entsprechende Klinik (normale Gonadenfunktion)
3. Nachweis von „big-big“ Prolaktin
   - Gelfiltration (= Referenzmethode)
   - PEG-Fällung und Messung von PRL im Überstand
     - < 40% des vor der Fällung gemessenen PRL = *Markoprolaktinämie*
     - 60% Makroprolaktinämie unwahrscheinlich
     - 40–60% „Graubereich“
4. Die Makroprolaktinämie persistiert über Jahre (keine Therapie erforderlich).

Tab. 3 Diagnostisches Vorgehen bei Hyperprolaktinämie

Prolaktinsekretion	
Basales Prolaktin	meist diagnostisch
Suppressions- oder Stimulationstest	nicht indiziert
Differenzialdiagnose	
Höhe des Prolaktinspiegels	> 250 ng/ml ist auf Tumor hinweisend
Medikamentenanamnese	z.B. Dopamin-Antagonisten
basales TSH	Hypothyreose
bildgebende Verfahren der Sella bzw. des Suprasellaraumes	Tumorgröße und -lokalisation
Bildgebende Verfahren	
Kernspintomographie (Magnetic Resonance Tomography = MRT)	Methode der Wahl
Computertomographie	alternative Methode
Gesichtsfelduntersuchung	Verlaufsuntersuchungen

Ist die Hyperprolaktinämie gesichert, muss der Ursache nachgegangen werden (s. Tab. 3). Sind Medikamente, eine primäre Hypothyreose oder andere Ursachen ausgeschlossen, erfolgt die bildgebende Diagnostik mit dem MRT.

Die Höhe des PRL-Spiegels korreliert zur Prolaktinomgröße. Liegt der basale PRL-Spiegel über 250 ng/ml, ist ein im MRT nachweisbares Prolaktinom wahrscheinlich. Makroprolaktinome haben zum Teil extrem hohe PRL-Spiegel bis über 20.000 ng/ml (Brevan et al. 1992).

Bei großen Makroadenomen, insbesondere bei jüngeren Männern mit mäßig erhöhten PRL-Spiegeln, muss ein Hook-Effekt ausgeschlossen werden, d.h. die Serumprobe in einer Verdünnung von 1:100 muss noch einmal gemessen werden. So können die wahren, zum Teil extrem erhöhten PRL-Spiegel entdeckt werden.

1.6 Therapie

Die Hyperprolaktinämie lässt sich mit Dopamin-Agonisten (s. Tab. 4) effektiv behandeln. Die DA-Agonisten hemmen nicht nur die PRL-Sekretion, sondern führen auch in über 85% der Fälle zu einer Schrumpfung des Hypophysentumors (Bevan et al. 1992). Die Pharmakotherapie ist deshalb die Therapie der ersten Wahl.

Dopamin-Agonisten haben Nebenwirkungen wie orthostatische Hypotension, Schwindel, Übelkeit, trockene Nase, Verstopfung, selten Psychosen und digitale Vasospasmen. Die Verträglichkeit der neuen Dopamin-Agonisten, insbesondere Cabergolin, ist in der Regel besser als die von Bromocriptin, dem Medikament, das zuerst zur Behandlung der Hyperprolaktinämie zur Verfügung stand (von Werder 2005). Allerdings sind bei Parkinsonpatienten, die Cabergolin in hoher Dosierung (> 2,0 mg pro Tag) erhalten haben, Störungen der Herzklappenfunktion, insbesondere Insuffizienzen, beobachtet worden. Obwohl Prolaktinompatienten nicht mit solchen Dosen behandelt werden, wird immer dann eine Echokardiographie mit Verlaufskontrolle empfohlen, wenn 2 mg Cabergolin und mehr pro Woche gegeben werden (Molitch 2008). Bei Quinagolid, dem einzigen „Nicht-Ergot"-DA-Agonisten, sind kardiale Nebenwirkungen nicht zu erwarten.

Bei Cabergolinresistenz kann ein anderer DA-Agonist versucht werden (s. Tab. 5) oder muss operiert werden. Ist die Ursache der Dopamin-Agonistenresistenz ein Prolaktinzellkarzinom, ist nach Operation und eventuell Be-

Tab. 4 Dopamin-Agonisten zur Behandlung der Hyperprolaktinämie

Präparat	Handels-Präparat	Dosierung (mg)	Einnahme-Intervall	Bemerkungen*
Bromocriptin	Pravidel® Kirim® Bromocriptin®	1,25–20	1–3 x/Tag	Goldstandard, erster DA-Agonist für die Behandlung der Hyperprolaktinämie
Lisurid	Dopergin®	0,2–2,6	2–3 x/Tag	
Quinagolid	Norprolac®	0,075–0,75	1 x/Tag	DA-Agonist der 2. Generation, kein Ergotpräparat
Cabergolin	Dostinex® Cabergolin®	0,5–2,0	2–4/Woche	DA-Agonist der 2. Generation
Metergolin	Liserdol®	4–16	3 x/Tag	DA-Agonist und partieller Serotoninantagonist, nur bei mäßig ausgeprägter Hyperprolaktinämie

* Die Therapie wird abends nach dem Essen in niedriger Dosierung (z.B. 1,25 mg Bromocriptin pro Tag oder 0,25 mg Cabergolin pro Woche) begonnen und langsam unter Kontrolle des PRL-Spiegels gesteigert.

Tab. 5 Therapie der Hyperprolaktinämie

Intraselläres, nicht invasives Prolaktinom			Invasives Makroprolaktinom	
Kurze DA-Agonisten-Behandlung			**Kurze DA-Agonisten-Behandlung**	
Elektive transpenoidale Operation nur wenn:	**Langzeit-DA-Agonisten**	**Östrogene oder Beobachtung**	**Langzeit-DA-Agonisten**	bei Intoleranz/Resistenz Versuch, den DA-Agonisten zu wechseln
■ erfahrener Chirurg vorhanden ist ■ der Patient es vorzieht oder ■ DA-Agonisten-Intoleranz oder -Resistenz	Auslassversuch nicht vor zwei Jahren	PRL-Bestimmung	nach drei Jahren probatorischer Auslassversuch	bei maligner Transformation zusätzlich zu DA-Agonisten: **Operation** **Temozolomid** **Radiotherapie**

strahlung eine Therapie mit Temozolomid angezeigt (Whitelaw et al. 2012).

Die Prolaktinomtherapie (s. Tab. 5) muss nicht lebenslang erfolgen. Nach Normalisierung der PRL-Spiegel und Verschwinden des Hypophysentumors im MRT kann bei Mikroprolaktinom nach zwei, bei Makroprolaktinom nach drei bis fünf Jahren, ein Auslassversuch gemacht werden (Colao et al. 2003). Nach Absetzen der DA-Agonisten muss initial der PRL-Spiegel in zweimonatigen Intervallen kontrolliert werden. Nach Wiederanstieg der PRL-Spiegel, mit dem bei der Mehrzahl der Patienten zu rechnen ist (Dekkers et al. 2010), muss die Therapie wieder aufgenommen werden.

Bei DA-Agonisten-Unverträglichkeit kann ein operativer Eingriff durchgeführt werden, um ein Mikroprolaktinom selektiv zu entfernen bzw. bei Makroprolaktinomen eine Reduzierung der Tumormasse zu erreichen. Bei Patienten mit Mikroprolaktinom und Kinderwunsch, die DA-Agonisten gar nicht vertragen, kann eine pulsatile GnRH-Therapie die Schwangerschaft ermöglichen (s. Tab. 6). Mikroprolaktinom-Patientinnen ohne Kinderwunsch können mit Östrogen/Gestagen-Präparaten behandelt werden. In der Postmenopause ist keine Therapie erforderlich. In beiden Fällen dient die jährliche Messung der PRL-Spiegel als Marker für die Adenomentwicklung. Ist das Therapieziel die Fertilität, werden Mikroprolaktinome und intraselläre Makroprolaktinome medikamentös behandelt. Ist die Schwangerschaft eingetreten, werden die DA-Agonisten abge-

Tab. 6 Therapieziel: Schwangerschaft

Intraselläres, nicht invasives Prolaktinom		Invasives Makroprolaktinom	
Kurze DA-Agonisten-Behandlung		**Kurze DA-Agonisten-Behandlung**	
elektive t.s.-Operation	Langzeit-DA-Agonisten evtl. GnRH oder Gonadotropine	t.s.-Operation (zur Beseitigung der Raumforderung, nicht zur Normalisierung des PRL-Spiegels)	oder Langzeit-DA-Agonisten
bei Schwangerschaft übliche Schwangerenbetreuung		DA-Agonisten	
		wenn schwanger:	wenn nicht schwanger:
		DA-Agonisten absetzen	DA-Agonisten-Gabe weiter
		PRL-Spiegel-Kontrolle in der 20.–25. SSW	

setzt. Suprasellär extendierende Makroprolaktinome, die unter Östrogeneinfluss während der Schwangerschaft an Größe zu nehmen und zur Visusstörung und Adenomeinblutung mit Hypophysenapoplexie führen können, müssen entweder vor der Fertilitätstherapie operiert werden (Adenomverkleinerung) oder während der Schwangerschaft mit DA-Agonisten behandelt werden (s. Tab. 6).

Literatur

Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF (1992) Dopamine agonists and tumour shrinkage. Endocr Rev 13: 220–240

Bronstein MD (2012) Editorial: Is macroprolactin just a diagnostic pitfall? Endocrine 41: 169–170

Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G (2003) Withdrawal of longterm cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. New Eng J Med 349: 2023–2033

Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jørgensen JO, Romijn JA, Pereira AM (2010) Recurrence of Hyperprolactinemia after Withdrawal of Dopamine Agonists: Systematic Review and Meta-Analysis. J. Clin. Endocr. Metab. 95: 43–51

Molitch ME (2008) The Cabergoline-Resistant Prolactinoma Patient: New Challenges J. Clin. Endocr. Metab. 93:4643–4645

Werder K von (2005) Klinische Neuroendokrinologie. Springer Berlin, Heidelberg

Whitelaw BC, Dworakowska D, Thomas NW, Barazit S, Riordan-Eva P, King AP, Hampton T, Landau DB, Lipscomb D, Buchanan CR, Gilbert JA, Aylwin SJB (2012) Temozolomide in the management of dopamine agonist-resistant prolactinomas. Clin. Endocr. 76: 877–886

Prof. Dr. med. Klaus von Werder, FRCP

Professor Klaus von Werder ist Facharzt für Innere Medizin und Endokrinologie. Nach dem Medizinstudium 1960–1966 in Heidelberg, Berlin und Zürich verfasste er seine Doktorarbeit 1968 an der Münchner Medizinischen Universitätsklinik über ein experimentell endokrinologisches Thema. 1968–1970 arbeitete er als wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Metabolic Research Unit der Universität von Kalifornien, San Francisco, 1970–1988 als Assistent, dann als Oberarzt an der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München. 1980 folgte die Ernennung zum Professor auf Lebenszeit. 1988–2005 war er als Chefarzt der Inneren Medizin am akademischen Lehrkrankenhaus Schlosspark-Klinik der Charité in Berlin tätig. Von 2005 bis Ende 2014 war er im endokrinologikum München tätig, seit 2015 berät er Patienten mit Hormonstörungen in Fischbachau. Professor von Werder erhielt für seine Arbeit mehrere Ehrungen und Preise und ist darüber hinaus Mitglied zahlreicher, auch internationaler Gesellschaften für Endokrinologie.

2 Akromegalie

Birgit Gerbert

2.1 Epidemiologie

Jährliche Inzidenz 3–5/1 Million Einwohner. Erkrankungsmaximum zwischen dem 45. und 50. Lebensjahr.

2.2 Ätiologie

- gesteigerte GH-Sekretion
- Hypophysentumor (98%), davon 60% GH-Zell-, 25% GH- und Prolaktin-Zell- und 10% mammosomatotrophe-Zell-Adenome, 5% plurihormonale Hypophysenadenome, Karzinome, MEN 1, McCune-Albright-Syndrom, ektope Hypophysentumoren
- gesteigerte GHRH-Sekretion
- < 1% zentral ektop: hypothalamische Hamartome, Choristoma, Ganglioneurome
- 1% peripher ektop: Bronchialkarzinom, Pankreastumor, kleinzelliges Lungenkarzinom
- Nebennierentumoren, medulläres Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom

2.3 Klinisches Bild

Das klinische Bild wird durch die Intensität und Dauer der Überproduktion an Wachstumshormon geprägt.

- **Lokale Tumoreffekte**: Hypophysenvergrößerung, Gesichtsfelddefekt, Ausfall von Hirnnerven, Kopfschmerz
- **Skelettsystem**: Wachstum der Akren, Gigantismus, Prognathie, Arthralgie, Arthritis, Karpaltunnelsyndrom, Parästhesien in den Akren, proximale Myopathie, Hypertrophie ossis frontalis
- **Haut und gastrointestinales System**: Hyperhidrosis, Kolonpolypen, Verdickungen der Haut, Seborrhoe
- **Herz-Kreislauf-System**: linksventrikuläre Hypertrophie, Kardiomyopathie, arterielle Hypertonie, Vitien, Schlafapnoe-Syndrom, Narkolepsie, Schlafstörungen, Visceromegalie
- **Endokrines und metabolisches System**: Menstruationsstörungen, Galaktorrhoe, Libidoverlust, Impotenz, niedriges SHBG, Störungen

der Glukosetoleranz, Insulinresistenz und Hyperinsulinismus, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörung, Hyperkalziurie, erhöhter Vitamin D3-Spiegel, Strumabildung, endokrine Neoplasie im Rahmen eines MEN 1-Syndroms

Es bestehen bei unbehandelter Akromegalie ein um das Doppelte bis Vierfache gesteigertes Mortalitätsrisiko und eine reduzierte Lebenserwartung.

2.4 Diagnostik

Basisdiagnostik (s. Abb. 1):

- *Anamnese, klinische Untersuchung*
- *Labor: HGH, IGF1, 75-g-OGTT mit HGH-Bestimmung, Hypophysenvorder- und -hinterlappenfunktion, Weiteres entsprechend der bereits bestehenden klinischen Manifestationen*

Bildgebende Diagnostik:

MRT der Sellaregion, bei ektopem Tumor-Staging entsprechend der Lokalisation des Verdachtes des Primärtumors

Zusätzliche Untersuchungen:

Perimetrie, Echokardiografie, EKG, Koloskopie, ggf. Schlaflabor, Weiteres entsprechend der bereits bestehenden klinischen Manifestationen

Selten tritt die Akromegalie als Teil eines genetischen Syndroms auf. Dazu gehören die Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN 1), das McCune-Albright-Syndrom, der Carney-Komplex und die familiäre Akromegalie. Bei bis zu 4% der Patienten gelingt der Nachweis von Keimbahnmutationen im AIP-Gen, v.a. bei Patienten, bei denen sich die Erkrankung vor dem 40. Lebensjahr manifestiert.

2.5 Therapie

Therapie der ersten Wahl ist bei fast allen Patienten die transsphenoidale Resektion des Hypophysenadenoms. Selten ist eine transkranielle Operation erforderlich. Die Erfolgsraten hängen wesentlich von der Größe und Art des Tumors sowie der Erfahrung des Neurochirurgen bzw. des neurochirurgischen Zentrums ab. Kontraindikationen für die Operation sind eine schwere Kardiomyopathie oder eine schwere pulmologische Erkrankung.

Bei 40–60% der Makroadenome kann operativ keine Remission erreicht werden, eine medikamentöse Therapie ist postoperativ erforderlich.

Zur medikamentösen Therapie stehen die Somatostatin-Analoga Octreotide, Lanreotide und Pasireotide, Cabergolin und bei unzureichender Wirkung oder Unverträglichkeit der Somatostatin-Analoga der GH-Rezeptorantagonist Pegvisomant zur Verfügung. Somatostatin-Analoga können auch mit Cabergolin kombiniert werden.

Zur Kombinationstherapie Somatostatin-Analogon mit Pegvisomant liegen noch keine ausreichenden Erfahrungen vor, diese Kombination ist aktuell noch als Off-Label einzuordnen und bleibt Ausnahmefällen vorbehalten.

Eine Therapie mit Somatostatin-Analoga ist auch präoperativ möglich und wird in verschiedenen Studien empfohlen, die Evidenz dieser Therapie zur Verbesserung des postoperativen Outcomes ist noch nicht ausreichend belegt.

2.5.1 Präparate

- Octreotide (Sandostatin LAR Monatsdepot®): Therapiebeginn mit 20 mg im Intervall von 4 Wochen i.m.
- Lanreotide (Somatuline Autogel®): Therapiebeginn mit 90 mg im Intervall von 4 Wochen tief s.c.
- Pasireotide (Signifor): Therapiebeginn mit 40 mg im Intervall von 4 Wochen i.m.

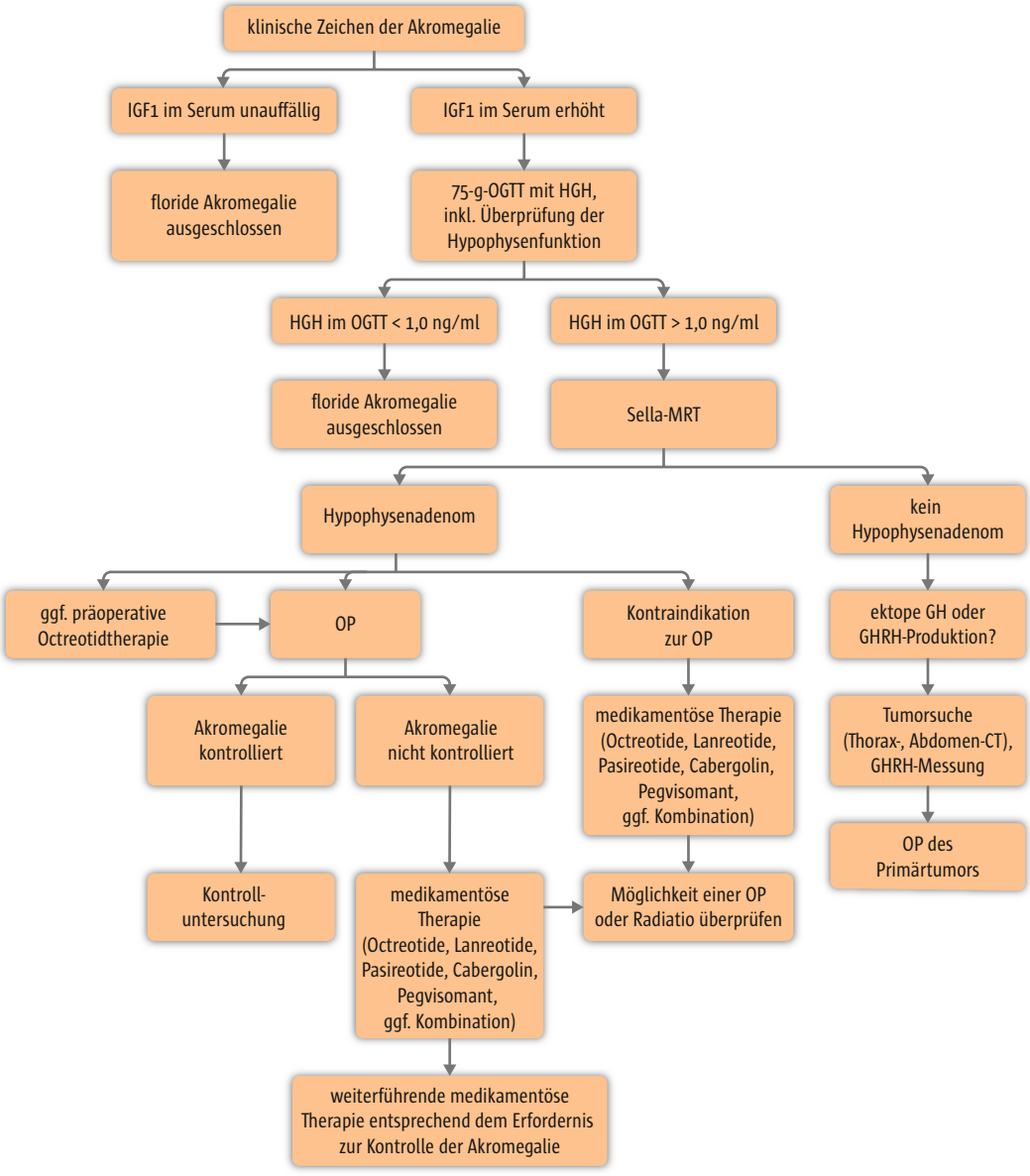


Abb. 1 Management in der Diagnostik und Therapie der Akromegalie

- Cabergolin (Dostinex®, Generika Cabergolin 0,5 mg): Therapiebeginn mit 2 x 0,25 mg wöchentlich p.o.
- Pegvisomant (Somavert®): Therapiebeginn mit 10 mg tgl. s.c. (Depotpräparat in Entwicklung)

2.5.2 Hinweise

Monotherapie mit Cabergolin nur in < 10% effektiv. Sandostatin in der täglichen s.c.-Applikation ist im Erwachsenenalter unzureichend effektiv. Aufgrund der höheren Affinität von Pasireotide zum Somatostatinrezeptor-Typ 5 im Vergleich zu Octreotide und Lanreotide kann eine Therapie bei nicht kontrollierter Akromegalie unter Octreotide/Lanreotide durchaus erfolgreich sein. Das erhöhte Risiko einer Diabetesentwicklung unter Pasireotide muss aber beachtet werden.

Additive Therapie entsprechend der bereits aufgetretenen Komorbiditäten, den Komplikationen der Akromegalie, da die Erkrankung häufig erst nach Jahren diagnostiziert wird.

2.5.3 Bestrahlung

Bei unter medikamentöser Therapie biochemisch nicht kontrollierbarer Akromegalie oder hoher Tumorrezidivneigung (Expression von ki67) besteht die Möglichkeit einer fraktionierten stereotaktischen Strahlentherapie oder der Radiochirurgie mittels Gamma-Knife®, Linearbeschleuniger oder Cyber-Knife®.

Die maximale Response nach Bestrahlung ist nach 10–15 Jahren erreicht. Die 5-Jahres-Remissionsrate nach Gamma-Knife-Therapie beträgt 29–60%. Die medikamentöse Therapie ist in dieser Latenzzeit fortzusetzen.

2.5.4 Therapieziel

Biochemische Kontrolle der Akromegalie (HGH < 2,5 ng/ml und IGF1 im alters- und geschlechtsspezifischen Normbereich; Suppression von HGH im 75-g-OGTT < 1,0 ng/ml).

Ein spontan gemessener GH < 0,4 ng/ml bei im Normbereich liegendem IGF1 spricht für Remission.

Unter Therapie mit Somatostatin-Analoga ist ein Tumor Shrinkage um bis zu 20% (50% im Einzelfall) möglich. Unter der Therapie mit Pegvisomant wurde bisher kein Tumor Shrinkage beobachtet, bei bis zu 95% der Patienten konnte aber IgF1 normalisiert werden. Die Therapie mit Cabergolin führt bei < 40% der Patienten zu einer Normalisierung des IgF1, zur Tumorgröße unter Therapie liegen keine Daten vor.

Cave: Unter Therapie mit Pegvisomant werden erwartungsgemäß sehr hohe HGH-Spiegel gemessen.

2.5.5 Follow-up

- direkt postoperativ Kontrolle der Hypophysenfunktion
- nach 3–4 Monaten postoperativ 75-g-OGTT mit HGH
- bei kontrollierter Akromegalie Follow-up jährlich über 5 Jahre, dann alle 2–3 Jahre
- Koloskopie bei Diagnosestellung, bei Nachweis von Kolonpolypen Kontrolluntersuchungen entsprechend der internationalen Leitlinie für Kolonkarzinom
- Sella-MRT-Kontrollen (3–4 Monate nach OP und dann in Abhängigkeit von dem Vorhandensein von Resttumorgewebe und der biochemischen Kontrolle)

2.6 Versorgungsstruktur

Informationen zu Selbsthilfegruppen und zur Erkrankung unter www.glandula-online.de und zum deutschen Akromegalie-Register unter: http://www.akromegalie-register.de/.

Literatur

Castinetti F, Morange I, Dufour H, Regis J, Brue T (2009) Radiotherapy and radiosurgery in acromegaly. Pituitary 12: 3–10

Cazabat L, Bouligand J, Salenave S, Bernier M, Gaillard S, Parker F, Young J, Guiochon-Mantel A, Chanson P (2012) Germline AIP mutations in apparently sporadic pituitary adenomas: prevalence in a prospective single-center cohort of 443 patients. J Clin Endocrinol Metab 97(4): E 663–70

Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, Fleseriu M, van der Lely AJ, Farrall AJ, Hermosillo Reséndiz K, Ruffin M, Chen Y, Sheppard M, Pasireotide C2305 Study Group (2014) Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. J Clin Endocrinol Metab. 99(3): 791–9

Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA, Endocrine Society (2014) Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 99(11): 3933–51

Melmed S (2009) Acromegaly pathogenesis and treatment. J Clin Invest. 119(11): 3189

Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, Clemmons D, Chanson P, Laws E, Schlechte J, Vance ML, Ho K, Giustina A (2009) Guidelines for Acromegaly Management: An Update. J Clin Endocrinol Metab 94: 1509–1517

van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, Buchfelder M, Ghigo E, Gomez R, Hey-Hadavi J, Lundgren F, Rajicic N, Strasburger CJ, Webb SM, Koltowska-Häggström M (2012) Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. J Clin Endocrinol Metab. 97(5): 1589

Dr. med. Birgit Gerbert

Studium der Humanmedizin in Berlin, Dresden und St. Petersburg. Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin an der Universitätsklinik der TU Dresden. 1995 Promotion. 1997 Facharztprüfung Innere Medizin. 1998 Spezialisierung Endokrinologie. 2006 Prüfarzt GCP. 2009 Spezialisierung Andrologie. 1997–2006 Oberärztin für Endokrinologie an der Medizinischen Klinik III der Universitätsklinik der TU Dresden. Seit 2006 Ärztliche Leiterin des MVZ endokrinologikum Dresden. Schwerpunkt: Hypophysenerkrankungen.

3 Diagnostik und Therapie des Cushing-Syndroms

Niki Brenner und Sven Diederich

3.1 Definition, Terminologie

Das Cushing-Syndrom (CS) ist ein Krankheitsbild, das die Folge einer überschießenden oder prolongierten Einwirkung von Glukokortikoiden auf den Organismus ist. Es äußert sich durch eine große Gruppe klinischer Merkmale und Symptome. Daher stellen Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie des CS nach wie vor erhöhte Anforderungen an den Endokrinologen. Insbesondere bei Vorliegen eines milden Hyperkortisolismus ist die klinische und biochemische Differenzierung zwischen einem CS, einem Pseudo-CS (kein Cushing-Syndrom trotz laborchemisch positiver Tests) und einem Metabolischen Syndrom schwierig.

3.2 Epidemiologie, Klassifikation

3.2.1 Inzidenz und Altersverteilung

Das Cushing-Syndrom ist, abgesehen vom exogenen, medikamentös bedingten CS, eine seltene Erkrankung. Die Inzidenz liegt bei 0,7–2,4 Neuerkrankungen pro 1 Millionen Einwohner pro Jahr. Der Häufigkeitsgipfel liegt um das 20. bis 40. Lebensjahr. Frauen sind ungefähr 3-mal häufiger betroffen als Männer.

Erhöhte Aufmerksamkeit gilt folgenden Krankheitsbildern, bei denen ein CS vermutet werden kann:

- 10% der Patienten mit einem Inzidentalom der Nebennieren (minimale autonome Kortisol-Hypersekretion bzw. subklinischer Hyperkortisolismus)
- 9% der Patienten mit einem Hypophysenadenom (> 2 cm)
- 2–5% der Patienten mit Metabolischem Syndrom und schlecht eingestelltem Diabetes mellitus
- milder Hyperkortisolismus bei 3% der Osteoporosepatienten
- erhöhte Koinzidenz bei Patientinnen mit einem Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS)

Tab. 7 Subtypen des endogenen Cushing-Syndroms

ACTH-abhängiges CS (80%)	Endogene hypophysäre ACTH-Sekretion (zentrales CS, M. Cushing) (90–95%): ■ kortikotrope Hypophysenadenome
	Ektope paraneoplastische ACTH-Sekretion (5–10%): ■ Karzinoide des Bronchialsystems und des Thymus sowie andere neuroendokrine Tumoren (z.B. Inselzelltumoren, medulläre Schilddrüsenkarzinome und Phäochromozytome)
ACTH-unabhängiges CS (20%)	Endogenes primär adrenal bedingtes CS: ■ solitäre Nebennieren-Adenome (60–80%) ■ Nebennieren-Karzinome (20–40%) ■ noduläre bilaterale adrenale Hyperplasie (selten): ■ Carney Komplex (z.B. Mutationen der Proteinkinase A) ■ Expression aberrierender adrenaler Rezeptoren (z.B. GIP, Vasopressin, βhCG, LH) ■ McCune-Albright-Syndrom (Mutation der Rezeptoreinheit G_s-α)

3.2.2 Klassifikation und Ätiologie

Die Einteilung erfolgt in ein exogenes CS und endogene ACTH-abhängige und ACTH-unabhängige CS (s. Tab. 7).

Am häufigsten ist das exogene iatrogene CS infolge einer (Langzeit-)Therapie mit Glukokortikoiden. Wenngleich die orale Therapie mit Glukokortikoiden die häufigste Ursache eines exogenen CS ist, sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass auch bei Verabreichung i.v., intraartikulär, epidural und topisch (inhaliert, nasal, dermal) die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse gestört sein kann und Symptome eines CS auftreten können.

Eine wichtige Differenzialdiagnose stellt das Pseudo-Cushing-Syndrom (PSC) dar: der Nachweis eines Hyperkortisolismus trotz fehlenden CS (s. Tab. 8).

Tab. 8 Pseudo-Cushing-Syndrom bzw. Ursachen für einen Hyperkortisolismus ohne bestehendes CS

Ursachen
mit einigen klinischen Zeichen eines CS: ■ Schwangerschaft ■ Depressionen und andere psychiatrische Erkrankungen ■ Alkoholabusus ■ Glukokortikoidresistenz ■ morbide Adipositas ■ schlecht eingestellter Diabetes mellitus
ohne klinische Zeichen eines CS: ■ Stress (Hospitalisierung, chirurgische Eingriffe, Schmerz) ■ Malnutrition, Anorexie ■ übermäßige andauernde körperliche Ertüchtigung ■ hypothalamische Amenorrhoe ■ Kortikosteroid-Bindungsglobuline (CBG)-Exzess (Kortisol im Serum erhöht, im Urin normal)

3.3 Klinisches Bild/Pathophysiologie

Beim ACTH-abhängigen CS führt die ACTH-Sekretion eines kortikotrophen Tumors zu einer gesteigerten adrenalen Kortisol-Produktion. Beim ACTH-unabhängigen CS kommt es infolge der pathologischen adrenalen Kortisol-Produktion zu einer Suppression des ACTH-Spiegels.

Der physiologische Feedback-Mechanismus der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse ist in beiden Fällen gestört. Dies führt zu einem Verlust der zirkadianen Rhythmik und zu einem pathologischen Hyperkortisolismus. Das pathophysiologische Resultat des Steroidüberschusses ist jeweils ein Syndrom, das dem Metabolischen Syndrom in vielen Punkten ähnelt (s. Tab. 9).

Tab. 9 Beschwerden und Symptome des CS. Diese können in unterschiedlicher Ausprägung über einen langen Zeitraum hinweg entstehen.

Leitsymptome, spezifische	Häufigkeit [%]
rotes, rundes Gesicht (Plethora, Vollmondgesicht)	90
stammbetonte Fettsucht supraklavikuläre Gruben durch Fettpolster verstrichen	85
Insulinresistenz mit gestörter Glukosetoleranz oder Diabetes	85
Dyslipidämie (VDL, LDL, Triglyceride)	80
arterieller Hypertonus	80
Osteoporose (mit pathologischen Frakturen)	65
Striae rubrae, hämorrhagische Diathese/Gefäßfragilität, Hautatrophie	60
proximale Muskelatrophie/Muskelschwäche	65
Wachstumsstillstand (Kinder)	
Symptome, unspezifische	**Häufigkeit [%]**
Müdigkeit, Adynamie	80
Hypogonadismus (Zyklusstörungen, Libidoverlust und Potenzverlust)	75
Hirsutismus; Virilismus (Frauen)	70
Akne	55
Knöchelödeme	55
Stiernacken	55
Rücken-/Knochenschmerzen	50
psychische Veränderungen (z.B. Depressionen, Schlafstörungen, kognitive Defizite)	45
schlechte Wundheilung, Immunsuppression	35
Polyurie, Polydipsie	30
Kyphose	25
Nephrolithiasis	20
leichte Polyzythämie	20
Hypokaliämie	5

3.4 Diagnostik

Die Korrektur eines endogenen Hyperkortisolismus verringert entscheidend die metabolischen Folgeerscheinungen eines Kortisol-Überschusses und damit Mortalität und Morbidität. Daher sollte jedem begründbaren Verdacht zumindest mit einem Screening nachgegangen werden. Dies gilt insbesondere bei Patienten mit:

- altersuntypischen Erkrankungen (z.B. Osteoporose, Hypertonie)
- progressiven oder mehreren klinischen (Leit-)Symptomen (s. Tab. 9)
- Wachstumsverzögerung und Gewichtszunahme im Kindesalter
- Nachweis eines adrenalen Inzidentaloms

Methodik

Zur Diagnose gibt es eine Vielzahl von Testverfahren. Allein ist jedoch keines dieser Verfahren in der Lage, alle Krankheitsfälle aufzudecken und ein CS exakt zu differenzieren.

Die Diagnosestellung besteht aus zwei wichtigen Schritten (s. Abb. 2):

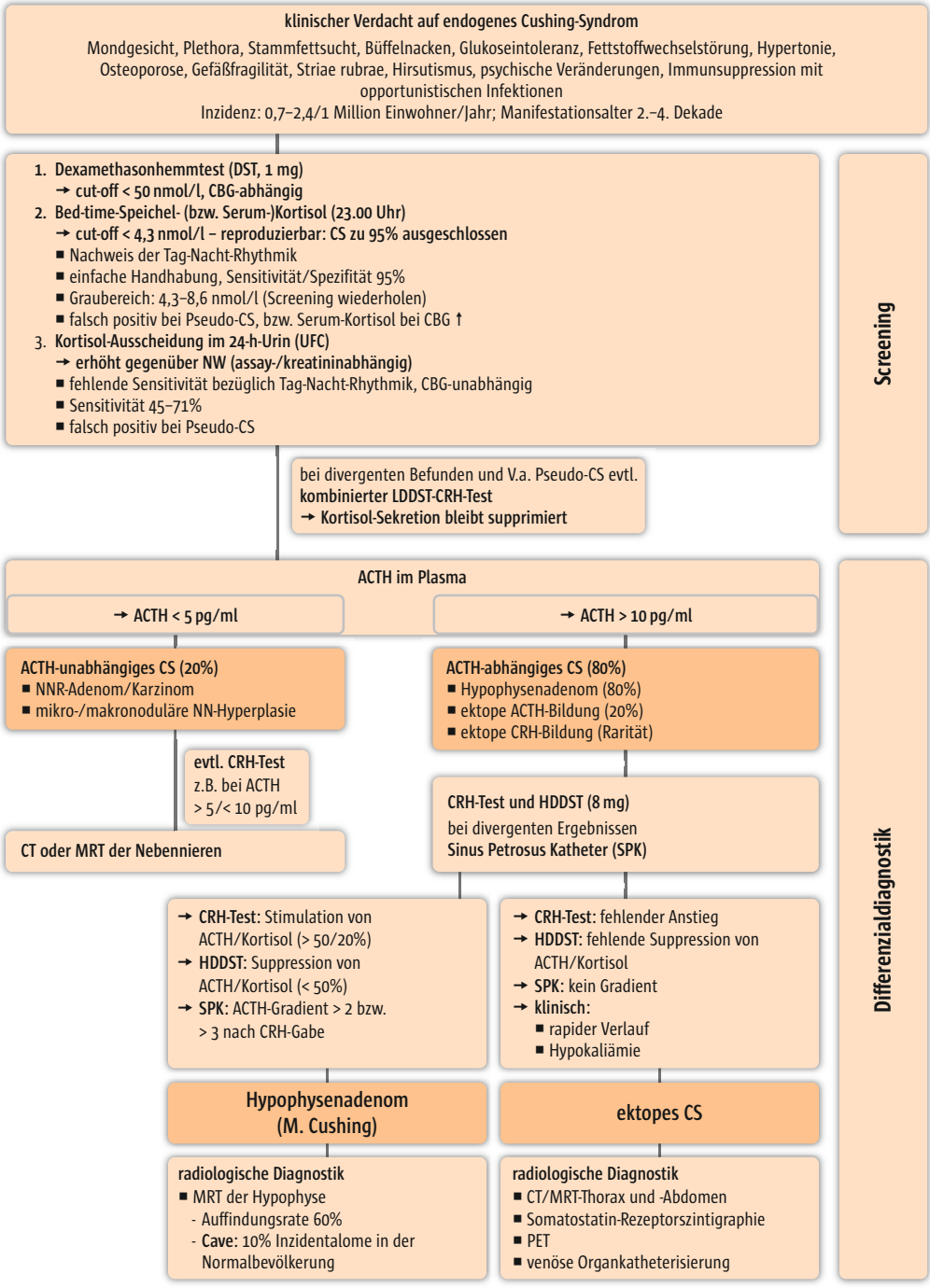


Abb. 2 Diagnostik und Differenzialdiagnostik des Cushing-Syndroms bzw. eines endogenen Hyperkortisolismus

1. Nachweis und Sicherung der Diagnose eines endogenen Hyperkortisolismus durch biochemisches Screening (s. Kap. I.3.4.1)
2. Differenzierung der Ursache/Ätiologie (s. Kap. I.3.4.2)

Von Bedeutung ist danach eine klinische und biochemische Verlaufskontrolle (s. Kap. I.3.4.3).

3.4.1 Screening: biochemische Diagnostik des Hyperkortisolismus

Screening-Verfahren sollten über eine hohe Sensitivität verfügen, schnell und einfach durchzuführen sowie kostengünstig sein. Diese Anforderungen erfüllen die folgenden drei first-line screening Tests. Sie erlauben jedoch nicht immer eine eindeutige Differenzierung zwischen einem milden Hyperkortisolismus und einem Pseudo-CS. Hierbei ist ein second-line screening Test hilfreich.

First-line screening Tests

Alle drei Tests ergänzen sich gegenseitig. Wegen der hohen Sensitivität und der unkomplizierten Möglichkeit von Wiederholungstests erscheint die Kortisol-Messung im mitternächtlichen Speichel am geeignesten. Bis mehr Erfahrung und mehr Daten zu dieser Methode vorliegen, sollte dennoch der gut erprobte Dexamethason-Suppressions-Test (DST) an erster Stelle des Screenings stehen.

Bei zweifelhaften Befunden oder im Anschluss an ein positives Ergebnis sollten zur endgültigen Bestätigung oder zum Ausschluss der Diagnose Kortisol im Speichel und Plasma (Mitternacht und/oder Tagesprofil) sowie Urine free cortisol (UFC) im 24-h-Urin getestet werden. Ergeben sich auch hier widersprüchliche Befunde, sollten die Untersuchungen bei klinischem Verdacht einige Monate später wiederholt werden.

- Der **Dexamethason-Suppressions-Test (DST)** (s. Tab. 10) ist einfach und daher kostengünstig. Der Test beruht auf der Beobachtung, dass bei Gesunden durch Dexamethason eine Suppression des ACTH-Spiegels und damit auch des Kortisol-Spiegels erreicht werden kann. Zellen kortikotroper Adenome dagegen verlieren einen Teil ihrer Sensitivität für den Glukokortikoid-Feedback-Mechanismus, sodass sich der Kortisol-Spiegel nicht unter einen definierten cut-off-Wert supprimieren lässt.

  Durch Festlegung des cut-off-Werts auf 50 nmol/l sinkt zwar die Spezifität auf 70%, doch kann dadurch eine Sensitivität von > 95% erreicht werden. Die Spezifität dieses Tests ist eingeschränkt durch falsch positive Befunde bei erhöhtem Kortikosteroid-Bindungs-Globulin (CBG) (z.B. bei Östrogenbehandlung, Schwangerschaft), akuten oder chronischen Erkrankungen, einer verminderten Resorption von Dexamethason, gesteigertem hepatischem Metabolismus von Dexamethason (durch Barbiturate, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Meprobamat, Aminogluthemid, Metaqualon), Leber- und Niereninsuffizienz und einem Pseudo-CS. Zudem erschweren methodisch bedingte Schwankungen der Assays die Differenzierung eines milden oder intermittierenden/episodischen CS.

Tab. 10 Dexamethason-Suppressions-Test (DST)

Durchführung: Einnahme von 1 mg Dexamethason um 23.00 Uhr und Nüchtern-Bestimmung des Kortisols am darauffolgenden Morgen zwischen 08.00 und 09.00 Uhr

Messwert nach Suppression	Befund
< 50 nmol/l (1,8 µg/dl)	Ausschluss CS
> 50 nmol/l (> 1,8 µg/dl)	weitere Diagnostik

- **Speichel-Kortisol** (s. Tab. 11). Die zirkadiane Rhythmik der Kortisol-Sekretion mit einem Maximum zwischen 7.00 und 9.00 Uhr und einem Nadir um Mitternacht ist bei Patienten mit CS gewöhnlich gestört. Eine der am frühsten messbaren und sensitivsten Veränderungen ist der unzureichende bzw. feh-

Tab. 11 Speichel-Kortisol

Durchführung: Zweimalige Bestimmung des Bed-time-Speichel- (23.00 Uhr) oder Mitternachts-Kortisols (24.00 Uhr). Bei korrekter Durchführung und normalem Schlaf-/Wachzyklus spielt der Zeitpunkt der Messung keine Rolle. Die Bestimmung ist ferner unabhängig vom Speichelfluss. Die Probe ist bei Zimmertemperatur eine Woche lang stabil.

Messwert (nmol/l)	Befund	Sicherheit
< 4,3 nmol/l	Ausschluss CS	95%
> 8,6 nmol/l	CS	> 93%

Tab. 12 Urine free cortisol (UFC) im 24-h-Urin

Durchführung: Dreimalige Sammlung des 24-h-Urins. Auf adäquates Sammelvolumen und Urin-Kreatinin-Werte achten. Normwerte sind abhängig vom Alter und Geschlecht des Pateinten sowie vom verwendeten Assay.

Messwert (µg/d)	Befund
normale UFC	Ausschluss CS
> oberer Referenzwert	CS

lende Abfall des nächtlichen Kortisol-Wertes. Die morgendlichen Spiegel bleiben zumeist unverändert. Da die Abnahme einer Blutprobe zur Bestimmung des Serum-Kortisols nur unter klinischen Bedingungen und auch dann nicht immer stressfrei gewährleistet werden kann, hat sich die Bestimmung von Kortisol im Speichel mit einer Sensitivität und Spezifität von über 90–95% als exzellenter Ersatz für ein erhöhtes Serum-Kortisol erwiesen.

Allerdings variieren der Referenzbereich und damit die cut-off-Werte mit den verwendeten Assays. Die Bestimmung des Mitternachts-Kortisols im Speichel hat sich auch bei der Identifizierung des Pseudo-Cushing-Syndroms als nützlich erwiesen, bei dem falsch-positive Ergebnisse auftreten können. In der Regel kommt eine wiederholte Testung in diesen Fällen zu normalen Resultaten, wohingegen dies beim endogenen CS äußerst unwahrscheinlich ist.

- **Urine free cortisol (UFC) im 24-h-Urin** (s. Tab. 12). Kortisol wird vornehmlich nach Glukuronidierung in der Leber und durch Exkretion in den Urin ausgeschieden. Zudem wird das freie Kortisol im Plasma renal filtriert und als freies Kortisol im Urin (UFC) ausgeschieden. Das UFC wird – im Gegensatz zum Kortisol im Plasma, das freies und gebundenes Kortisol enthält – nicht durch Faktoren beeinflusst, die zu einer Veränderung der Kortikosteroid-Bindungs-Globuline (CBG) führen.

Insbesondere bei einem milden sub-/präklinischen Hyperkortisolismus lässt sich häufig kein erhöhtes UFC nachweisen, da der Anteil der erhöhten Kortisol-Spiegel an der Gesamtproduktion insgesamt nicht zu einer Erhöhung der UFC-Werte führt. Zum Ausschluss eines intermittierenden CS sollte die Bestimmung daher dreimal vorgenommen werden.

Weitere Nachteile liegen in der unterschiedlichen Methodik der UFC-Bestimmung, die eine Interpretation der Daten erschwert, einer Sensitivität von nur 45–71% und falsch-positiven Befunden beim Pseudo-Cushing-Syndrom, Schwangerschaft und Pseudohyperkortisolurie durch Medikamente wie Carbamazepin, Digoxin oder Fenofibrate. Auch eine verstärkte Flüssigkeitsaufnahme oder eine eingeschränkte Nierenfunktion können zu Veränderungen des UFC führen.

Second-line screening Test

Im Falle eines milden oder intermittierenden Hyperkortisolismus kann jeder der first-line screening Tests normal ausfallen und daher nicht eindeutig oder irreführend sein. Insbesondere zur Differenzierung zwischen einem milden hypophysären Hyperkortisolismus und einem Pseudo-CS ist der **kombinierte Low-Dose-Dexamethason-Suppression-Test (LDDST)-CRH-Test** hilfreich (s. Tab. 13). Hierbei erfolgt eine 8-malige orale Einnahme von 0,5 mg Dexamethason in

Tab. 13 Kombinierter LDDST-CRH-Test

Messwert nach Suppression mit Dexamethason		Befund
ACTH pmol/l; pg/ml	Kortisol nmol/l; µg/dl	
< 3,3 pmol/l bzw. 15 pg/ml	< 39 nmol/l bzw. 1,4 µg/dl	unauffällig
> 3,3 pmol/l bzw. 15 pg/ml	> 39 nmol/l bzw. 1,4 µg/dl	pathologisch

6-stündigem Abstand; erste orale Einnahme um 12.00 Uhr an Tag 1, CRH-Test an Tag 3 um 8.00 Uhr 2 h nach der letzten Dexamethason-Einnahme.

3.4.2 Differenzierung und ätiologische Zuordnung des Hyperkortisolismus

Nach Sicherung der Diagnose eines Hyperkortisolismus bzw. eines CS wird zum Zweck einer ersten Kategorisierung das **ACTH im Plasma** bestimmt (s. Tab. 14).

Endogenes ACTH-unabhängiges Cushing-Syndrom (primäres adrenales CS)

Beim ACTH-unabhängigen CS ist der ACTH-Spiegel infolge einer Feedback-Regulation unabhängig von der Ätiologie supprimiert.

Insbesondere bei milden oder intermittierenden Formen des adrenalen Hyperkortisolismus sind mehrfache Bestimmungen des Plasma-ACTH erforderlich, da Spiegel im angegebenen niedrig normalen Bereich ein adrenales CS nicht sicher ausschließen können. In diesen Fällen kann auch ein **CRH-Test** erforderlich werden. Beim adrenalen CS kommt es aufgrund der Feedback-Regulation nach CRH-Stimulation nur zu einer abgeflachten ACTH-Antwort. Im Gegenzug zeigt sich beim hypophysären CS eine überschießende ACTH-Antwort.

Tab. 14 ACTH-Bestimmung im Plasma

ACTH pmol/l; pg/ml	CS	Weitere Diagnostik
< 1,1; < 5	ACTH-unabhängig	CT oder MRT der NN, evtl. CRH-Test
> 2,2; > 10	ACTH-abhängig	CRH-Test oder HDDST

Endogenes ACTH-abhängiges Cushing-Syndrom

Die Subtypen des ACTH-abhängigen CS sind häufig klinisch und biochemisch kaum zu unterscheiden. Eine richtige Differenzialdiagnose erfordert daher viel Erfahrung und Sorgfalt. Aus diesem Grund ist zu empfehlen, beide nachfolgend beschriebenen biochemischen Stimulationstests durchzuführen.

- **Hochdosierter Dexamethason-Suppressionstest (HDDST)** (s. Tab. 15). Da Zellen ektoper ACTH-sezernierender Tumoren teilweise Glukokortikoidrezeptoren exprimieren, kann nach Applikation einer hohen Dosis von Dexamethason (2 mg alle 6 h über 2 Tage = klassischer Test nach Liddle oder 8 mg-Übernacht-Kurztest) die ACTH- und Kortisol-Sekretion gehemmt werden.

  Die diagnostische Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit des HDDST liegen lediglich bei 60–80%, zumal nur 80–90% der kortikotrophen Adenome die Kortisol-Sekretion hemmen, sodass er nur bedingt zur alleinigen Differenzierung zwischen einem M. Cushing und einem ektopen ACTH-Syndrom geeignet ist.

Tab. 15 Hochdosierter Dexamethason-Suppressionstest (HDDST)

Hemmung der Kortisol-Sekretion	Befund	Sicherheit
um > 50%	Kortikotrophes Adenom	60–80%

- **CRH-Stimulations-Test** (s. Tab. 16). Die kortikotrophen Zellen eines ACTH-sezernierenden

Tab. 16 CRH-Stimulations-Test

Anstieg über Ausgangswert	Befund
ACTH > 50%	Hypophysenadenom
Kortisol > 20%	Hypophysenadenom

Hypophysenadenoms exprimieren CRH-Rezeptoren, daher reagieren sie auf einen CRH-Stimulus (1 µg/kg KG i.v.) mit Anstieg des Plasma-ACTH und des Kortisol-Spiegels.

Bei ektopen Tumoren bleibt eine Reaktion in der Regel aus, sie können allerdings gelegentlich ebenfalls CRH-Rezeptoren exprimieren und vergleichbare Reaktionen zeigen.

- Bei divergenten Befunden von HDDST und CRH-Test kann eine **bilaterale Katheterisierung des inferioren Sinus Petrosus (SPK)** (s. Tab. 17) mit simultaner CRH-Stimulation einen ACTH-Gradienten nachweisen. Sie weist eine bessere Sensitivität und Spezifität als die vorangegangenen beiden Testverfahren auf und bietet die besten Voraussetzungen für die Differenzialdiagnostik eines ACTH-abhängigen CS.

  Häufig entstehen falsch-negative Ergebnisse infolge technischer Probleme während der Katheterisierung oder aufgrund von anatomischen Anomalien der venösen Drainage. In diesem Zusammenhang hat sich eine simultane Bestimmung von Prolaktin bewährt. Dadurch kann die korrekte Lage des Katheters überprüft werden. Zur Vermeidung ernsthafter Komplikationen wie tiefer Venenthrombosen, Lungenembolien und Verletzungen des katheterisierten Gefäßsystems sowie um ein bestmögliches Resultat zu erzielen, sollte die Untersuchung in einem Zentrum mit Expertise durchgeführt werden.

Tab. 17 Bilaterale Katheterisierung des Sinus Petrosus inferior (SPK)

Durchführung: Bilaterale Katheterisierung des Sinus Petrosus inferior (SPK) mit simultaner CRH-Stimulation (1 µg/kg KG oder 100 µg i.v.)

Nachweis eines eindeutigen ACTH-Gradienten (ACTH-Peak im SPK/peripherem Plasma)	Befund	Sensitivität
> 2 basal > 3 nach CRH	CS (ACTH-abhängig)	nahezu 100%

- Eine **bildgebende Diagnostik** erfolgt erst nach biochemischer Diagnosesicherung und Differenzierung zwischen orthotoper und ektoper ACTH-Sekretion (s. Tab. 18).
  - **orthotope, hypophysäre ACTH-Sekretion**: Bedauerlicherweise entziehen sich 40 bis 50% der kortikotrophen Mikroadenome dieser Bildgebung. Der Einsatz eines dynamischen MRT (Gadolinium i.v.) kann die Sensitivität der Untersuchung verbessern. Mit diesem Verfahren kann bei 35 bis 60% der Patienten ein Adenom nachgewiesen werden. Aber auch bei fehlendem Nachweis eines morphologischen Korrelats im MRT sollte eine Überweisung des Patienten zum Neurochirurgen erfolgen.
  - **ektope (paraneoplastische) ACTH-Sekretion**: Sollte im Rahmen dieser Untersuchungen kein morphologisches Korrelat nachgewiesen werden, ist eine weitere Diagnostik nur wenigversprechend. Zur Verfügung stehen Somatostatin-Rezeptorszintigraphie, die Positronen Emissions Tomographie (PET), Bestimmung von Tumormarkern (Calcitonin, Gastrin, Glucagon oder Somatostatin) sowie bronchiale Lavage und venöse Organkatheterisierung. Die Indikationen für diese Untersuchungen sollten jedoch im Hinblick auf ihre limitierte Aussagekraft zurückhaltend gestellt werden.

Tab. 18 Bildgebende Diagnostik

ACTH-Sekretion	orthotop, hypophysär Zentrales CS, M. Cushing	ektop (paraneoplastisch) ektopes CS
	MRT der Hypophyse	CT von Thorax und Abdomen
		MRT bei V.a. zentrales Bronchialkarzinoid

3.4.3 Klinische und biochemische Verlaufskontrolle

Die diagnostische Möglichkeit der Vorhersage einer Langzeitremission ist begrenzt. Daher sind klinische und biochemische Verlaufsuntersuchungen durch basale Kortisol-Messungen im Blut, im 24-h-Urin und im Speichel sowie der LDDST erforderlich. Vor allem eine unmittelbare Bestimmung der Kortisol-Sekretion nach der Operation ist ein hilfreiches diagnostisches Mittel, um den weiteren klinischen Verlauf abzuschätzen (s. Tab. 19).

> Eine fehlende sekundäre Nebenniereninsuffizienz in den ersten 4–6 Wochen nach der Operation weist auf einen persistierenden Hyperkortisolismus oder eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs der Erkrankung hin. Auch bei Patienten mit eindeutiger klinischer und biochemischer Remission bleibt eine Rezidivwahrscheinlichkeit von 5 bis 25% bestehen.

Tab. 19 Bestimmung der Kortisol-Sekretion zur Verlaufskontrolle

Durchführung: Kortisol-Bestimmung 24–72 h nach Operation. Hinweis auf klinische und biochemische Remission bei:

Blut	24-h-Urin (UFC)
< 2–3 µg/dl (55,2–82,8 nmol/l)	< 20 µg/24 h (55 nmol/24 h)

3.5 Therapie

Behandlungsziele sind eine rasche Reduktion der extensiven Kortisol-Sekretion, da die deutlich erhöhte Morbidität und Mortalität des CS auf den Hyperkortisolismus zurückzuführen ist:

- eine Remission der klinischen Symptome sowie
- eine Langzeitkontrolle zur Vermeidung von Rezidiven.

Im Folgenden wird unterschieden zwischen der Therapie ACTH-abhängiger CS (s. Kap. I.3.5.1) und ACTH-unabhängiger CS (s. Kap. I.3.5.2).

3.5.1 Therapie des ACTH-abhängigen CS

Bei der Therapie des ACTH-abhängigen CS ist zu unterscheiden zwischen der Therapie eines Hypophysenadenoms, also eines zentralen CS bzw. eines M. Cushing, und der Therapie einer ektopen ACTH-Sekretion, also eines ektopen CS (s. Abb. 3).

Therapie des zentralen CS, M. Cushing

- **Primärtherapie**
  - **Operative Therapie**: Die **transnasale/transsphenoidale Mikrochirurgie der Hypophyse** durch einen erfahrenen Chirurgen ermöglicht eine prompte Normalisierung des Hyperkortisolismus durch Entfernung des Tumors. Mikroadenome machen 90% der Cushing-Patienten aus, deren Remissionsrate nach der OP bei 60–80% liegt. Makroadenome treten bei 10% der Patienten auf. Bei ihnen liegt die Remissionsrate lediglich bei 25%.

> *Häufig kommt es postoperativ zu Funktionsausfällen anderer Hypophysenhormone: Hypothyreosen 40%, Hypogonadismus 53% ♂ bzw. 30% ♀ und Diabetes insipidus 46%. Durch Verlaufsbeobachtungen konnten Spätrezidivraten von bis zu 25% nach 10 Jahren dokumentiert werden.*

- **Second-line-Therapie**
  - Eine **Reoperation** ist bei einem persistierenden CS insbesondere dann indiziert, wenn ein morphologisches Korrelat im MRT nachgewiesen werden kann. Die Remissionsraten liegen deutlich unter

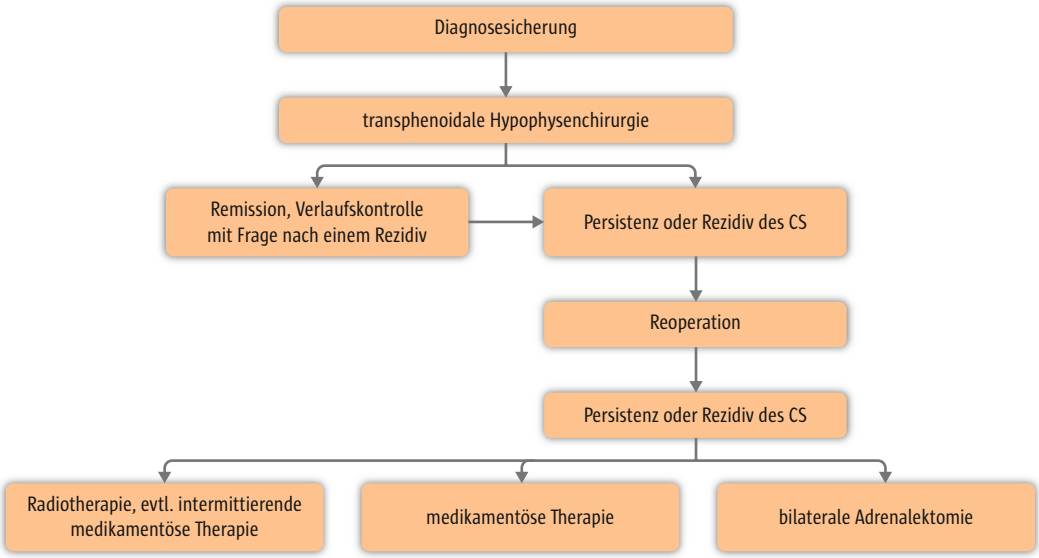


Abb. 3 Therapie des ACTH-abhängigen zentralen CS, M. Cushing

denen der primären Operation und häufig muss ein postoperativer Hypopituitarismus in Kauf genommen werden.

Aktuelle Untersuchungen empfehlen ein frühzeitiges Vorgehen in den ersten 72 h nach der primären OP bzw. nach 4–6 Wochen.

- Die **bilaterale Adrenalektomie** erzielt eine schnelle und zuverlässige Therapie des Hyperkortisolismus mit Heilungsraten von nahezu 100%. Durch Einführung der laparoskopischen Operationsmethode konnten Morbidität und Mortalität gesenkt werden. Die Indikation besteht bei einem persistierenden Hyperkortisolismus trotz adrenostatischer/adrenolytischer Therapie (s. Kap. I.3.5.4), bei Unverträglichkeit einer medikamentösen Therapie, als Alternative zu einer medikamentösen Langzeittherapie nach Bestrahlung oder bei jungen Frauen zur Erhaltung der Fertilität. Ein Nachteil ist die postoperative, lebenslang erforderliche Substitution von Gluko- und Mineralkortikoiden. Ein weiteres Problem liegt in dem Risiko der Entstehung eines Nelson-Syndroms: Durch die supranormalen ACTH-Spiegel kann neben einer abnormalen Hyperpigmentierung eine Expansion der Hypophyse mit Alterationen des Nervus optikus und anderen Komplikationen resultieren.
- Bei der **Radiotherapie der Hypophyse** gibt es zwei Varianten:
  - Die stereotaktische Radiochirurgie (Gamma Knife, linear Accelerator oder schwere Protonen) ermöglicht eine einmalige selektive Bestrahlung des Adenoms mit stufenweise ansteigenden Gradienten, die das umliegende Gewebe schonen.

Bislang ist der Einsatz des Gamma Knife am besten untersucht. Nach 12 Monaten kann bei 63–100% ein Ansprechen auf die Therapie erwartet werden. Nur in seltenen Fällen kommt es zu Ausfällen hypophysärer

Hormone. Bislang liegen noch keine Berichte über Schäden des optischen Systems, sekundäre Tumorbildung oder die Entstehung von Nekrosen im benachbarten Hirngewebe vor.

- Die Fraktionierte Radiotherapie, also die konventionelle externe Bestrahlung der Hypophyse, ist die häufigste Methode der second-line-Therapien. Das Ansprechen auf die Therapie ist dosisabhängig. In der Regel wird mit 40–50 Gy fraktioniert über 4 bis 6 Wochen bestrahlt. Nach 4 bis 26 Monaten können Remissionsraten von 53 bis 100% erreicht werden. Eine Kontrolle der Tumorgröße gelingt in 79 bis 100% der Fälle.

Der teilweise lange Zeitraum bis zum Eintreten eines therapeutischen Effekts macht eine vorübergehende adrenostatische Therapie zur Kontrolle des Hyperkortisolismus erforderlich. Bei 14 bis 56% der Patienten kommt es nach der Bestrahlung zu Ausfällen hypophysärer Hormonfunktionen. Zu den Nebenwirkungen gehören in seltenen Fällen auch die Entstehung sekundärer Tumoren (Astrozytom oder Meningeom), Temporallappennekrose und Temporallappen-Epilepsie.

Primäres Behandlungsziel ist die kurative chirurgische Therapie der paraneoplastischen Tumoren. Im Einzelfall kann auch über eine bilaterale Adrenalektomie nachgedacht werden. Bei kurativ nicht behandelbaren Malignomen ist, entsprechend des Grundleidens, eine Chemo- oder Strahlentherapie durchzuführen.

Ist dies nicht Erfolg versprechend, kommt eine medikamentöse Therapie zur Beseitigung des Hyperkortisolismus und zur Korrektur der metabolischen Dekompensation zum Einsatz.

3.5.2 Therapie der ACTH-unabhängigen Kortisol-Mehrsekretion der Nebennieren

Das ACTH-unabhängige CS wird primär durch unilaterale oder bilaterale Adrenalektomie, operativ oder laparoskopisch, therapiert.

3.5.3 Substitutionstherapie

Patienten mit einem CS sind an hohe Kortisol-Spiegel adaptiert. Perioperativ wird daher eine Substitutionstherapie mit 100 bis 200 mg Hydrokortison in 5%iger Glukose als Infusion über 24 Stunden durchgeführt. Anschließend erfolgt eine orale Therapie mit 50 mg Hydrokortison pro Tag, die dann schrittweise auf die übliche Substitutionsdosis reduziert wird. Aufgrund der Suppression der physiologischen ACTH-Sekretion benötigen die Patienten nach erfolgreicher Operation des CS eine vorübergehende Substitution mit Hydrokortison. Auch bei der unilateralen Adrenalektomie ist (bis zu 2 Jahre) eine Substitution mit Glukokortikoiden erforderlich, bis sich die kontralaterale Nebenniere erholt hat (Postadrenalektomiesyndrom).

3.5.4 Medikamentöse Therapie mit Adrenolytika oder Adrenostatika

Indikation bei Patienten:
- die noch nicht oder nicht mehr operationsfähig sind (z.B. inoperables NNR-Karzinom)
- die nicht kurativ operiert werden können
- um den Zeitraum bis zum Einsetzen einer Bestrahlungswirkung zu überbrücken

Eingesetzte Medikamente sind (s. Tab. 20):
- Adrenolytika zur Reduktion der adrenalen Kortisol-Produktion
- Adrenostatika zur Hemmung der hypophysären ACTH-Produktion

Tab. 20 Medikamentöse Therapie des CS

Medikament	Wirkmechanismus	Dosierung	Effektivität (%)	Nebenwirkungen	Kommentare
Ketokonazol	adrenolytisch: hemmt mehrere Cytochrom P450-abhängige Enzyme der Steroidsynthese	200–1.200 mg/d oral	70–80	Gastrointestinale Symptome, NN-Insuffizienz, Hepatotoxizität, Hautreaktionen, Gynäkomastie	aktuell wieder verfügbar
Metyrapone	adrenolytisch: 11-beta-Hydroxylase-Inhibitor, blockiert in hohen Dosen auch direkt die ACTH-Sekretion	750–6.000 mg/d oral (bis 4 Einzeldosen)	75	vorübergehende NN-Insuffizienz und Hirsutismus	aktuell wieder verfügbar
Mitotane (DDT; Dichloro-Diphenyl-Trichloroethane)	adrenolytisch: hemmt auf mitochondrialer Ebene die Steroidsynthese	1–12 g/d oral	83	Atrophie der NN, Depressionen, Somnolenz, Hautreaktionen, gastrointestinale Symptome, Hypercholesterinämie, teratogen	nicht bei Frauen mit Kinderwunsch in den nachfolgenden 5 Jahren
Etomidate	adrenolytisch: kurzwirksamer Inhibitor der 11-beta-Hydroxylase	< 0,1 mg/kg/h i.v.	100 (Kurzzeittherapie)	Sedation, Narkose, NN-Insuffizienz	präoperatives Notfallmanagement schwerer CS, wenn Ketokonazol und Metapyron keine ausreichende Wirkung zeigen oder eine orale Therapie nicht möglich ist
Cabergolin	adrenostatisch: D2 Dopamin-Rezeptoragonist	1–7 mg/Wo oral	50–75 (Kurzzeittherapie); 30–40 (Langzeittherapie)	Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Endokardfibrose	aufgrund Wirkmechanismus auf ACTH nur bei M. Cushing sinnvoll
Pasireotide	adrenostatisch: Somatostatin-Rezeptoragonist (Typ 1, 2, 3 u. 5)	600–1.800 µg s.c.	76 (Kurzzeittherapie), Normalisierung bei 25%	gastrointestinale Symptome, Hypergykämie	aufgrund Wirkmechanismus auf ACTH nur bei M. Cushing sinnvoll; für M. Cushing zugelassen
Mifepriston	adrenolytisch: Typ II Glukokortikoid- und Progestin-Rezeptorantagonist	300–1.200 mg/d oral	70–80	NN-Insuffizienz, Hypoglykämie, Zyklusstörungen, Endometriumhyperplasie, Hautreaktionen	Off-Label-Use

3.5.5 Diagnostik und Therapie von Begleiterkrankungen und Komplikationen

Sowohl vor als auch nach der primären Therapie des CS sollten kardiovaskuläre Risikofaktoren und ihre Komplikationen, Knochenstoffwechsel, hypophysäre Hormonausfälle und psychologische Begleiterkrankungen mit verfolgt und behandelt werden (s. Tab. 21).

Tab. 21 Diagnostik und Therapie der Begleiterkrankungen des CS

Begleiterkrankung	Ursachen	Häufigkeit (%)	Besonderheiten und Symptome	Risikostratifizierung	Therapie
Arterieller Hypertonus	mineralkortikoider Effekt von Kortisol, Überlastung der renalen 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase	80	Hypokaliämie Non-Dipper	Echokardiographie, Duplexsonographie der Carotiden	erweiterte medikamentöse Kombinationstherapie, ggf. med. Therapie des CS
Gestörte Glukosetoleranz u. Diabetes mellitus	Gesteigerte hepatische Glukoseproduktion, redizierte periphere Glukoseaufnahme, Insulinresistenz	85	**Cave:** Hypoglykämien bei antidiabetischer Therapie und episodischen Erkrankungen	Oraler Glukosetoleranztest (OGTT)	orale Antidiabetika, Insulintherapie
Dyslipidämie	multifaktoriell, Insulinresitenz	80	Erhöhung von VLDL, LDL und Triglyceride	Labor	Fibrate, Statine
Hyperkoagulabiltität	vermehrte Synthese von Clotting-Faktoren und Inhibitoren des fibrinolytischen Systems	60	erhöhte Thromboembolieneigung	Gerinnungsdiagnostik	Antikoagulation wie bei Patienten mit Gerinnungsstörungen, in jedem Fall perioperativ und im Rahmen des SPK
Osteoporose	auf zellulärer Ebene, Hemmung der intestinalen Kalziumresorption und renalen -reabsorption	65	pathologische Frakturen, trabekuläre Knochenstruktur bleibt erhalten	DXA-Knochendichtemessung	Bisphosphonate, Kalzium, Vitamin D, Parathormon
Psychische Veränderungen	multifaktoriell	45	insbesondere Depressionen, kognitive Defizite, Angsstörungen	Psychiatrische und kognitive Untersuchung, Evaluation der Lebensqualität im Verlauf	med. Therapie (z.B. trizyklische Antidepressiva, Serotonin Reuptake Hemmer, Anxiolytika), Psychotherapie
Störungen anderer Hormonachsen: somatotrop gonadotrop thyreotrop	verringerte GH-Sekretion und reduzierte GH-Antwort; Hemmung von TRH, TSH und 5-Dejodinase	bis 75	Wachstumsstörungen im Kindesalter; hypogonadotroper Hypogonadismus bei Männern, Oligo-/Anovulationen bei Frauen; zentrale Hypothyreose bis 3 Monate nach Therapie des CS	GH-Stimulationstest; Evaluation der gonadotropen Achse 3 Monate nach erfolgreicher CS-Therapie	bei Kindern GH-Therapie nach Normalisierung des CS; keine HRT aufgrund des Thromboembolierisikos; L-Thyroxin an fT4 orientiert (nicht an TSH)

3.6 Versorgungsstruktur

Auskunft über Zentren, die Erfahrung in der Diagnostik und Therapie des CS haben, erhält man über die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (www.endokrinologie.net/sektion-nebenniere-steroide-hypertonie.php).

Literatur

Bertagna X, Guignat L (2013) Approach to the Cushing's Disease Patient With Persistent/Recurrent Hypercortisolism After Pituitary Surgery. J Clin Endocrinol Metab 98(4): 1307–1318

Biller BMK, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, Buchfelder M, Colao A, Hermus AR, Hofland LJ,

Klibanski A, Lacroix A, Lindsay JR, Newell-Price J, Niemann LK, Petersenn S, Sonino N, Stalla GK, Swearingen B, Vance ML, Wass JAH, Boscaro M (2008) Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. J Clin Endocrinol Metab. 93(7): 2454–2462

Felders RA, Hofland FJ (2013) Medical treatment of Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab. 98: 425–438

Inder WJ, Dimeski G, Russel A (2012) Measurement of salivary cortisol in 2012 – laboratory techniques and clinical indications. Clinical Endocrinology 77: 645–651

McKeage K (2013) Pasireotide: A Review of Its Use in Cushing's Disease. Drugs 73: 563–574

Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK (2006) Cushing's syndrome. Lancet 367: 1605–1617

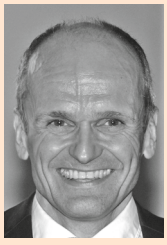
Niemann LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori M (2008) The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 93(5): 1526–1540

Reimondo G, Pia A, Bovio S, Allasino B, Daffara F, Paccotti P, Borretta G, Angeli A, Terzolo M (2008) Invited critical review: Laboratory differentiation of Cushing's Syndrome. Clinica Chimica Acta 388: 5–14

Tritos NA, Biller BMK, Swearingen B (2011) Management of Cushing disease. Nat. Rev. Endocrinol. 7: 279–289

Dr. med. Niki Brenner

Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen und an der Humboldt-Universität zu Berlin. Im Jahr 2005 Promotion. 2003–2007 Tätigkeit an der Medizinischen Klinik m.S. Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Charité Berlin (CCM). 2008–2013 am endokrinologikum Berlin und aktuell am Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart, Klinik für Geriatrische Rehabilitation, tätig.



Prof. Dr. med. Sven Diederich

Studium der Zahnmedizin von 1982 bis 1987 an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf und Studium der Humanmedizin von 1987 bis 1992 an der Freien Universität in Berlin. Anschließend Facharztausbildung, Promotion (1994) und Habilitation (2004) in der Abteilung Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin (Leiter: Prof. Oelkers, seit 2000 Prof. Pfeiffer), Charité Berlin (CBF).

Professor Diederich ist Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie, Andrologie und Diabetologe (DDG) und seit 2004 Ärztlicher Leiter des endokrinologikum in Berlin. Er wurde 2013 zum außerplanmäßigen Professor der Charité berufen und ist seit 2014 Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. Tätigkeitsschwerpunkte: kliniknahe experimentelle Endokrinologie; Nebenniere, endokrine Hypertonie. Autor und Co-Autor von mehr als 50 Originalpublikationen, zusätzlich zahlreiche Publikationen in Büchern und Symposiumsbänden.

4 Hypophysäre Tumoren bei Kindern/Jugendlichen

Nikolaus Stahnke

4.1 Epidemiologie

Hypophysäre Tumoren sind relativ selten in diesem Alter. Craniopharyngeome machen 80–90% aller *intra- und suprasellären* Tumoren und 6–13% aller intrakraniellen Tumoren bei Kindern aus. Bei den *intrasellären* Tumoren handelt es sich in über 90% der Fälle um Adenome, sie stellen weniger als 3% aller supratentoriellen Tumoren bei Kindern. Im Kindesalter sind die Adenome überwiegend endokrin aktiv: Am häufigsten sind Prolaktinome (50–80%), gefolgt von ACTH- (30–40%) und Wachstumshormon (GH)-sezernierenden Tumoren (5–19%). TSH- und Gonadotropine-bildende Tumoren sind extrem selten, ebenso Karzinome. Nur ein kleiner Teil der Adenome ist endokrin-inaktiv (3–10%), bei Erwachsenen dagegen etwa 1/3 aller Adenome.

4.1.1 Craniopharyngeome

Sie sind 10–20-mal häufiger als Adenome. 10% sind nur intrasellär, 20% suprasellär und 70% intra- und suprasellär. Sie entstehen aus Resten der Rathkeschen Tasche. Bei Kindern überwiegt bei weitem die adamantinöse Form mit großen Zysten und Verkalkungen (95%). Im Gegensatz dazu findet man bei Erwachsenen die adamantinöse Form in knapp 70%, in knapp 30% die papilläre Form mit mehr soliden Anteilen und in 6% eine Mischform. Die Histologie ist benigne, aber es besteht das Risiko der Irritation para- und suprasellärer Strukturen. Es gibt zwei Altersgipfel: 5–15 Jahre und 50–70 Jahre.

Klinik: Bei der Diagnose bestehen Zeichen von Hirndruck in 30–86%, eine Sehstörung in knapp 40–84%, eine Adipositas in 11–18%. Endokrine Ausfälle bei 80–90%: GHD in 75%, Kleinwuchs in 52%, Gonadotropin-Mangel in 40%, Mangel an ACTH in 25% und an TSH in 25%, Hyperprolaktinämie in 20%, Diabetes insipidus in 17–27%.

4.1.2 Hypophysenadenome

Sie machen knapp 1–3% aller Hirntumoren aus. Man unterscheidet Makroadenome (MA) (> 10 mm) von Mikroadenomen (MiA) (< 10 mm). Im Kindesalter sind die Adenome oft größer (Anteil MA 50–70%, Riesen-Adenome 9%) und können auch ein aggressives Wachstum zeigen.

Klinik: Die Symptomatik entsteht mehr durch die endokrine Störung, weniger durch Tumorausbreitung:

- Amenorrhoe oder Regelstörungen,
- Wachstumsstörung,
- Hyperprolaktinämie,
- ACTH- und TSH-Mangel,
- seltener auch Kopfschmerzen und Sehstörung.

4.1.3 Prolaktinome

Häufigster Hypophysentumor bei Kindern/Jugendlichen. Sie machen etwa die Hälfte aller hypophysären Adenome aus. Mädchen sind häufiger als Jungen betroffen, bei Erwachsenen ist das Verhältnis 10:1. Es gibt bei Kindern/Adoleszenten mehr Makroprolaktinome (besonders bei Jungen) als bei Erwachsenen. 75% werden im Pubertätsalter diagnostiziert. Prolaktinome sind fast immer benigne, können sich aber invasiv ausbreiten.

Klinik:

- *Vor der Pubertät*: Kopfschmerzen, Sehstörungen, Wachstumsstörung
- *In der Pubertät bei Mädchen*: Hypogonadismus, Amenorrhoe, Pubertätsstörung, bei 50–80% Galactorrhoe. *Bei Jungen*: Hirndruck, Wachstums- und Pubertätsstörung. Wachstumshormonmangel und Gynäkomastie sind selten.

4.1.4 ACTH-sezernierendes Adenom

Siehe hierzu Kapitel I.3 „Diagnostik und Therapie des Cushing-Syndroms".

4.1.5 GH-sezernierendes Adenom

Weniger als 2% dieser Tumoren treten im Kindesalter auf. Bei Kindern/Jugendlichen handelt es sich fast immer um ein Makroadenom, die Adenome wachsen aggressiver und stärker invasiv, die GH-Spiegel sind höher als bei Erwachsenen. Jungen sind etwas häufiger betroffen. Das mittlere Alter liegt bei 10 Jahren (range 1,5–19 Jahre). Die Adenomzellen sind immunhistochemisch in etwa 60% der Fälle positiv für GH und Prolaktin, aber plurihormonell aktive Adenome sind selten.

Klinik: Bei offenen Wachstumsfugen entwickeln sich ein Riesenwuchs (Gigantismus) und akromegaloide Befunde (große Hände und Füße, verdickte Weichteile, grobes Gesicht, Prognathie). Hypohyseninsuffizienz mindestens einer Achse findet man in 50%, eine Hyperprolaktinämie in 50–62%, außerdem eine Amenorrhoe. Hirndruck und Sehstörungen sind häufig (s.a. Strasburger 2010).

4.1.6 Hormonell-inaktive Adenome

Die Häufigkeit wird meist mit 3–10% aller hypophysären Adenome im Kindesalter angegeben. Etwas mehr Jungen als Mädchen sind betroffen. In 92% handelt es sich um ein MA.

Histologie: In knapp 50% der Fälle sieht man „Null-cell"-Adenome, sonst zerstreut Zellen, die immunoreaktiv für ein oder mehrere hypophysäre Hormone sind.

Klinik: Hirndruck, Sehstörung, Pubertas tarda, Amenorrhoe, Kleinwuchs. In etwa 70% ist die Hypophysenfunktion normal.

4.2 Diagnostik

Sie beinhaltet eine klinische, neurologische und augenärztliche Untersuchung einschl. Perimetrie sowie eine endokrinologische Diagnostik: Abklärung der Hypophysenfunktion inkl. Rö. Hand, immer auch eine Prolaktin-Bestimmung.

Bildgebung: vor allem MR (bes. T1-gewichtet, ev. auch T2), vor und nach Gadolinium (Gd), ev. auch CT (Verkalkungen!).

4.3 Differenzialdiagnose (DD)

Andere seltene Tumoren mit Beteiligung von Hypothalamus/Hypophyse sind u.a. Gliome, Germinome, Teratome, Hamartome, Langerhans-Zell-Histiozytose, Ependymome sowie Dermoid-/Epidermoidzysten, Lipome.

4.4 Diagnostische/differenzialdiagnostische Besonderheiten

4.4.1 Craniopharyngeome

Bildgebung: Man sieht einen zystischen und soliden Anteil im MR (T1- + T2-gewichtet, + Gd.), im CT eine Verkalkung (in 65–90%).

4.4.2 Prolaktinome

Bei Mikroprolaktinom ist das Prolaktin meist < 100–250 ng/ml, bei Makroprolaktinom Prolaktin meist > 100–250 ng/ml. Es besteht eine Korrelation zwischen Tumorgröße und Prolaktinspiegel. Ein Makroprolaktin ohne oder mit geringer Bioaktivität liegt bei 16–23% vor, daher sollte eine Prolaktin-Bestimmung immer nach PEG-Fällung erfolgen. Bei niedrigem Prolaktin und großem Adenom ist eine mehrfache Messung nach Verdünnung erforderlich (**cave**: „high-dose-hook"-Effekt).

DD: sek. Hyperprolaktinämie bei Schwangerschaft, physik. und emotionalem Stress, Medikamenten (u.a. Phenothiazinen, Antidepressiva, Antiemetika, zentralen Antihypertensiva, Metoclopramid, Östrogenen), McCune-Albright-Syndrom, MEN I, Leber- und Nierenerkrankungen. Werte > 150 ng/ml sprechen für ein Prolaktinom, der Spiegel korreliert mit der Tumorgröße.

4.4.3 GH-sezernierendes Adenom

IGF1, IGFBP3 sind erhöht, typisch ist die fehlende Suppression von GH im OGT (normal: GH-Abfall < 0,5 µg/l). Prolaktin ist oft erhöht. Besonderheiten: ein GH-Anstieg > 100% im

- TRH-Test (in 60%) und
- im LHRH-Test (in 30%).

GHRH-Bestimmung ist in Speziallaboratorien möglich (s. Strasburger 2010).

4.5 Therapie

4.5.1 Craniopharyngeome

Therapie der Wahl ist ein operativer Eingriff. Es kommt zu Rezidiven nach nahezu totaler schonender mikrochirurgischer Exzision in 25–36%, nach subtotaler Exzision in > 50%, nach subtotaler und moderner fraktionierter Strahlentherapie (z.B. stereotakt., Gamma knife) in 25–35%.

Wichtig: **Der Neurochirurg sollte mit diesem Tumor sehr erfahren sein. Wenn möglich, sollte die OP transnasal erfolgen. Bei großen Zysten ist eventuell eine lokale Instillation von Ytrrium-90, Phosphor-32 möglich.**

Postoperativ findet man eine Hypophyseninsuffizienz bei 80–100% der Patienten, eine GHD in 70–92%. Diese Patienten sprechen gut auf

eine GH-Therapie an. Einige dieser Patienten wachsen aber auch normal ohne GH. Eine hypothalamische Dysfunktion nach Therapie wird in einigen Serien bei 65–80% beschrieben, mit Adipositas in bis zu 55%. Neurologische Defizite bestehen in 8–36% der Fälle.

4.5.2 Prolaktinome

Mikroprolaktinome (MiA) haben oft konstante Prolaktinspiegel ohne Tumorprogression, eine Beobachtung ist möglich mit Substitution von Sexualsteroiden im Fall von Östrogen-/Testosteronmangel. Die Indikation für eine Therapie von Mikroprolaktinomen ist gegeben bei gonadaler und sexueller Dysfunktion und Galactorrhoe sowie bei Größenzunahme von Mikroadenomen und bei allen Makroadenomen.

Therapie der 1. Wahl: Dopamin-Agonisten (DA), z.B. Bromocriptin, Cabergolin (CAB). CAB ist am wirksamsten, es hat eine lange HWZ und wird besser vertragen, die Compliance ist günstiger, die Wirkung tritt schnell ein.

Nebenwirkungen: Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Müdigkeit, Schwäche. Eine Fibrose und Herzklappenveränderungen wurden bisher mit den Dosen zur Therapie der Hyperprolaktinämie nicht gefunden. Herzecho-Kontrollen sind wichtig.

Die CAB-Dosis beträgt 0,25–1 mg 1–3 x wöchentlich. Man beginnt mit niedriger Dosis, besonders bei MA, da dort die Gefahr einer ausgedehnten hämorrhagischen Nekrose besteht (neurochirurgischer Notfall). Durch CAB kommt es zu einer Normalisierung der Prolaktinspiegel in 90–95% bei MiA, bei MA in 77%, zu einer Verkleinerung des Tumors ≥ 50% in 66%. Bei bestimmten Voraussetzungen ist ein Auslassversuch nach 2–3 Jahren möglich, eine Langzeit-Remission nach Therapie-Ende wird in 21% bei MiA und in 16% bei MA erreicht. 5–10% der Patienten mit Mia und 18% mit MA sind gegen CA resistent.

Falls kein Erfolg mit CAB erreicht wird oder eine Unverträglichkeit besteht, kann eine transsphenoidale OP durch einen erfahrenen Neurochirurgen versucht werden, eine Normalisierung von PRL wird so bei MiA in 75–90%, bei MA in 18–80% erreicht.

4.5.3 GH-sezernierendes Adenom

Therapie der 1. Wahl ist die transsphenoidale OP, eine endokrine Remission wird bei MiA in 70–95%, bei MA in 30–50% erreicht. Nur bei aggressiv invasiv wachsenden Adenomen sind auch eine Strahlentherapie sowie eine Radiochirurgie möglich. Falls eine OP nicht infrage kommt oder wenn nach OP das Adenom noch hormonell aktiv ist, ist eine medikamentöse Therapie indiziert:

- Dopamin-Agonisten,
- Somatostatin-Analoga,
- GH-Rezeptor-Antagonisten

können nacheinander als Monotherapie oder in Kombination versucht werden (s. Strasburger 2010).

4.5.4 Hormonell-inaktive Adenome

Therapie der 1. Wahl ist die transsphenoidale OP, es kommt zu Rezidiven in 6–13%.

4.6 Substitution der Hypophyseninsuffizienz bei Kindern

GH-Mangel

Siehe auch Kapitel II.1 „Kleinwuchs (KW)“.

GH 0,025–0,035 mg/kg/Tag (Dosis 2–3 E/qm/Tag)

ACTH-Mangel

Substitution entsprechend der täglichen endogenen Kortisolproduktion von 10–15 mg/qm (be-

zogen auf eine orale Hydrokortison-Medikation).

Bei Kindern mit sekundärer/tertiärer NNR-Insuffizienz sind meist 7,5 (5–2,5) mg täglich ausreichend (**cave**: Wachstum!), aber ein Kortison-Notfallausweis ist nötig. Das Verhalten in Stress-Situationen muss genau besprochen werden.

TSH-Mangel

- L-Thyroxin bei Neugeborenen, Säuglingen: 50 µg täglich
- nach 1. Lebensjahr: 100 µg/qm/Tag
- 1–5 Jahre: 50–75 µg
- 5–10 Jahre: 75–100 µg
- 11–15 Jahre: 100–150 µg
- > 15 Jahre: 125–150 µg

Gonadotropin-Mangel

Bei **Mädchen** Pubertätsinduktion: siehe Kapitel II.3 „Ullrich-Turner-Syndrom".

Bei **Jungen** (in Anlehnung an DGKJ 2011):

1.–6. Monat	Testosteronenantat 50 mg	0,2 ml i.m. pro Monat
7.–12. Monat	Testosteronenantat 100 mg	0,4 ml i.m. pro Monat
2. Jahr	Testosteronenantat 150 mg	0,6 ml i.m. pro Monat
3. Jahr	Testosteronenantat 250 mg	1,0 ml i.m. pro Monat

Präparate

- Testosteronenantat: Amp. 1 ml = 250 mg

Für eine Langzeit-Substitution dann bevorzugt perkutane Testosteron-Präparate, wie z.B. *Androtop Gel*, *Testim Gel*, *Testogel* oder das Depot-Präparat *Nebido* (alle 10–14 Wochen 1 Amp. i.m.) einsetzen.

Literatur

Bhansali A, Upreti V, Dutta P, Mukherjee KK, Nahar U, Santosh R, Das S, Walia R, Pathak A (2010) Adolescent acromegaly: clinical parameters and treatment outcome. J Pediatr Endocrinol Metab 23: 1047–54

Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) (2011) Pubertas tarda und Hypogonadismus. Leitlinie AWMF 027-025, Stand: 01.01.2011. http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-025.html

Harrington MH, Casella SJ (2012) Pituitary tumors in childhood. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 19: 63–67

Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, Adams CBT, Richards P, Ansorge O, Shine B, Turner HE, Wass JAH (2005) Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. Clinical Endocrinology 62: 397–409

Liubinas SV, Munshey AS, Kaye AH (2011) Management of recurrent craniopharyngioma. J Clin Neurosci 18: 451–457

Mann WA (2011) Treatment for prolactinomas and hyperprolactinaemia: a lifetime approach. Eur J Clin Invest 41: 334–342

Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA (2011) Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 96: 273–88

Müller HL (2013) Childhood craniopharyngioma. Pituitary 16: 56–67

Rabe T, Reisch N, Schopohl J, Wildt L, Mueck AO, Bohnet HG, Strowitzki T (2013) Prolaktin und Hyperprolaktinämie. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V. J Reproduktionsmed Endokrinol 10: 101–128

Strasburger CHJ (2010) Akromegalie. In: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (Hrsg.) Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Georg Thieme, Stuttgart, New York, S. 18–24

Prof. Dr. med. Nikolaus Stahnke

Studium der Humanmedizin in Würzburg und Hamburg. 1968 Approbation, 1969 Promotion. Ab 1969 Tätigkeit in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, UKE, Hamburg-Eppendorf. Wissenschaftlicher Schwerpunkt: Hormonelle Störungen von Wachstum und Entwicklung von Kindern und Jugendlichen. 1969 Arbeit im Labor Prof. Quabbe, Berlin – Erlernung von RIA-Techniken. 1977 Habilitation mit Lehrbefugnis für Kinderheilkunde. 1985 Ernennung zum Professor für Pädiatrie, Universität Hamburg, Fachbereich Medizin. 1986–09/2005 Oberarzt der Kinderklinik, UKE Hamburg. Seit 10/2005 tätig im endokrinologikum Hamburg.

5 Diabetes insipidus

Catharina Bullmann und Sven Diederich

Ein Diabetes insipidus ist eine seltene Erkrankung, die durch eine Polyurie und Polydipsie charakterisiert ist. Ätiologisch kann entweder eine verminderte Sekretion oder eine verminderte Wirksamkeit des antidiuretischen Hormons Vasopressin ursächlich sein.

5.1 Definition und Terminologie

Wird das funktionale antidiuretische Hormon (ADH) oder Vasopressin ungenügend produziert oder sezerniert, kommt es zur vermehrten Ausscheidung von unkonzentriertem Urin. Wird Vasopressin zwar ausreichend sezerniert, kann aber aus unterschiedlichen Gründen nicht ausreichend wirken, kommt es zur gleichen Symptomatik. Beides nennt man Diabetes insipidus (*„durchfließen ohne Geschmack“*).

Die Folge ist, dass die Wasserrückresorption am distalen Tubulus der Niere zu gering ist oder völlig fehlt; es kommt zum Wasserverlust (Polyurie), dieser wird bei intaktem Durstzentrum durch eine vermehrte Trinkmenge ausgeglichen (Polydipsie).

Folgende Erkrankungen sind bei der Differenzialdiagnose von Polyurie/Polydipsie zu unterscheiden:

- *neurohypophysärer oder zentraler Diabetes insipidus (häufig erworben, selten hereditär)*
- *renaler Diabetes insipidus (meist erworben, selten hereditär)*
- *vermehrter Abbau des Vasopressins (plazentare Vasopressinase in der Schwangerschaft)*
- *primäre Polydipsie*

Der zentrale Diabetes insipidus ist definiert als das Fehlen des aktiven Hormons Vasopressin. Die häufigeren erworbenen Formen sind als Folge einer hypophysär/hypothalamischen Funktionsstörung, z.B. bei einem kranialen Tumor (Kraniopharyngeom, Germinom), bekannt. Der hereditäre zentrale Diabetes insipidus ist hingegen selten. Der zentrale Diabetes insipidus kann mit der oralen, nasalen oder s.c. Substitution von Vasopressin gut therapiert werden.

Der renale Diabetes insipidus ist verursacht durch eine renale Resistenz des Vasopressins.

Hiervon zu unterscheiden ist der schwangerschaftsinduzierte Diabetes inispidus. Durch die plazentare Vasopressinase kommt es zu einem vermehrten Abbau des Vasopressins. Die primäre Polydipsie hingegen ist verursacht durch eine exzessive Flüssigkeitszufuhr.

5.2 Epidemiologie

Diabetes insipidus ist eine in der Kindheit und im Erwachsenenalter seltene Erkrankung. Ein hereditärer zentraler Diabetes insipidus entwickelt sich in den ersten Lebensdekaden. Tritt ein Diabetes insipidus plötzlich auf, muss nach der auslösenden Ursache geforscht werden. Häufiger wird ein Diabetes insipidus bei einer Hypophysitis bzw. einem Kraniopharyngeom u.U. auch als Erstsymptom gefunden.

5.3 Klinisches Bild/Pathophysiologie

Eine 80-prozentige Reduktion der Wirkung des Vasopressins an der Niere verursacht einen Diabetes insipidus (DI). Dieser ist charakterisiert durch die Ausscheidung einer unnormal hohen Menge von nicht-konzentriertem Urin unter den Bedingungen einer unbeschränkten Trinkmenge. Insbesondere eine nächtlich erhöhte Urinausscheidung ist hier auffällig. Die kompensierende Trinkmenge ist üblicherweise etwa 10 ml/kg Körpergewicht höher als die Urinmenge.

Vasopressin ist ein Protein, welches aus 9 Aminosäuren besteht. Es wird in Neuronen des Hypothalamus, dem Nukleus supraopticus und paraventrikularis, synthetisiert. Es wird danach in den Hypophysenhinterlappen, die Neurohypophyse, abgegeben. Das Hormon wird als Teil eines größeren Vorläufer-Proteins synthetisiert. Das Gen, welches für das Vorläufer-Protein kodiert, ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 20 lokalisiert (20p13). Die Sekretion von Vasopressin ist abhängig vom effektiven osmotischen Druck des Plasmas und der Extrazellulärflüssigkeit. Osmoregulatorische Neurone des Hypothalamus vermitteln die Sekretion des Vasopressins in Antwort auf kleine Schwankungen der Plasma-Natrium-Konzentration.

Wird Vasopressin in die Zirkulation freigesetzt, wirkt es in den Sammelrohren der Niere an einem spezifischen G-Protein gekoppelten transmembranen Rezeptor, den Vasopressin V2-Rezeptor (AVPR2, auch V2R genannt). AVPR2 aktiviert die α-Untereinheit des G-Proteins, wodurch cyklisches AMP den *protein kinase A pathway* aktiviert. Dadurch wird die Expression von Aquaporin 2 erhöht. Der Urin wird konzentriert und die Reabsorption vermehrt. Ohne Vasopressin-Stimulation oder Aquaporin 2-Mobilisation bleiben die Basalzellen der Sammelrohre undurchlässig für Wasser. In diesen Fällen wird die große Menge des verdünnten Urins, welcher in die Sammelrohre eintritt, unverändert weitergeleitet und es kommt zu Urinexkretionsraten von bis zu 20 ml/min (= 28,8 l/24 h!) und einer Urinosmolalität bis zu 50 mosmol/l. Ist der antidiuretische Mechanismus hingegen maximal stimuliert und funktionstüchtig, werden Urinexkretionsraten von 0,5 ml/min und eine Urinosmolalität von 1.200 mosmol/l erreicht (Babey et al. 2011).

Anhand dieser physiologischen Zusammenhänge lassen sich die verschiedenen Typen des Diabetes insipidus gut unterscheiden.

5.3.1 Der neurohypophysäre/zentrale Diabetes insipidus

Der zentrale Diabetes insipidus ist die häufigste Ursache eines Diabetes insipidus. Er tritt als Folge einer Läsion der Neurohypophyse oder des Hypothalamus auf und bedingt eine verminderte Synthese oder Freisetzung von Vasopressin. Eine Reihe von erworbenen und heriditären Erkrankungen können einen DI auslösen, deren Übersicht in Tabelle 22 zu finden ist.

Tab. 22 Ursachen von Diabetes insipidus und Polydipsie (nach Fenske u. Allolio 2012)

Zentraler Diabetes insipidus	Erworben ■ traumatisch (postoperativ, Schädel-Hirn-Trauma) ■ vaskulär ■ neoplastisch (Kraniopharyngeom, Meningeom, Germinom, Hypophysentumor, Metastasen) ■ granulomatöse Erkrankungen (Histiozytosis X, Sarkoidose) ■ infektiös (Meningitis, Enzephalitis) ■ medikamenteninduziert/toxisch (z.B. Alkohol) ■ andere (Hydrozephalus, ventrikuläre/supraselläre Zysten, degenerative Erkrankungen) ■ idiopathisch Hereditär ■ autosomal dominant: AVP-Neurophysin Gen-Mutationen ■ autosomal rezessiv: Wolfram-Syndrom ■ X-chromosomal rezessiv ■ idiopathisch
Renaler Diabetes insipidus	Erworben ■ medikamenteninduziert (Demcloxyclin, Lithium, Cisplatin, Methoxyfluran) ■ Hyperkalzämie, Hypokaliämie ■ infiltrative Erkrankungen/Sarkoidose, Amyloidose, Multiples Myelom, Sjoegren Syndrom) ■ vaskulär (Sichelzellanämie) Hereditär ■ X-chromosomal rezessiv: AVP V_2 Rezeptor Gen Mutation ■ autosomal rezessiv: Aquaporin 2-Gen-Mutation
Primäre Polydipsie	psychogen Störung des Durstempfindens
Erhöhter Vasopressin-Metabolismus	Schwangerschaft

80–90% der Vasopressin sezernierenden Neurone des Hypothalamus müssen zerstört sein, um Symptome eines DI auszulösen. Durchschnittlich 20–30% aller hypophysenchirurgischen Eingriffe resultieren in einen transienten und 2–10% in einen permanenten DI. Ein DI infolge eines Hypophysenadenoms ist eine Seltenheit. Ebenfalls selten, aber manchmal als Erstsymptom auftretend ist eine Zerstörung der Neurohypophyse durch eine lymphozytische Hypophysitis mit verdicktem Hypophysenstiel und Vergrößerung der Neurohypophyse im Kernspin der Hypophyse. Manchmal sind diese Ausfälle der hypophysären Funktion reversibel. Dieser autoimmune Prozess wurde nicht selten im Verlauf eines zunächst als idiopathisch dargestellten DI beschrieben. Dennoch bleiben immer noch 25% idiopathisch. Eine Übersicht der verschiedenen Ätiologien, die einen DI bedingen, findet sich in Tabelle 22.

Wesentlich seltener sind hereditäre Formen des DI. Eine Ursache dieser meist autosomal dominant und sehr selten autosamal rezessiv oder X-chromosomal rezessiv vererbten und in der früheren Kindheit auftretenden Erkrankung sind Mutationen des AVP-NPII Gens, welches für das Preprohormon des Vasopressin kodiert. Die Mutationen führen zur gestörten Fältelung, Transport oder Bindung des Preprohormons, sodass letztlich eine geringere Menge funktionales Vasopressin sezerniert werden kann. Die Erkrankung tritt erst im Verlauf der Kindheit oder im jungen Erwachsenenalter auf, da das defekte Vorläuferhormon akkumuliert und zu einer zunehmenden Zerstörung führt. Eine autosomal rezessiv vererbte Form des Diabetes insipidus tritt im Rahmen des

Wolfram-Syndroms auf (WFS1-Gen; Kombination von Diabetes insipidus, Diabetes mellitus, Optikusatrophie und Taubheit).

5.3.2 Renaler Diabetes insipidus

Der renale DI ist bedingt durch eine Resistenz des Vasopressins am Zielorgan. Er ist meist erworben, aber dann selten schwerwiegend. Die Polyurie und Polydipsie überschreiten bei den erworbenen Formen meist nicht 3–4 Liter/die. 10–20% aller mit Lithium behandelten Patienten leiden an dieser Form des DI. Lithium kann auch in therapeutischer Dosierung zu einer verminderten Aquaporin 2-Expression mit konsekutiver Polyurie und tubulärer Azidose führen. Auch nach Absetzen von Lithium korrigiert sich diese Störung nur langsam und persistiert manchmal. Auch Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie oder Hyperkalzämie können zu einer (reversiblen) down-regulation der Aquaporin 2-Rezeptor-Expression führen.

Bei den seltenen hereditären Formen des renalen DI werden 90% X-chromosomal rezessiv vererbt. Ursache ist eine Mutation des Gens, welches für den Rezeptor des Vasopressin/AVP-Rezeptors (AVPR2) an der Niere kodiert, das V2R Gen. Nur 10% des hereditäreren renalen DI sind durch eine Mutation des Aquaporin 2-Gens verursacht.

5.3.3 Schwangerschaftsassoziierter Diabetes insipidus

Die Plazenta produziert eine Vasopressinase, welche zu einer vermehrten Degradation von Vasopressin führen kann. Die absoluten Spiegel des Vasopressins sind dennoch normal. Man geht davon aus, dass in den meisten Fällen die Schwangerschaft zu einer Demaskierung eines bereits vorbestehenden milden zentralen Diabetes insipidus führt. Üblicherweise sistieren die Beschwerden wenige Tage postpartal. Dennoch sollten zugrunde liegende Ursachen evaluiert werden.

5.3.4 Primäre Polydipsie

Die primäre Polydipsie ist eine relevante Differenzialdiagnose des DI, da sie im Gegensatz zu diesem nicht durch eine Störung des Vasopressins verursacht ist. Die primäre Polydipsie ergibt sich aus einer länger andauernden erhöhten Flüssigkeitszufuhr. Dies kann Folge eines defekten Durstzentrums oder von psychischen Störungen sein. Oft ist es auch nur eine „Angewohnheit", sodass man im Umgang mit den Patienten die Bezeichnung „psychogen" eher vermeiden sollte. Durch die Flüssigkeitszufuhr sinkt die Serum-Osmolalität und es kommt zu einer physiologisch verminderten Vasopressin-Sekretion und damit bei gleichbleibend hoher Flüssigkeitszufuhr zur Polyurie. Auch Medikamente können zu einer Polydipsie führen z.B. als Kompensation einer Mundtrockenheit.

5.4 Diagnostik

Durch eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr kann eine Polyurie auch in höherer Menge gut kompensiert werden. Aus diesem Grund findet sich bei Patienten mit einem Diabetes insipidus, die ein intaktes Durstzentrum aufweisen, außer einem hypotonen Urin oft keine laborchemische Auffälligkeit. Eine Hypernatriämie ließe sich darstellen, wenn die Trinkmenge zu gering ist.

Bei der Evaluation eines Patienten in der Abklärung einer Polyurie/Polydipsie sollte auf anamnestische Angaben zu früheren oder aktuellen psychischen Störungen geachtet werden. Ein langsames Auftreten oder eine fluktuierende Symptomatik sprechen eher für eine psychogene Ursache.

Für einen zentralen Diabetes insipidus hingegen sprechen vorangegangene Schädelverletzungen, eine positive Familienanamnese, ana-

mnestische Hinweise auf Störungen der restlichen hypophysär/hypothalamischen Funktion, das akute Auftreten der Symptomatik und eine Persistenz während der Nacht.

Nach der Anamnese folgt die Untersuchung, ob tatsächlich ein hypotoner Urin vorliegt, d.h. die Menge der Ausscheidung und Urinosmolalität sollte geprüft werden.

Ab einer Urinausscheidung von > 50 ml/kg/Tag und einer Urinosmolalität < 300 mosmol/l wird eine Diagnostik bezüglich eines Diabetes insipidus empfohlen. In der Vergangenheit wurde diese Diagnostik mithilfe der Bestimmung von Serum- und Urinosmolalität sowie der Bestimmung des Vasopressins (ADH) im Rahmen eines Durstversuchs durchgeführt. Die diagnostische Aussagekraft des ADH ist jedoch aufgrund einiger präanalytischer Probleme begrenzt. Deshalb wird aktuell die Messung des C-terminalen Endes des Prä-Prohormons des Vasopressin, des Copeptin (Carboxy-terminales-pro Arginin Vasopressin, CT-proAVP), favorisiert, ein stabiler und sensitiver Marker, der streng mit der Menge des AVP korreliert.

Nach 8 Stunden Flüssigkeitskarenz kann durch eine morgendliche Nüchtern-Bestimmung von Copeptin relativ zuverlässig ein zentraler Diabetes insipidus totalis (Copeptin < 2,6 pmol/l) von einem renalen Diabetes insipidus (Copeptin > 20 pmol/l) abgegrenzt werden. Liegen die Copeptin-Werte zwischen 2,6–20 pmol/l, empfiehlt sich eine zweite Blutentnahme nach 16 Stunden Flüssigkeitskarenz. Die Bestimmung wird mit der Messung des Serum-Natriums kombiniert, um durch Bildung des CT-proAVP Index zwischen einem partiellen neurohypophysären DI und einer primären Polydipsie unterscheiden zu können (s. Abb. 4).

Praxistipp

Patienten mit einem Diabetes insipidus zentralis klagen typischerweise über eine Nykturie mit entsprechend kompensatorischer nächtlicher Trinkmenge.

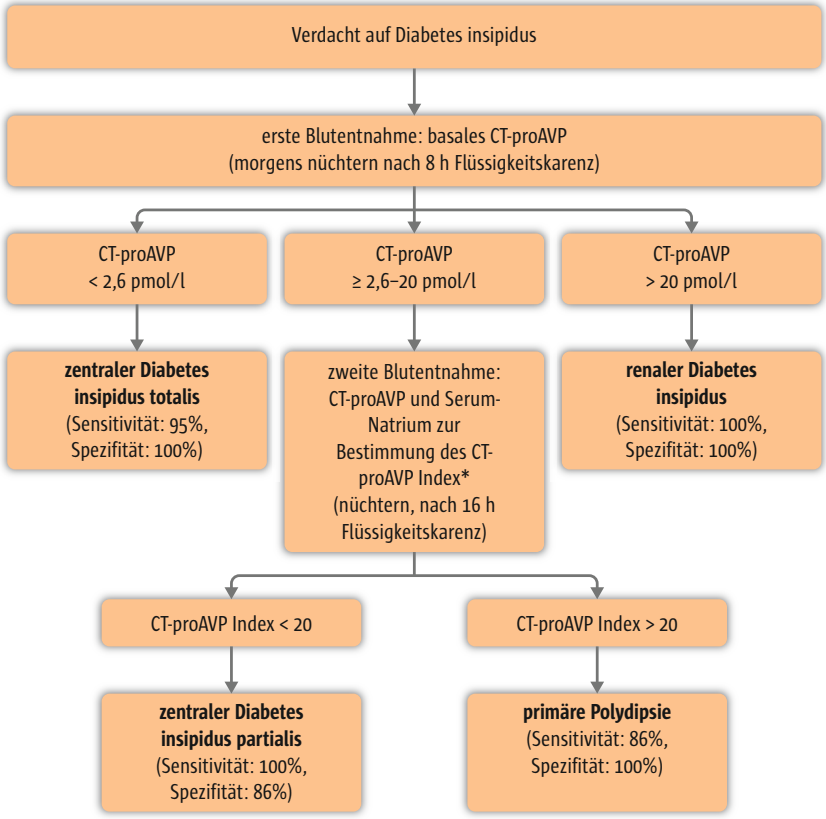
Zur Abklärung gehört ebenfalls ein zerebrales Kernspin mit Darstellung von Hypophyse und Hypothalamus. Hier spricht das Fehlen des Enhancement an der Neurohypophyse oder eine hypophysär/hypothalamische Raumforderung und die sofortige Besserung der Symptomatik nach Anwendung von Desmopressin für einen zentralen Diabetes insipidus. Auch bei der primären Polydipsie sollte differenzialdiagnostisch ein zerebrales Kernspin durchgeführt werden, um insbesondere bei fehlenden psychogenen Erkrankungen eine hypothalamische Veränderung ursächlich für eine Störung des Durstgefühls auszuschließen (s. Tab. 23).

5.5 Therapie

5.5.1 Therapie des partiellen und totalen zentralen Diabetes insipidus

Der zentrale Diabetes insipidus wird mit Desmopressin behandelt (DDAVP: 1-Desamino-8-DArginin-Vasopressin). DDAVP ist ein Arginin-Vasopressin-Analogon, welches nur an die antidiuretischen AVP-V2 Rezeptoren bindet. Die Halbwertzeit liegt bei 2–3 Stunden. Es stehen Präparate zur Injektion (s.c.), Spray oder Tropfen zur intranasalen Anwendung und Tabletten in 2 Dosierungen zur Verfügung. Seit einigen Jahren können zusätzlich Schmelztabletten angewendet werden, die eine etwas bessere Bioverfügbarkeit als Tabletten haben. In Abhängigkeit vom Ausmaß des Diabetes insipidus und der Art der Applikation kommen die Patienten mit einer Anwendung zur Nacht und sonst mit 2 bis 3 Anwendungen/Tag zurecht.

Zur Akutbehandlung beim Erstauftreten eines Diabetes insipudus werden unter stationären Bedingungen häufig Injektionen verwendet. In der Regel ist die Therapie bei gesicherter Diagnose eine Dauertherapie, sodass hierzu auf eine regelmäßige Anwendung mit Nasenspray, intranasale Tropfen (mittels Rhinyle appliziert) bzw. auf die Tablettenform aus-



*CT-proAVP Index: $\frac{\Delta \text{ CT-proAVP (8–16 h)}}{\text{S-Natrium (16 h)}} \times 1000$ (pmol/l/mmol/l)

Abb. 4 Stufendiagnostik zur Abklärung des Polyurie-Polydipsie-Syndroms (nach Fenske et al. 2011)

Tab. 23 Differenzialdiagnostik des Diabetes insipidus anhand zusätzlicher Befunde

	Partieller zentraler Diabetes insipidus	Renaler Diabetes insipidus	Primäre Polydipsie
Zerebrales Kernspin	Kein Enhancement der Neurohypophyse, ggf. Raumforderung des Hypothalamus/der Hypophyse	Enhancement der Neurohypophyse, normale Dicke des Hypophysenstiels	Enhancement der Neurohypophyse, normale Dicke des Hypophysenstiels
Anamnese und Befunde auffällig für	Schnelles Auftreten der Symptomatik, persistierende Symptomatik nachts, frühere Schädelverletzung oder Hypophysenoperation, additive Störung des Hypophysenvorderlappens, positive Familienanamnese	Frühere oder aktuelle Lithiumtherapie, Hyperkalzämie, Hypokaliämie	Psychische Vorerkrankungen, fluktuierende oder langsam auftretende Symptomatik
Nach Gabe von Vasopressin	Keine Polydipsie/Polyurie mehr	Kein Effekt	Entwicklung von Hyponatriämie, persistierende Polydipsie

gewichen wird. Die verwendeten Absolutdosen der verschiedenen Applikationsformen sind aufgrund der differenten Bioverfügbarkeit nicht vergleichbar.

Verschiedene Applikationsformen des Desmopressin:

- Desmopressin Ampullen (4 µg/ml Injektionslösung) i.v.; i.m.; s.c.
- Desmopressin Tbl. 0,1 und 0,2 mg
- Desmopressin lyophilisat (Schmelztablette) 60, 120, 240 µg
- Desmopressin Nasenspray 1 Sprühstoß von 0,1 ml = 10 µg
- Desmopressin Rhinyle 1 ml = 100 µg

Man beginnt nach Bestätigung der Diagnose mit einer niedrigen Startdosis, z.B. 0,1 mg Tabletten 2- bis 3-mal täglich. Die Dosierung sollte sich auch danach richten, ob ein partieller oder totaler zentraler Diabetes insipidus vorliegt. Die höhere Dosis sollte zur Nacht gegeben werden, um eine ausreichende Nachtruhe zu gewährleisten. Beim partiellen zentralen Diabetes insipidus ist manchmal auch eine Gabe einer Tablette oder eines Sprühstoßes zur Nacht ausreichend. Unter Therapie sollten insbesondere zu Beginn regelmäßig der Serum-Natrium-Spiegel und die Ein- und Ausfuhr kontrolliert werden.

Eine Herausforderung stellen die Patienten dar, die zusätzlich ein eingeschränktes Durstgefühl bei einer Zerstörung der Osmorezeptoren im Hypothalamus aufweisen. Hier müssen regelmäßige Kontrollen des Serum-Natriums, der Urinosmolalität sowie des Gewichtes durchgeführt werden. Die Patienten neigen zu starken Schwankungen im Serum-Natrium-Spiegel. Insbesondere bei Patienten mit gestörter Selbstwahrnehmung kann manchmal die Anwendung eines Handrefraktometers (Selbstmessung des spezifischen Gewichts des Urins) zur Dosiskontrolle hilfreich sein.

Bei einigen Patienten mit relativ geringer Dosis kann der Bedarf von Tag zu Tag variieren, sodass zumindest während des Tages auch bedarfsweise Dosierungen angewendet werden können. Patienten mit einer reinen Polyurie ohne Vorliegen eines Diabetes insipidus werden nicht mit Desmopressin behandelt.

Praxistipp

Wird ein Patient mit einer reinen Polydipsie fälschlich mit Desmopressin behandelt, so wird die Trinkmenge erhöht bleiben und der Patient eine Hyponatriämie entwickeln.

Eine Überdosierung macht sich mit einer Hyponatriämie und den entsprechenden Folgen der Überwässerung bemerkbar; sie sollte unbedingt vermieden werden. Bei der Entwicklung einer eingeschränkten Nierenfunktion muss die Dosierung meist reduziert werden. Bei einer gleichzeitigen Medikation mit Carbamazepin sollte wegen der antidiuretischen Wirkung des Medikaments die Einstellung mit Desmopressin explizit geprüft werden (Oiso et al. 2013). In der Schwangerschaft ist die Anwendung von Desmopressin grundsätzlich unproblematisch, manchmal muss die Dosis wegen der plazentaren Vasopressinase erhöht werden.

5.5.2 Therapie des renalen Diabetes insipidus

In der Therapie des renales Diabetes insipidus ist Desmopressin grundsätzlich ohne Effekt. Die relativ milde Symptomatik bei erworbenem, z.B. Lithium-induziertem Diabetes insipidus kann in der Regel durch Amilorid relativ gut therapiert werden. Beim hereditären renalen Diabetes insipidus werden die therapeutischen Strategien wie Einhaltung einer natriumarmen Kost sowie Einsatz von Thiazid-Diuretika ggf. in Kombination mit Indometacin oder mit Amilorid versucht. Hiermit kann eine Reduktion des Urinvolumens von 30–70% erreicht wer-

den. Mit Verständnis der pathophysiologischen und molekularen Zusammenhänge der Erkrankung sind zunehmend neue Strategien auf molekularer oder Zellebene diskutiert worden. Noch hat sich hieraus jedoch keine effektive therapeutische Strategie für den klinischen Alltag entwickeln lassen (Moeller et al. 2013).

Literatur

Babey M, Kopp P, Robertson GL (2011) Familial forms of diabetes insipidus: clinical and molecular characteristics. Nat Rev Endocrinol 7: 701–714

Fenske W, Allolio B (2012) Current State and Future Perspectives in the Diagnosis of Diabetes Insipidus: A Clinical Review. J Clin Endocrinol Metab 97: 3426–3437

Fenske W, Quinkler M, Lorenz D, Zopf K, Haagen U, Papassotiriou J, Pfeiffer AFH, Fassnacht M, Störk S, Allolio B (2011) Copeptin in the Differential Diagnosis of the Polydipsia-Poliuria Syndrome – revisiting the Direct and Indirect Water Deprivation Tests. J Clin Endocrinol Metab 96: 1506–1515

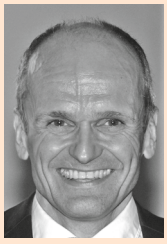
Moeller HB, Rittig S, Fenton RA (2013) Nephrogenic Diabetes Insipidus: Essential Insights into the Molecular Background and Potential Therapies for Treatment. Endocrin Rev 34: 278–301

Oiso Y, Robertson GL, Nørgaard JP, Juul KV (2013) Treatment of Neurohypophyseal Diabetes insipidus. J Clin Endocrinol Metab 98: 3958–3967

Schreckinger M, Szerlip N, Sandeep M (2013) Diabetes insipidus following resection of pituitary tumours. Clinical Neurology and Neurosurgery 115: 121–126

Dr. med. Catharina Bullmann

Studium der Humanmedizin in Marburg und Berlin. Internistische und endokrinologische Facharztausbildung und Schwerpunktweiterbildung an der Universität Essen und Köln sowie am Krankenhaus Altona in Hamburg. Seit 2005 niedergelassen in Hamburg, seit 2011 amedes Hamburg. Schwerpunkte: Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen, Osteologie.



Prof. Dr. med. Sven Diederich

Studium der Zahnmedizin von 1982 bis 1987 an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf und Studium der Humanmedizin von 1987 bis 1992 an der Freien Universität in Berlin. Anschließend Facharztausbildung, Promotion (1994) und Habilitation (2004) in der Abteilung Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin (Leiter: Prof. Oelkers, seit 2000 Prof. Pfeiffer), Charité Berlin (CBF).

Professor Diederich ist Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie, Andrologie und Diabetologe (DDG) und seit 2004 Ärztlicher Leiter des endokrinologikum in Berlin. Er wurde 2013 zum außerplanmäßigen Professor der Charité berufen und ist seit 2014 Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. Tätigkeitsschwerpunkte: kliniknahe experimentelle Endokrinologie; Nebenniere, endokrine Hypertonie. Autor und Co-Autor von mehr als 50 Originalpublikationen, zusätzlich zahlreiche Publikationen in Büchern und Symposiumsbänden.

6 Hyponatriämie

Catharina Bullmann und Sven Diederich

Die Hyponatriämie ist die häufigste Störung des Wasserhaushaltes und die häufigste Elektrolytstörung. Die Beschwerden sind vielfältig von leicht bis lebensbedrohlich. Die Hyponatriämie führt zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität. Die im klinischen Alltag durchgeführte Abklärung und angewandte Therapie ist breiter gefächert und oft abhängig von der klinischen Spezialisierung.

6.1 Definition und Terminologie

Die Hyponatriämie ist definiert als ein Serum-Natrium-Spiegel < 135 mmol/l. Hierbei wird zwischen einer milden Hyponatriämie (130–135 mmol/l) und einer mäßigen (< 130 mmol/l) sowie einer schweren Hyponatriämie (< 120 mmol/l) unterschieden. Die Beschwerden können ebenfalls von leicht bis schwerwiegend vorhanden sein. Die Hyponatriämie ist primär eine Störung im Flüssigkeitshaushalt des Körpers. Ein Natriummangel liegt also nicht vor. Das Hormon, welches den Flüssigkeitshaushalt regelt, ist das antidiuretische Hormon (ADH oder Vasopressin). Eine Hyponatriämie geht fast immer auch mit einer Störung der Vasopressin-Sekretion einher.

6.2 Epidemiologie

15–20% der hospitalisierten Patienten weisen eine Hyponatriämie auf. Sie ist damit die häufigste Elektrolytstörung. Die Prävalenz einer Hyponatriämie von < 130 mmol/l, welche als gravierender eingeschätzt wird (Spasovski et al. 2014), liegt bei hospitalisierten Patienten etwa bei 2,5%. Das Risiko für eine Hyponatriämie steigt mit dem Alter. Die Hypontriämie wird durch eine Vielzahl von Begleitumständen und Krankheiten ausgelöst. Die unterschiedlichen Pathomechanismen lassen drei Formen eingrenzen: die hypervoläme, die normovoläme und die hypovoläme Hyponatriämie. Hierbei ist die normovoläme Form die häufigste.

Die Hyponatriämie beim stationären Patienten gilt als Indikator für die Länge des stationären Aufenthaltes, die Morbidität und Mortalität. Eine langsam aufgetretene Hyponatriämie

wird zwar vom Patienten teilweise gar nicht bemerkt, führt jedoch zu Veränderungen der zerebralen Leistungsfähigkeit und zu vermehrten Stürzen. Die Hyponatriämie gilt als Risikofaktor für eine Osteoporose, da sie zur Gangunsicherheit und vermehrten Stürzen führt und andererseits auch die Knochendichte erniedrigt.

6.3 Klinisches Bild/Pathophysiologie

Die Symptome einer Hyponatriämie sind vom Ausmaß der Hyponatriämie und vor allem von der Schnelligkeit des Auftretens abhängig. Entsprechend sind die Symptome außerordentlich variabel. Sie reichen von vermeintlicher Symptomlosigkeit, Adynamie, Gedächtnisstörungen und Lethargie über Übelkeit, Verwirrtheit sowie Gangunsichertheit bis hin zu Stupor, Krampfanfällen, Ateminsuffizienz und Koma.

Pathophysiologisch wird die Natriumkonzentration nicht durch Zufuhr oder Ausscheidung von Kochsalz, sondern durch die Zufuhr und Ausscheidung von Wasser reguliert. In dieser Regulation spielt das Vasopressin eine entscheidende Rolle. Durst und die hypophysäre Ausschüttung von Vasopressin sowie seine Wirkung an der Niere sind die relevanten Regulationsmechanismen. Hypothalamische Osmorezeptoren reagieren auf die Serum-Osmolalität mit verändertem Durstgefühl und Freisetzung von Vasopressin. An der Niere reguliert das Vasopressin die Rückresorption von Wasser im distalen Tubulus.

Ein weiterer wichtiger Regulationsmechanismus der Vasopressinsekretion ist die Baroregulation. Eine Verminderung des Blutdrucks um 5% – gemessen an den Barorezeptoren des Atrium, des Carotis Sinus und Aortenbogen – führt zu einer vermehrten Vasopressinsekretion. Baroregulation und Osmoregulation sind voneinander unabhängige Regulationsmechanismen der Vasopressisekretion und können sich unter Umständen gegenseitig verstärken.

Kommt es zu einer unregulierten Synthese und Ausschüttung von Vasopressin vom Hypophysenhinterlappen unabhängig von der Serum-Osmolalität, so liegt das Syndrom der inadäquaten Sekretion von antidiuretischem Hormon (SIADH) vor. Unter pathologischen Bedingungen können auch andere Zellen inadäquat Vasopressin produzieren und ausschütten. Der Begriff der inadäquaten Sekretion von antidiuretischem Hormon wurde von Schwartz und Bartter (Schwartz et al. 1957) eingeführt. Die Pseudohyponatriämie bezeichnet ein Laborartefakt. Hier interferieren hohe Lipide oder Proteine mit der akkuraten Messung.

6.4 Diagnostik

6.4.1 Klassifikation der Hyponatriämie

Die Hyponatriämie wird anhand von Anamnese, klinischem Befund und den Laborparametern einer der drei Formen hypovoläm, normovoläm und hypervoläm zurgeordnet (s. Tab. 24).

Tab. 24 Ursachen der Hyponatriämie

Urinosmolalität	> 100 mosm/kg				
	hypovolämisch			hypervolämisch	euvolämisch
Effektives arterielles Blutvolumen	niedrig				
Ursachen	Renale Salzverluste: Diuretika, zerebrales Salzverlustsyndrom	Mineralokortikoid-Mangel	Extrarenale Salzverluste: Erbrechen, Diarrhoe, Pankreatitis	Leberzirrhose, Herzinsuffizienz, nephrotisches Syndrom	SIADH, Hypothyreose, sekundäre Nebennieren-insuffizienz

Die Zuordnung erleichtert die Differenzialdiagnose.

6.4.2 Ursachen der Hyponatriämie

Ein SIADH, der Einsatz von Thiaziddiuretika und ein vermindertes effektives arterielles Blutvolumen (Leber- und Herzinsuffizienz) sind die häufigsten Ursachen der Hyponatriämie.

Beim SIADH liegt pathophysiologisch eine inadäquate Ausschüttung von Vasopressin und damit eine vermehrte Rückresorption von freiem Wasser in der Niere vor, sodass die Niere nur noch stark konzentrierten Urin ausscheidet. Durch die Freisetzung von natriuretischen Peptiden kommt es zusätzlich zu einer vermehrten Natriumausscheidung. Typischerweise kommt es nicht zu Ödemen. Neben endokrinen Ursachen können pulmonale Krankheiten oder Störungen des zentralen Nervensystems zugrunde liegen. Medikamente können ursächlich auslösend sein (s. Tab. 25). Beim *cerebral salt wasting syndrome*, wie es nach neurochirurgischen Operationen vorkommt, liegt ein renaler Salzverlust durch natriuretische Peptide vor. Eine Wasserrestriktion ist in diesem Fall aufgrund des begleitenden Volumenmangels falsch.

6.4.3 Diagnostische Schritte und Differenzialdiagnose-Bestimmung

Der erste Schritt in der diagnostischen Kette sollte nach der Beurteilung des Volumenstatus

Tab. 25 Ursachen eines SIADH (Liamis et al. 2008)

Maligne Erkrankungen	Pulmonale Erkrankungen	Neurologische Erkrankungen	Medikamente (nur Oberbegriffe)	Andere Ursachen
Karzinome	Pneumonien	infektiös	vasopressinstimulierend	hereditär
Bronchialkarzinom	pulmonaler Abszess	Enzephalitis	Antidepressiva	inaktivierende Mutationen des Vasopressin V2-Rezeptors
Oropharynxkarzinom	Tuberkulose	Meningitis	Antiepileptika	ideopathisch
Magenkarzinom	Apergilose	AIDS	Antipsychotika	*Vorübergehend*:
Duodenalkarzinom	Asthma	Malaria	Chemotherapeutika	anstrengungsassoziiert
Pankreaskarzinom	Cystische Fibrose	Blutungen/cerebrale und cerebrovaskuläre Erkrankungen	Antidiabetika	narkoseassoziiert
Karzinome des Urogenitaltraktes	Ateminsuffizienz	subdurales Hämatom	verschiedene wie Opiate, Interferon, NSARs, Amiodaron	Erbrechen
Thymome		Suarachnoidalblutung	Vasopressin-Analoga	Schmerz
Lymphome		cerebrovaskuläres Ereignis	Oxytocin	Stress
Sarkome (Ewing Sarkom)		Hirntumoren	Terlipressin	
Neuroblastom		Schädel-Hirn-Trauma		
		Andere:		
		Hydrozephalus		
		Sinusvenenthrombose		
		Multiple Sklerose		
		Guillain-Barré-Syndrom		
		Shy Drager Syndrom		
		Alkohol-Entzugssyndrom		
		Akute intermittierende Porphyrie		

AIDS = acquired immunodeficiency syndrome; NSARs = nicht steroidale Antirheumatika

die Bestimmung des Urinnatriums, der Plasma-Osmolalität und der Urinosmolalität sein (s. Tab. 26). Die Urinosmolalität wird gebraucht, um eine primäre Polydipsie auszuschließen.

Praxistipp

Beim hyponatriämischen Patienten dient die Bestimmung der Plasma-Osmolalität dem Ausschluss von Pseudohyponatriämien. Als Pseudohyponatriämie bezeichnet man ein niedriges Serum-Natrium bei gleichzeitig normaler bis hoher Plasma-Osmolalität. Ursache sind Hyperlipidämien, Hyperproteinämien und Hyperglykämien.

Beim hypervolämischen und hypovolämischen Volumenstatus ist das effektive arterielle Blutvolumen niedrig; ein Urinnatrium < 30 mmol/l ist dabei ein Indikator für ein niedriges arterielles Blutvolumen. Abbildung 5 beschreibt die Zuordnung pathologischer Parameter.

Die endokrinen Krankheitsbilder, die zu einer normovolämen Hyponatriämie führen können, sind die Hypothyreose, die diagnostisch in der Regel unproblematisch ist, und die sekundäre Nebenniereninsuffizienz. Die letztere führt auch bei partieller ACTH-Synthesestörung zu einer Vasopressin-Enthemmung und damit zu einer Hyponatriämie. Anamnestisch könnten bekannte Hypophysenerkrankungen oder eine bereits bekannte weitere hypophysäre Funktionsstörung, wie z.B. ein Hypogonadismus, hilfreich sein. In der Labordiagnostik schließt ein im Referenzbereich liegender Kortisolspiegel eine Nebenniereninsuffizienz nicht aus. Die Tagesrhythmik der Kortisolsynthese muss bei der Beurteilung mit gewertet werden. Ein sicherer Ausschluss einer Nebenniereninsuffizienz kann bei einem basalen Kortisolspiegel von > 180 µg/l (oder > 18 µg/dl oder 500 mmol/l) erfolgen. Im Zweifelsfall muss ein Stimulationstest (ACTH-Test oder Insulin-Hypoglykämie-Test, s. Kap. I.3) durchgeführt werden.

Die primäre Nebenniereninsuffizienz führt durch den Aldosteronmangel (renaler Natriumverlust) zu einer hypovolämen Hyponatriämie. Neben anamnestischen Hinweisen (weitere Autoimmunerkrankungen) findet sich in der klinischen Untersuchung eine typisch vermehrte Haut- und Schleimhautpigmentierung auch an nicht lichtexponierten Stellen. Laborchemisch hilft neben der Messung eines inadäquat niedrigen Kortisols (s.o.) die Messung des ACTH, welches stark erhöht sein sollte.

Sind endokrine Ursachen der Hyponatriämie ausgeschlossen, kann bei Vorliegen eines SIADH die weitere Differenzialdiagnose (s. Tab. 25) erfolgen.

Tab. 26 Untersuchungen, die zur Differenzialdiagnose der Hyponatriämie benötigt werden

	Erkrankungen
Volumenstatus	(s. Abb. 5)
Urinnatrium	(s. Abb. 5)
Osmolalität im Plasma	Normal bei Pseudohyponatriämie bei Hyperglykämie und Hypertriglizeridämie
Osmolalität im Urin	Primäre Polydipsie < 100 mosmol/kg
Kortisol	M. Addison, sekundäre Nebenniereninsuffizienz
TSH	Hypothyreose
Cholinesterase, Quick Wert	Lebererkrankung
Echokardiographie	Herzinsuffizienz

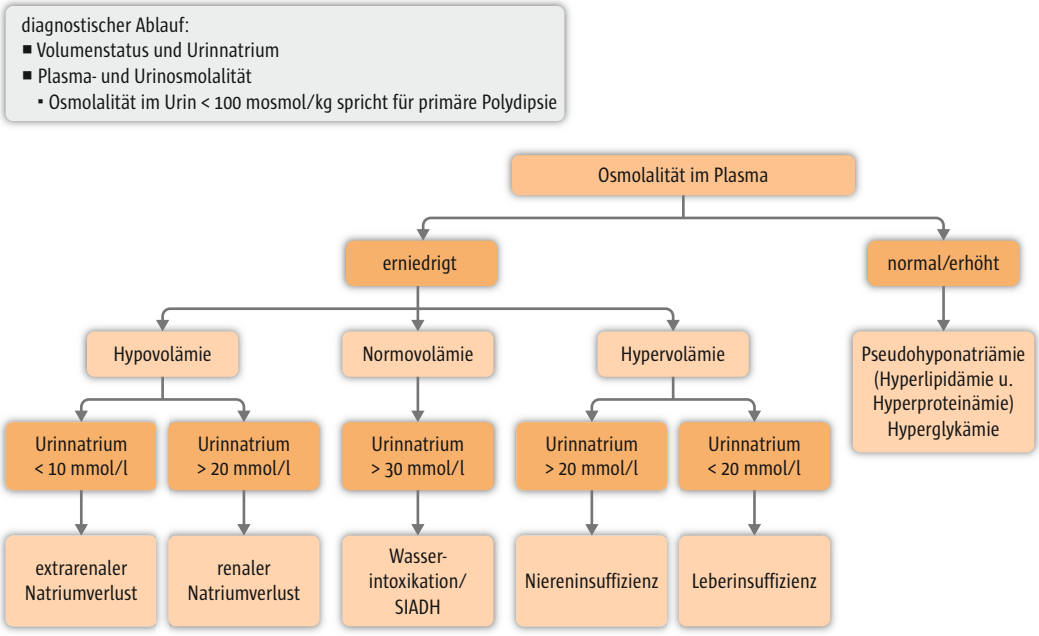


Abb. 5 Differenzialdiagnose der Hyponatriämie

Essenzielle Diagnosekriterien für das SIADH:

- *Hyponatriämie < 135 mmol/l*
- *Plasma-Hypoosmolalität < 275 mosmol/kg*
- *Urin-Osmolalität > 100 mosmol/kg*
- *Normovolämie*
- *Urinnatrium > 30 mmol/l (unter normaler NaCl-Zufuhr)*
- *Ausschluss Niereninsuffizienz, Nebenniereninsuffizienz und Hypothyreose (Spasovski et al. 2014)*

Die Messung des ADH spielt in der Diagnostik des SIADH üblicherweise keine entscheidende Rolle.

6.5 Therapie

In Abhängigkeit von der Schwere der Symptome sollte die Intensität der Behandlung begonnen werden. Eine Behandlung der auslösenden Ursache ist bei der Behandlung einer Hyponatriämie essenziell. Bei schweren Symptomen (z.B. Krampfanfälle, Koma) sollte mit der i.v. Infusion von 150 ml 3% Kochsalzlösung über 20 Minuten begonnen werden. Bei einer Hyponatriämie mit moderaten Symptomen (Übelkeit, Verwirrtheit, Gangstörung) sollte ein sofortiges diagnostisches Assessment erfolgen und auslösende Ursachen beseitigt bzw. behandelt werden.

Praxistipp

Bei einer Hyponatriämie mit moderaten Symptomen sollte nach dem diagnostischen Assessment eine Beseitigung auslösender Ursachen erfolgen. Hier sind an erster Stelle Medikamente zu nennen, z.B. Beendigung von Hydrochlorothiazid.

Dann sollte ebenfalls eine Infusion von 150 ml hypertoner Kochsalzlösung (5% über 20 Min.) infundiert werden. Ein Anstieg des Natriumspiegels um 10 mmol/l sollte in den ersten 24 h angestrebt werden.

Liegt eine Hyponatriämie ohne Symptome oder mit milden Symptomen vor (z.B. Depression, leichte Gangunsicherheit), sollte eine Trinkmengenrestriktion sowie eine Therapie der auslösenden Ursachen erfolgen. Bei allen Schweregraden der Hyponatriämie müssen in Abhängigkeit von der Therapie und der Schwere der Erkrankungen regelmäßige Reevaluationen erfolgen.

Ist ein SIADH gesichert und leicht behebbare auslösende Ursachen ausgeschlossen, so ist eine Trinkmengenrestriktion notwendig, wird aber vom Patienten oft schlecht toleriert. Die Zufuhr hypertoner Kochsalzlösung bessert die Situation nur kurzfristig. Die orale Zufuhr von Natrium verstärkt in der Regel die Hyponatriämie.

Medikamente, die als Vasopressin-Antagonisten bekannt sind, sind das Antibiotikum Demeclocyclin und Lithium. Für beide Substanzen bestehen jedoch Risiken einer Nephro- und Neurotoxizität, sodass die Substanzen in der Praxis kaum eingesetzt werden. Zugelassen ist mittlerweile ein wirksames Aquaretikum, ein sogenanntes Vaptan. Dieses blockiert an der Niere die Wirkung von Vasopressin am V2 Rezeptor. Es bewirkt eine reine Wasserdiurese ohne gleichzeitige Natrium- und Kaliumausscheidung. Tolvaptan ist als erstes dieser Medikamente in Deutschland zugelassen. In Studien wurde die gute Effektivität belegt, was u.a. zu einer Verkürzung des stationären Aufenthalts führen kann. Eine Reduktion der Mortalität konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Die Therapieeinleitung sollte unter stationären Bedingungen erfolgen. In den 2014 erschienenen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Endokrinologie (Spasovski et al. 2014) wird der Einsatz der Vaptane beim SIADH aufgrund einer negativen Nutzen-Risiko-Abwägung nicht empfohlen. Hier wird insbesondere Überkorrektur bei schwerer Hyponatriämie befürchtet. Stattdessen wird die Kombination einer oralen (und bitter schmeckenden) Harnstoffzufuhr als osmotisch wirksame Substanz in Kombination mit einem Schleifendiuretikum (z.B. Furosemid) empfohlen. Dies unterstreicht, dass es sich nach wie vor um eine diagnostisch und therapeutisch oft schwierige Situation handelt, bei der immerhin jetzt auch moderne Therapieverfahren zur Verfügung stehen.

Literatur

Janicic N, Verbarlis JG (2003) Evaluation and management of hyposmolality in hospitalizied patientes. Endocrinol Metab Clin N Am 32: 459–481

Liamis G, Milionis H, Elisaf M (2008) A review of drug-induced hyponatremia. Am J Kidney Dis 52: 144–153

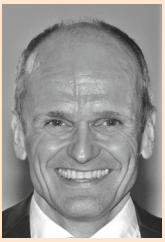
Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C (2006) Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. N Engl J Med 355:2099–2112

Schwartz WB, Bennet W, Curelop S, Bartter FC (1957) A syndrome of real sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropiate secretion of antidiuretic hormone. Am J Med 23: 529–542

Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn E, Ichai C, Jannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Van Biesen W, Nagler E (2014) Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Eur J Endocrinol 170: G1–G47

Dr. med. Catharina Bullmann

Studium der Humanmedizin in Marburg und Berlin. Internistische und endokrinologische Facharztausbildung und Schwerpunktweiterbildung an der Universität Essen und Köln sowie am Krankenhaus Altona in Hamburg. Seit 2005 niedergelassen in Hamburg, seit 2011 amedes Hamburg. Schwerpunkte: Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen, Osteologie.



Prof. Dr. med. Sven Diederich

Studium der Zahnmedizin von 1982 bis 1987 an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf und Studium der Humanmedizin von 1987 bis 1992 an der Freien Universität in Berlin. Anschließend Facharztausbildung, Promotion (1994) und Habilitation (2004) in der Abteilung Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin (Leiter: Prof. Oelkers, seit 2000 Prof. Pfeiffer), Charité Berlin (CBF).

Professor Diederich ist Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie, Andrologie und Diabetologe (DDG) und seit 2004 Ärztlicher Leiter des endokrinologikum in Berlin. Er wurde 2013 zum außerplanmäßigen Professor der Charité berufen und ist seit 2014 Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. Tätigkeitsschwerpunkte: kliniknahe experimentelle Endokrinologie; Nebenniere, endokrine Hypertonie. Autor und Co-Autor von mehr als 50 Originalpublikationen, zusätzlich zahlreiche Publikationen in Büchern und Symposiumsbänden.

II

Wachstum und Entwicklung

1 Kleinwuchs (KW) _____ 53
Nikolaus Stahnke

2 Entwicklungsstörungen: Hochwuchs bei jugendlichen Mädchen und Jungen – Diagnostik, Differenzialdiagnose und Therapie _____ 59
Rolf Peter Willig

3 Ullrich-Turner-Syndrom (UTS) _____ 63
Nikolaus Stahnke

4 Skelettdysplasien _____ 67
Detlef Kunze

5 Pubertas praecox _____ 73
Carl-Joachim Partsch

6 Pubertas tarda _____ 81
Carl-Joachim Partsch

7 Prämature Teilentwicklungen _____ 93
Carl-Joachim Partsch

8 Pubertätsgynäkomastie _____ 97
Rolf Peter Willig

9 Konnatales adrenogenitales Syndrom (AGS) _____ 101
Rolf Peter Willig und Achim Wüsthof

1 Kleinwuchs (KW)

Nikolaus Stahnke

1.1 Einleitung

Von Kleinwuchs spricht man, wenn die Körpergröße unterhalb der 3. Perzentile bzw. mehr als 2 Standardabweichungen unter dem altersentsprechenden Mittelwert liegt. Eine Wachstumsstörung zeigt sich zuerst in einer Abweichung der *Wachstumsgeschwindigkeit*. Liegt die Wachstumsrate unterhalb der 25. Perzentile, verläuft das Wachstum nicht mehr perzentilenparallel. Definitionsgemäß liegt die Häufigkeit für einen Kleinwuchs bei 3%.

Wesentliche Ursachen für einen Kleinwuchs sind im Folgenden dargestellt.

Ätiologie des Kleinwuchses (KW)

- Normvarianten
- intrauteriner Kleinwuchs
- Skelettdysplasien
- Syndrome mit KW
- hormoneller KW
- Organerkrankungen mit KW

Zu den **Normvarianten** werden der familiäre KW, der idiopathische KW und die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung gezählt.

Bei einem **familiären KW** liegt die Zielgröße aufgrund der Elterngröße unterhalb der 3er-Perzentile, die Abweichung der Größe des Patienten entspricht derjenigen der Zielgröße. Das Knochenalter ist nicht retardiert, der Kleinwuchs ist proportioniert.

Bei der **konstitutionellen Entwicklungsverzögerung** (**KEV**) verlaufen Wachstum und Reifung verzögert, die Pubertät beginnt später, die Erwachsenengröße wird später erreicht. Häufig ist diese Wachstumsvariante kombiniert mit einem familiären KW. Das Knochenalter ist retardiert. Charakteristisch ist eine späte Pubertät bei zumindest einem Elternteil.

Der **idiopathische KW** stellt eine Ausschlussdiagnose dar:

- normale Elterngröße,
- unauffälliger Pubertätsverlauf bei den Eltern,
- Geburtsmaße und Körperproportionen sind normal,