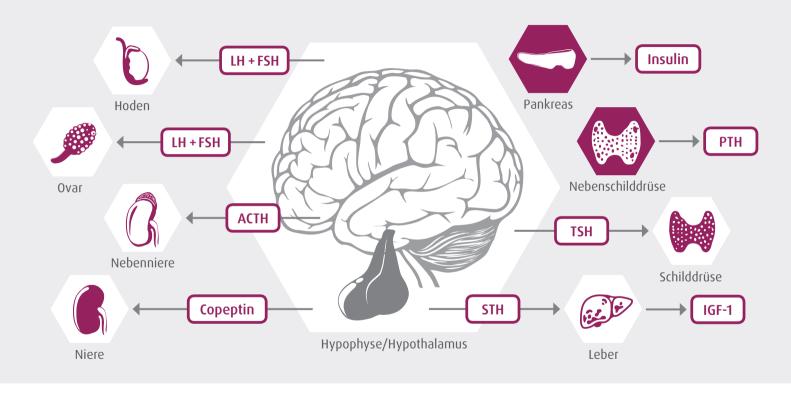
ENDOKRINOLOGISCHE LABORFUNKTIONSTESTS





	2

Einführung

Die Durchführung von Funktionstests in der pädiatrischen und in der Erwachsenen-Endokrinologie erfordert eine ganz besondere Präzision und zum Teil langjährige Erfahrung in der Indikationsstellung, Durchführung und Bewertung. Diese Fibel soll einen pragmatischen Zugang zur endokrinologischen Diagnostik ermöglichen.

Die Autoren verfügen über eine mehr als 20-jährige eigene Expertise und führen alle beschriebenen Funktionstests selbst wie hier beschrieben durch. Die Funktionstests sind im Laufe der Jahre auch immer wieder angepasst worden, die Testabläufe und auch die Bewertungen haben sich etwas verändert, zum Teil fehlen für ältere Testbeschreibungen essenzielle Medikamente (z. B. Pentagastrin), andere Substanzen sind aktuell wieder verfügbar (z. B. Metyrapon [Metopiron® HRA Pharma]). Weiterhin konnten Fehler in früheren Publikationen berichtigt werden.

Besonderes Augenmerk wurde auf die Praktikabilität gelegt: Indikationstellender Arzt, der Patient, die Arzthelferin oder Krankenschwester und das endokrinologische Spezial-Labor bilden ein gemeinsames Team als Garant für ein verwertbares Ergebnis. Begleitet wird die vorliegende Übersicht durch für jeden einzelnen Funktionstest separat verfügbare Patienteninformationen (https://www.limbachgruppe.com/fuer-praxisteams/informationen-fuer-ihre-patienten/).

Alle endokrinologischen Funktionstests werden in einem einheitlichen Schema dargestellt. Alle Hormonwerte werden in konventionellen und in SI-Einheiten angegeben. Aktuelle Literaturangaben ergänzen die vorliegende Übersicht.

Diese Auflage enthält bewusst nicht alle theoretisch möglichen endokrinologischen Funktionstests, wir haben uns auf die wichtigsten Indikationen und auf die Durchführbarkeit in einer ambulanten Praxis beschränkt, heute obsolete Funktionstests (z.B. Fludrocortisontest) werden nicht aufgeführt.

Die Autoren sind für alle kritischen Hinweise und Verbesserungsvorschläge dankbar.

Wir bedanken uns insbesondere bei Frau Dr. med. Patricia Geller, ohne ihre hervorragende Unterstützung und Beharrlichkeit wäre diese Fibel nicht möglich geworden.

Dipl.-Med. Jens W. Jacobeit Dr. med. Ralph Decker Ph. D.

Hamburg, im Oktober 2018

Inhalt

Hypophysenvorderlappen

Arginin-Infusionstest	6
Clonidin-Infusionstest	10
CRH-Test	14
GHRH-Arginin-Test	18
GHRH-Test	22
Glukagon-Test	26
Globaler Hypophysen-Stimulationstest	30
Insulin-Hypoglykämie-Test (IHT)	36
TRH-Test	42
Wachstumshormon-(STH-)Suppressionstest	46
2-mg-Dexamethason-Suppressionstest	50
8-mg-Dexamethason-Suppressionstest	5 4
Hypophysenhinterlappen	
Durstversuch	58
Nebenschilddrüse	
Kalzium-/Calcitonin-Stimulationstest	64

Nebennierenrinde

ACTH-Test bei Erwachsenen	68
ACTH-Test bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen	72
Kochsalzbelastungstest	76
Metopiron-Test (Metyrapon-Test)	80
Nebennierenmark	
Clonidin-Suppressionstest	88
Pankreas	
Oraler Glukosetoleranztest mit Insulin	
bei Kindern und Jugendlichen	92
Oraler Glukosetoleranztest mit Insulin bei Erwachsenen	96
Oraler Glukosetoleranztest ohne Insulin bei Erwachsenen	100
50-g-oGTT bei Schwangeren	104
75-g-oGTT bei Schwangeren	108
Gonaden	
GnRH-Test (LH-RH-Test) bei Erwachsenen	112
GnRH-Test (LH-RH-Test) bei Mädchen	116
GnRH-Test (LH-RH-Test) bei Jungen	
hCG-Test	124
Impressum	130

Arginin-Infusionstest

Prüfung der somatotropen Partialfunktion des Hypophysenvorderlappens

Indikation

■ Verdacht auf Wachstumshormonmangel; empfohlener Test bei Kindern [1]

Kontraindikation

■ Schwere Leber- und Nierenerkrankungen und/oder Azidose [2]

Nebenwirkungen

- Passagere Übelkeit, metallischer Geschmack, Hitzegefühl, Druckgefühl in der Harnblase, Kopfschmerzen
- Hypoglykämien durch Insulinanstieg
- Gelegentlich Unverträglichkeitsreaktionen (Erbrechen, Hautausschlag), Parästhesien, Xerostomie
- In seltenen Fällen Blutdruckanstieg bei Diabetikern, Störungen des Aminosäurestoffwechsels, Azidose

Testprinzip

Die Aminosäure Arginin stimuliert die Wachstumshormonsekretion durch α-adrenerge und serotonerge Stimuli sowie durch Somatostatinsuppression [3]. Auch die Insulinsekretion wird stimuliert

Beurteilung

Bei Erwachsenen wird der kombinierte Arginin-GHRH-Test von den Consensus-Guidelines empfohlen [4]. Allerdings hat der Arginin-Infusionstest bei erwachsenen Patienten eine hohe Sensitivität und eine Spezifität von 87-100%.

Das Ergebnis eines Wachstumshormonstimulationtests im Kindes- und Jugendalter soll dann als normal gewertet werden, wenn die höchste gemessene Wachstumshormon-Konzentration 8 µg/l (8 ng/ml) überschreitet.

Dieser Cut-off setzt die Messung mit einem Assay voraus, der den Standard 98/574 (1mg = 3IU) als Kalibrator für rekombinantes Wachstumshormon verwendet [1].

Ein funktioneller bzw. hypothalamischer STH-Mangel bei Kindern, bei dem der STH-Anstieg verzögert sein kann, ist mit dem Arginin-Infusionstest nicht sicher auszuschließen [2]. Eine neue Studie zeigt einen niedrigeren optimalen Cut-off als bisher (< 6,5 µg/l) für einen Wachstumshormonmangel bei Kindern im Arginin-Test mit einer Sensitivität von 93,4% und einer Spezifität von 92,1% [5].

Literatur-

- 1. S2e-Leitlinie Kinderheilkunde und Jugendmedizin: Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter. Stand 24.07.2014. © Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie. AWMF-Publikation online: www.awmf.org/uploads/tx szleitlinien/174- 002l S2e Wachstumshormonmangel Diagnostik Kinder Jugendliche 2014-10.pdf)
- 2. Partsch CI, Holterhus PM, Mönig H: Endokrinologische Funktionsdiagnostik. 7., überarbeitete Auflage, Schmidt & Klauning, Kiel 2011.
- 3. Lehnert H, Mönig H, Partsch CJ et al.: Dynamische Funktionstests in der Endokrinologie und Diabetologie. In: Lehnert H (Hrsg.): Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. 4., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Thieme. Stuttgart-New York 2014. 5 647-648
- 4. Ho KK, on behalf of the 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants: Consensus quidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Eur J Endocrinol. 2007 Dec; 157 (6): 695-700.
- 5. Guzzetti C. Ibba A. Pilia S et al 2016. Eur I Endocrinol. 2016 Iul: 175 (1): 41-7.

Durchführung Arginin-Infusionstest

Patientenvorbereitung

Nüchtern ab dem Vorabend; Trinken von Wasser ist erlaubt

Testvorbereitung

Legen einer Venenverweilkanüle 60 min vor Testbeginn zur Vermeidung von Stress-Situationen. Röhrchenbeschriftung: -60 min, -30 min, 0 min, 30 min, 45 min, 60 min, 90 min, 120 min

Patientennachbehandlung

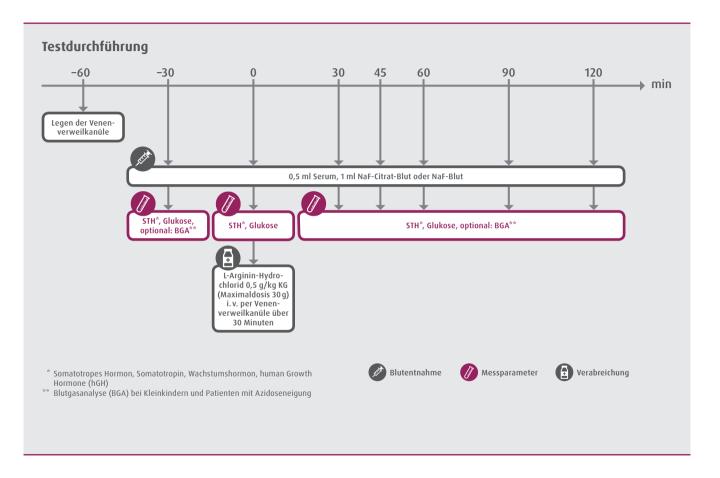
Zur Vorbeugung gegen Spät-Hypoglykämien nach der Untersuchung: orale Verabreichung von Kohlenhydraten/Zwischenmahlzeit essen lassen, 30 Minuten Nachbeobachtungszeit

Präanalytik

Bei der Blutentnahme Stress-Situationen vermeiden

Probentransport

Postversand möglich



Clonidin-Infusionstest

Prüfung der somatotropen Partialfunktion des Hypophysenvorderlappens

Indikation

■ Verdacht auf Wachstumshormonmangel; empfohlener Test bei Kindern [1]

Kontraindikation

■ Bei erhöhtem Hypoglykämierisiko

Nebenwirkungen

- Müdigkeit, Somnolenz, untröstliches Weinen
- Passagere Übelkeit, metallischer Geschmack, Hitzegefühl, Druckgefühl in der Harnblase, Kopfschmerzen
- Hypoglykämien durch Insulinanstieg
- Gelegentlich Unverträglichkeitsreaktionen bei 2-3 % der Patienten (Erbrechen, Hautausschlag), Parästhesien, Xerostomie
- Ein Blutdruckabfall ist in der Regel nach einer Dosis von 0,15 mg Clonidin/m² Körperoberfläche (KOF) zu erwarten

Testprinzip

Clonidin ist ein zentraler α-adrenerger Agonist und führt zu einer Wachstumshormonsekretion unabhängig von GHRH. Clonidin ist neben dem GHRH-Arginin-Test der stärkste pharmakologische GH-Stimulus in der klinischen Anwendung [3]. Auch die Insulinsekretion wird stimuliert.

Beurteilung

Bei Erwachsenen wird ein GH-Anstieg auf ≥ 15 ng/ml nach 60-90 min als normal angesehen [4].

Das Ergebnis eines Wachstumshormonstimulationstests im Kindes- und Jugendalter soll dann als normal gewertet werden, wenn die höchste gemessene Wachstumshormonkonzentration (GH_{max}) 8 μ g/l (8 ng/ml) überschreitet. Dieser Cut-off setzt die mit einem Assay voraus, der den Standard 98/574 (1mg = 3IU) als Kalibrator für rekombinantes Wachstumshormon verwendet [1].

Ein Grenzwert von GH_{max} < 3,0 ng/ml konnte mit einer Sensitivität von 100% (86,8% bis 100%) und einer Spezifität von 96,9 % (93,6 % bis 98,9 %) zwischen Wachstumshormonmangel und idiopathischem Kleinwuchs (idiopathic short stature, ISS) trennen.

funktioneller bzw. hypothalamischer STH-Mangel bei Kindern, bei dem der STH-Anstieg verzögert sein kann, ist mit dem Clonidin-Infusionstest nicht sicher auszuschließen [2]. Eine neue Studie zeigt einen niedrigeren optimalen Cut-off als bisher (< 6,5 µg/l) für einen Wachstumshormonmangel bei Kindern im Arginin-Test mit einer Sensitivität von 93,4% und einer Spezifität von 92,1% [6].

Literatur:

- 1. S2e-Leitlinie Kinderheilkunde und Jugendmedizin: Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter. Stand 24.07.2014. © Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie, AWMF-Publikation online: http://www.awmf.org/ uploads/tx szleitlinien/174-002k S2e Wachstumshormonmangel Diagnostik Kinder Jugendliche 2014-10.pdf
- 2. Partsch CJ, Holterhus PM, Mönig H: Endokrinologische Funktionsdiagnostik. 7., überarbeitete Auflage, Schmidt & Klauning, Kiel 2011.
- 3. Lehnert H, Mönig H, Partsch CJ et al.: Dynamische Funktionstests in der Endokrinologie und Diabetologie. In: Lehnert H (Hrsg.): Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. 4., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Thieme. Stuttgart-New York 2014, S. 651-652.
- 4. Ho KK, on behalf of the 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants: Consensus quidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia, Eur I Endocrinol, 2007 Dec: 157 (6): 695-700.
- 5. Borges MF, Teixeira FCC, Feltrin AK et al.: Clonidine-stimulated growth hormone concentrations (cut-off values) measured by immunochemiluminescent assay (ICMA) in children and adolescents with short stature. Clinics (Sao Paulo), 2016 Apr; 71 (4): 226-231.
- 6. Guzzetti C. Ibba A. Pilia S et al.: Eur I Endocrinol. 2016 Iul: 175 (1): 41-7.

Durchführung Clonidin-Infusionstest

Patientenvorbereitung

Nüchtern ab dem Vorabend; Trinken von Wasser ist erlaubt

Testvorbereitung

Legen einer Venenverweilkanüle 60 min vor Testbeginn zur Vermeidung von Stress-Situationen. Röhrchenbeschriftung: -60 min, -30 min, 0 min, 30 min, 45 min, 60 min, 90 min, 120 min

Patientennachbehandlung

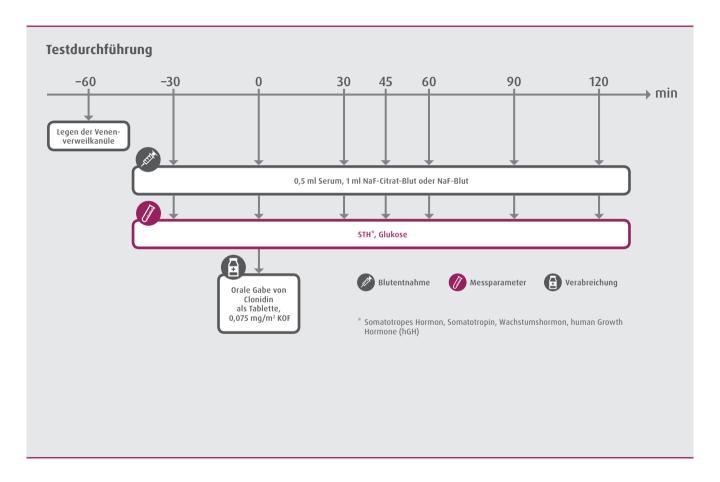
Zur Vorbeugung gegen Spät-Hypoglykämien nach der Untersuchung: orale Verabreichung von Kohlenhydraten/Zwischenmahlzeit essen lassen, 30 min Nachbeobachtungszeit

Präanalytik

Rei der Blutentnahme Stress-Situationen vermeiden

Probentransport

Postversand möglich



CRH-Test

Prüfung der kortikotropen Partialfunktion des Hypophysenvorderlappens und der adrenalen Reserve

Indikation

- Differenzierung zwischen sekundärer und primärer NNR-Insuffizienz
- Differenzierung zwischen ACTH-abhängigem und ACTH-unabhängigem (adrenalem) Hyperkortisolismus
- Differenzierung zwischen ACTH-produzierendem Hypophysenadenom (M. Cushing) und ektopem ACTH-Syndrom

Der CRH-Test beurteilt lediglich die hypophysäre und adrenale Funktionsreserve, zur Beurteilung der hypothalamischen Steuerung ist ggf. zusätzlich ein Insulin-Hypoglykämie-Test indiziert [1].

Kontraindikation

- Absolut: bekannte Überempfindlichkeit gegen Kortikorelin (human)
- Relativ: Schwangerschaft, Stillzeit

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen treten häufig auf (>1:100 bis <1:10). Dazu gehören: leichtes Wärmegefühl im Kopf-, Hals- und Oberkörperbereich, Schwindel, reversible leichte Geruchsund Geschmackssensationen, Übelkeit

Wechselwirkungen

Arzneimittel, die die Wirkung von Kortikorelin hemmen (z. B. Kortikosteroide, Antihistaminika, Antiserotoninergika oder Oxytocin) oder verstärken können (z.B. Vasopressin und dessen Analoga), nach Arztrücksprache absetzen. Diese Medikamente sind unbedingt mitzubringen, um sie nach der Untersuchung einnehmen zu können.

Testprinzip

Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) wird im Hypothalamus gebildet und führt an den kortikotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens zur Freisetzung von adrenokortikotropem Hormon ACTH, das seinerseits die Freisetzung von Kortisol aus der Nebennierenrinde (NNR) stimuliert.

Beurteiluna

Nach DGE-Richtlinie von 2003 wird zum Ausschluss einer kortikotropen Hypophyseninsuffizienz ein Kortisolanstieg von > 7,2 µg/dl (200 nmol/l) und ein ACTH-Anstieg um > 50 % als ausreichend angesehen [2].

Beim zentralen Cushing-Syndrom (= M. Cushing) wurde hei deutlicher Kortisol-Stimulierharkeit ein ACTH-Anstieg um > 35 % [3] bzw. in einer weiteren Studie ein Kortisolanstieg um > 14 % [4] gefunden. Beim ektopen ACTH-Syndrom und beim adrenalen Cushing-Syndrom sind Kortisol und ACTH durch CRH nicht stimulierhar

Alternativen

Um die Zahl von Stimulationstests zu verringern, kann orientierend auf basale Kortisolwerte zurückgegriffen werden. Dabei gilt zum Nachweis einer suffizienten kortikotropen Funktion ein Cut-off von 10,3 µg/dl (285 nmol/l) [4].

Im Rahmen der Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter kann als Alternative der Glukagon-Test angesehen werden, in dem sowohl die Wachstumshormon- als auch die ACTH-Sekretion stimuliert werden [5].

Metopiron hemmt die adrenale 11-ß-Hydroxylase, weshalb vermindert Kortisol gebildet wird und es bei Gesunden über den Feedback-Mechanismus zu einem Anstieg von Plasma-ACTH und konsekutiv von 11-Desoxvkortisol und 11-Desoxykortikosteron kommt. Im Metopiron-Test wurde bei 35 % von insgesamt 32 Patienten innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von 2 bis 13 Jahren eine zentrale NNR-Insuffizienz nachgewiesen, während im ACTH- und CRH-Test Kortisol normal stimulierbar blieb. wodurch falsch negative Ergebnisse erzeugt wurden [6].

Der Insulin-Hypoglykämie-Test ist zur Beurteilung der kortikotropen Funktion besser geeignet [7].

Literatur:

- 1. Partsch C-J, Holterhus P-M, Mönig H et al.: Endokrinologische Funktionsdiagnostik. 7. überarbeitete Auflage, Schmidt & Klaunig, Kiel 2011.
- 2. Lehnert H, Mönig H: Dynamische Funktionstests in der Endokrinologie und Diabetologie. In: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (Hrsg.): Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Thieme, 4. Auflage, Stuttgart/New York 2014: 642-643.
- 3. Nieman LK et al.: A simplified morning ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab, Nov 1993; 77 (5): 1308-12.
- 4. Newell-Price J et al.: Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab, Apr 2002; 87 (4): 1640-5.
- 5. Leong KS et al.: An audit of 500 subcutaneous glucagon stimulation tests to assess growth hormone and ACTH secretion in patients with hypothalamicpituitary disease. Clin Endocrinol (Oxf), Apr 2001; 54: 463-468.
- 6. Constine LS et al.: Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. N Engl J Med 1993; 328: 87-94.

Durchführung CRH-Test

Patientenvorbereitung

- Der Patient sollte, muss aber nicht zwingend nüchtern sein.
- Keine tageszeitliche Einschränkung, bei Frauen idealerweise 3.-8. Zyklustag, Ovulationshemmer sollten abgesetzt werden.

Testvorbereitung

Röhrchenbeschriftung: -15 min, 0 min, 30 min, 60 min, 120 min

Patientennachbehandlung

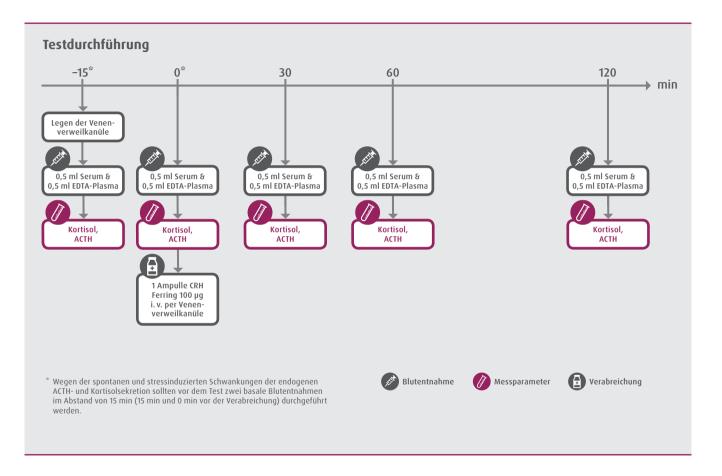
Keine

Präanalytik

Für Kortisol: 0,5 ml Serum Für ACTH: 0,5 ml EDTA-Plasma

Probentransport

Kortisol: Postversand möglich ACTH: tiefgefroren auf Trockeneis



GHRH-Arginin-Test

Prüfung der somatotropen Partialfunktion des Hypophysenvorderlappens

Indikation

- Verdacht auf kompletten hypophysären Wachstumshormon-(STH-)Mangel bei Kindern und Erwachsenen. Es sollen Patienten mit entsprechender Vortestwahrscheinlichkeit für einen STH-Mangel getestet werden.
 - a) Symptome einer endokrinen, strukturellen oder genetischen Hypothalamus-Hypophysen-Dysfunktion,
 - b) Z. n. kranialer Bestrahlung oder Tumorbehandlung,
 - c) Z. n. traumatischen Hirnverletzungen oder Hirnblutungen [1].

Kontraindikation

Entgleister Diabetes mellitus

Nebenwirkungen

- Passagere Übelkeit, Hitzegefühl (Flush)
- Kopfschmerzen, Blässe, metallischer Geschmack

- Hypoglykämien durch Insulinanstieg (durch Arginin)
- Gelegentlich Unverträglichkeitsreaktionen (Erbrechen, Hautausschlag), Parästhesien, Xerostomie
- In seltenen Fällen Blutdruckanstieg bei Diabetikern, Störungen des Aminosäurestoffwechsels, Azidose

Testprinzip

Die Aminosäure Arginin stimuliert die STH-Sekretion durch α-adrenerge und serotoninerge Stimuli sowie durch Somatostatinsuppression. Die maximale STH-Sekretion wird durch das kombiniert verabreichte GHRH erreicht [1]. Auch die Insulinsekretion wird durch Arginin stimuliert.

Beurteilung

Der GHRH-Arginin-Test hat unter Berücksichtigung der Cut-off-Werte eine hohe Sensitivität (95-98 %) und Spezifität (75–92%) [2] und wird von den Consensus-Guidelines empfohlen [3].

Dabei gelten folgende Cut-off-Werte abhängig vom Body-Mass-Index (BMI) für den maximalen STH-Anstieg beim Erwachsenen [2]:

• BMI < 25 kg/m²: $11 \mu g/l$ (= ng/ml)

• BMI 25-30 kg/m²: 8 μg/l • BMI >30 kg/m 2 : 4 µg/l

Ein STH-Anstieg unterhalb dieser Cut-off-Werte weist einen hypophysären Wachstumshormonmangel nach. Ein Anstieg auf 11-16,6 µg/l (ng/ml) kann einen partiellen STH-Mangel anzeigen und sollte im Verlauf reevaluiert werden. Ein subnormaler STH-Anstieg ist insbesondere bei alten Menschen nicht beweisend für einen STH-Mangel [1].

Bei Kindern ist der GHRH-Arginin-Test wenig gebräuchlich. Das Ergebnis eines Wachstumshormonstimulationstests im Kindes- und Jugendalter soll dann als normal gewertet werden, wenn die höchste gemessene Wachstumshormon-Konzentration 8 µg/l (8 ng/ml) überschreitet. Dieser Cut-off setzt die Messung mit einem Assay voraus, der den Standard 98/574 (1 mg = 3 IU) als Kalibrator für rekombinantes Wachstumshormon verwendet [4]. Der alternative Insulin-Hypoglykämietest beurteilt die Integrität der Hypothalamus-Hypophysen-Achse und ist bei V. a. einen hypothalamischen STH-Mangel vorzuziehen [1].

Literatur-

- 1. Lehnert H. Mönig H (2014): Dynamische Funktionstests in der Endokrinologie und Diabetologie. In: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (Hrsg.): Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel, Thieme, 4. Auflage, Stuttgart/New York, S. 652-653.
- 2. Corneli G, Di Somma C, Baldelli R et al (2005). The cut-off limits of the GH response to GH-releasing hormone-arginine test related to body mass index. Eur J Endocrinol; 152: 257-64.
- 3. Ho, KKY on behalf of the 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants (2007). Consensus quidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Eur J Endocrinol: 157 (6): 695-700.
- 4. AWMF-Leitlinie (2014): Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter. www.awmf.org/uploads/tx szleitlinien/174-002l S2e Wachstumshormonmangel Diagnostik Kinder Jugendliche 2014-10.pdf.

Durchführung GHRH-Arginin-Test

Patientenvorbereitung

Nüchtern ab dem Vorabend. Der Test ist ambulant. durchführbar. Beginn des Tests morgens zwischen 8:00 und 9:00 Uhr.

Testvorbereitung

Legen einer Venenverweilkanüle 60 min vor Testbeginn zur Vermeidung von Stress-Situationen. Röhrchenbeschriftung: -60 min, -15 min, 0 min, 30 min, 45 min, 60 min, 90 min, 120 min

Patientennachbehandlung

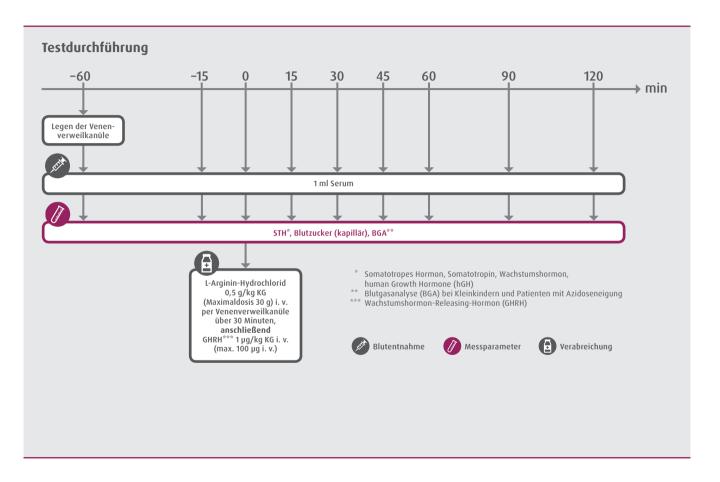
Zur Vorbeugung von Spät-Hypoglykämien nach der Untersuchung: orale Verabreichung von Kohlenhydraten/ Zwischenmahlzeit essen lassen, 30 Minuten Nachbeobachtungszeit

Präanalytik

Bei der Blutentnahme Stress-Situationen vermeiden

Probentransport

Postversand möglich



GHRH-Test

Prüfung der somatotropen Partialfunktion des Hypophysenvorderlappens

Indikation

■ Verdacht auf Wachstumshormon-(STH-)Mangel; Differenzierung zwischen hypothalamischem und hypophysärem STH-Mangel [1]

Kontraindikation

Keine

Nebenwirkungen

- Passagere Übelkeit, Hitzegefühl (Flush)
- Kopfschmerzen, Blässe, metallischer Geschmack

Testprinzip

Wachstumshormon-Releasing-Hormon (GHRH) führt durch Bindung an spezifische Rezeptoren zur Sekretion von somatotropem Hormon (STH) aus dem Hypophysenvorderlappen.

Beurteilung

Der GHRH-Test hat eine limitierte klinische Bedeutung. Die STH-Antwort unterliegt einer großen intra- und interindividuellen Variabilität, die bei Erwachsenen bei 45% liegt. Auch bei Gesunden kann der Test ohne signifikanten STH-Anstieg ausfallen, z.B. postprandial oder bei Adipositas [1].

Das STH-Maximum beim hypophysären STH-Mangel liegt bei < 15 μ g/l (ng/ml) und wird meist erst nach 45 bis 60 min erreicht. Beim hypothalamischen STH-Mangel erfolgt üblicherweise ein STH-Anstieg auf deutlich > 15 µg/l(ng/ml) nach 15 bis 30 min [1]. In diesem Fall wäre allerdings ein Bestätigungstest notwendig, um überhaupt das Vorliegen eines STH-Mangels nachzuweisen. Bei Erwachsenen wird daher der kombinierte Arginin-GHRH-Test von den Consensus-Guidelines empfohlen [2].

Bei Kindern ist der GHRH-Test wenig gebräuchlich. Das Ergebnis eines STH-Stimulationstests im Kindesund Jugendalter soll dann als normal gewertet werden, wenn die höchste gemessene STH-Konzentration 8 μg/l (8 ng/ml) überschreitet. Dieser Cut-off setzt die Messung mit einem Assay voraus, der den Standard 98/574 (1 mg = 3 IU) als Kalibrator für rekombinantes Wachstumshormon verwendet [3].

Literatur-

- 1. Lehnert H. Mönig H (2014) Dynamische Funktionstests in der Endokrinologie und Diabetologie. In: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (Hrsg.) Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel, Thieme, 4. Auflage, Stuttgart-New York, p652-653.
- 2. Ho, K on behalf of the 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants (2007). Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Eur I Endocrinol: 157(6): 695-700.
- 3. AWMF-Leitlinie (2014) Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter, www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/ 174-002l S2e Wachstumshormonmangel Diagnostik Kinder Jugendliche 2014-10.pdf

Durchführung GHRH-Test

Patientenvorbereitung

Mindestens 2 Stunden nüchtern vor Testbeginn. Der Test ist zu jeder Tageszeit durchführbar.

Testvorbereitung

Legen einer Venenverweilkanüle 60 min vor Testbeginn zur Vermeidung von Stress-Situationen. Röhrchenbeschriftung: -60 min, -15 min, 0 min, 15 min, 30 min, 45 min, 60 min, 90 min, 120 min

Patientennachbehandlung

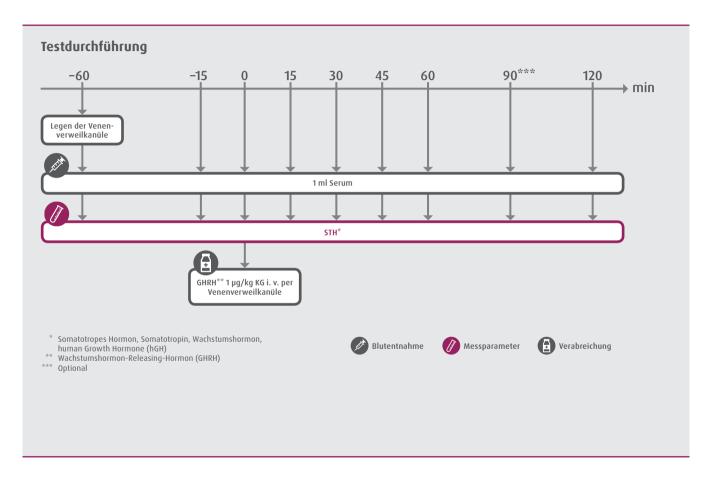
Keine

Präanalytik

Bei der Blutentnahme Stress-Situationen vermeiden

Probentransport

Postversand möglich



Glukagon-Test

Prüfung der somatotropen und/oder kortikotropen Partialfunktion des Hypophysenvorderlappens

Indikation

- Verdacht auf Wachstumshormonmangel bei Kindern [1] und Erwachsenen.
- Bei Kindern kann der Glukagon-Test auch zur Untersuchung der Hypophysen-Nebennierenrinden-Funktion genutzt werden, unabhängig von Geschlecht, Alter und einem STH-Mangel [1].

Kontraindikation

- Phäochromozytom, Insulinom, Glukagonom
- Überempfindlichkeit gegen Glukagon
- Vorsicht bei älteren Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder Diabetes

Nebenwirkungen

- Arterielle Hypotonie, Tachykardien
- Sekundäre prolongierte Hypoglykämien
- Schwitzen (10–20 % der Patienten), Kopfschmerzen
- Sehr selten (< 1 : 10.000): Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Überempfindlichkeitsreaktionen

Testprinzip

Anstieg des Wachstumshormons über eine Stimulation der Noradrenalin- und Kortisolsekretion [1].

Beurteilung

Das Maximum des STH-Anstiegs liegt zwischen 150 und 180 Minuten [1].

Bei Erwachsenen: Ein STH-Anstieg auf > 3 μg/l schließt einen Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen mit einer Sensitivität von 95% und einer Spezifität von 79% aus [2]. Der Glukagon-Test hat einen verminderten diagnostischen Wert [3]. Der Insulin-Hypoglykämietest gilt seit Iahrzehnten als Goldstandard.

Bei Kindern: Das Ergebnis eines Wachstumshormonstimulationstests im Kindes- und Jugendalter soll dann als normal gewertet werden, wenn die höchste gemessene Wachstumshormon-Konzentration 8µg/l (8ng/ml) überschreitet. Dieser Cut-off setzt die Messung mit einem Assay voraus, der den Standard 98/574 (1mg = 3IU) als Kalibrator für rekombinantes Wachstumshormon verwendet [4].

Bei Kindern kann der Glukagon-Test auch zur Untersuchung der Hypophysen-Nebennierenrinden-(NNR-)Funktion genutzt werden, unabhängig von Geschlecht, Alter und einem STH-Mangel [1]. Dabei liegt der Kortisol-Cut-off zum Ausschluss einer NNR-Insuffizienz bei > 599 nmol/l (100 % Spezifität, 32 % Sensitivität) und der Kortisol-Cut-off zum Nachweis einer NNR-Insuffizienz bei <277 nmol/l (95% Spezifität, 72 % Sensitivität) [2].

Literatur-

- 1. Partsch CJ, Sippell WG, Mönig H: Endokrinologische Funktionsdiagnostik. 7. überarbeitete Auflage, Schmidt & Klauning, Kiel 2011.
- 2. Lehnert H, Monig H: Dynamische Funktionstests in der Endokrinologie und Diabetologie, In: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (Hrsg.): Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Thieme, 4. Auflage, Stuttgart/New York 2014: Kapitel 21.2.10.
- 3. Berg C et al.: Diagnostic utility of the glucagon stimulation test in comparison to the insulin tolerance test in patients following pituitary surgery. Eur I of Endocrinol 2010: 162: 477-482.
- 4. Ho, K on behalf of the 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants: Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society. European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Eur J Endocrinol 2007; 157: 695-700.
- 5. S2e-Leitlinie Kinderheilkunde und Jugendmedizin: Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter. Stand 24.07.2014. © Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie. AWMF-Publikation online: www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174- 002l_S2e_ Wachstumshormonmangel_Diagnostik_Kinder_Jugendliche_2014-10.pdf).

Durchführung Glukagon-Test

Patientenvorbereitung

Bei der Blutentnahme Stress-Situationen vermeiden. Nüchtern-Blutentnahme morgens um 8:00 Uhr (ca. 12 Stunden Nahrungskarenz), Medikamente mit Einfluss auf das Wachstumshormon (Somatotropes Hormon, STH) möglichst 3-4 Tage vorher absetzen.

Testvorbereitung

Legen einer Venenverweilkanüle 60 min vor Testbeginn zur Vermeidung von Stress-Situationen. Röhrchenbeschriftung: -60 min, 0 min, 60 min, 90 min, 120 min, 150 min, 180 min (optional: 210 min, 240 min)

Patientennachbehandlung

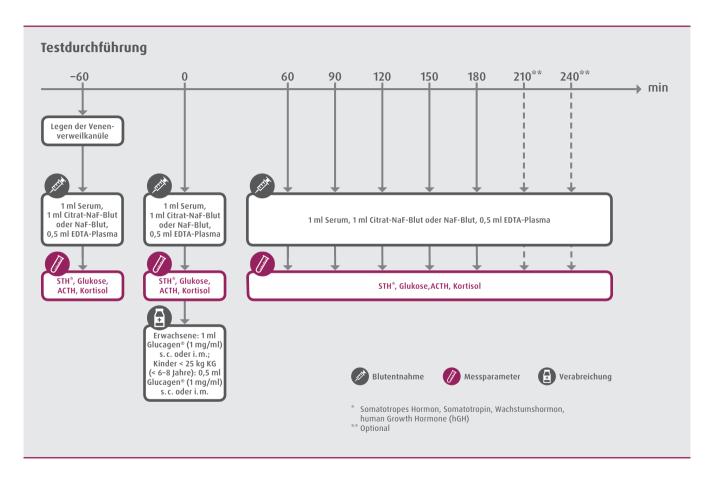
Zur Vorbeugung sekundärer Hypoglykämien nach der Untersuchung: orale Verabreichung von Kohlenhydraten/Zwischenmahlzeit essen lassen, 30 Minuten Nachbeobachtungszeit

Präanalytik

EDTA-Plasma (für ACTH) tiefgefroren

Probentransport

Kurierdienst (EDTA-Plasma tiefgefroren)



Globaler Hypophysen-Stimulationstest

Durchführungshinweise bei Erwachsenen

Indikation

- V. a. partielle oder komplette Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz, u. a. durch entzündliche Läsionen, Tumoren, nach Traumen, bei degenerativen Prozessen, Sheehan-Syndrom und kongenitalen Störungen
- Überprüfung sämtlicher Achsen des Hypophysenvorderlappens (HVL)
- Feststellung von Funktionsstörungen des HVL nach neurochirurgischen Eingriffen

Der kombinierte Releasing-Hormon-Test ist ein relativ einfach durchzuführender Global-Test der Hypophyse. Er liefert als Test der Hypophysenvorderlappenfunktion (HVL) einerseits eine eher überschießende Stimulation (gonadotrope und thyreotrope Achse), für andere Achsen ist er diagnostisch häufig nicht immer ausreichend (somatotrope und adrenokortikotrope Achse). Einzelne Achsen können auch durch Weglassen der stimulierenden Substanz von der Funktionsdiagnostik ausgeschlossen werden (z. B. Weglassen von TRH zur Stimulation der thyreotropen Achse bei einem Hypophysenmakroadenom).

Dieser Test sollte deshalb nur nach konsiliarischer endokrinologischer Rücksprache durchgeführt werden. Eine Aufklärung des Patienten (v.a. im Hinblick auf den TRH-Test und GnRH-Test) über Alarmzeichen einer Tumorapoplexie wie länger andauernde Kopfschmerzen und/oder Diplopie, Sehstörungen, Visusverlust ist notwendig [1].

Kontraindikation

- V. a. Überfunktion der einzelnen Hormonachsen, Überempfindlichkeit gegen Testsubstanzen
- V. a. Funktionsstörung nur einer Hormonachse (stattdessen speziellen Hypophysentest durchführen)
- V. a. Hypohysenmakroadenom (cave: Hypophysenapoplex), Epilepsie
- Bei TRH-Gabe: instabile Angina pectoris, frischer Myokardinfarkt, schwere COPD
- Bei Diabetes mellitus cave: Hypoglykämie
- Zu Schwangerschaft/Stillzeit siehe einzelne Hypophysentests (CRH-Test)

Nebenwirkungen

Häufig (>1:100 bis <1:10). Dazu gehören:

- Leichtes Wärmegefühl im Kopf-, Hals- und Oberkörperbereich, Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen
- Reversible leichte Geruchs- und Geschmackssensationen, Harndrang

Testprinzip

Die gleichzeitige Gabe von CRH, GHRH, GnRH (LHRH) und TRH stimuliert die Sekretion der zu den jeweiligen Hormonachsen gehörenden Hormone ACTH, Kortisol, STH, LH, FSH, TSH und Prolaktin. Die Messung der stimulierten Hormone gibt Auskunft über die Funktion der verschiedenen Hormonachsen [2].

Beurteilung

CRH-Test: Nach DGE-Richtlinie von 2003 wird zum Ausschluss einer kortikotropen Hypophyseninsuffizienz ein Kortisolanstieg von >7,2 µg/dl (200 nmol/l) und ein ACTH-Anstieg um >50% als ausreichend angesehen [2]. Beim zentralen Cushing-Syndrom (= M. Cushing) wurde bei deutlicher Kortisol-Stimulierbarkeit ein ACTH-Anstieg um > 35 % [3] bzw. in einer weiteren Studie ein Kortisolanstieg um > 14 % gefunden [3]. Beim ektopen ACTH-Syndrom und beim adrenalen Cushing-Syndrom sind Kortisol und ACTH durch CRH nicht stimulierhar

GHRH-Test: Der STH-Anstieg (stimuliertes STH) auf >10 µg/l wird als Ausschluss eines relevanten STH-Mangels gewertet. (Der STH-Anstieg fällt im Rahmen dieses kombinierten Releasing-Hormon-Tests niedriger aus als im Rahmen eines solitären GHRH-Tests).

GnRH-Test: Ausschluss gonadotroper Insuffizien bei einem LH-Anstieg > 1,5 bis 2-fach, geringer FSH-Anstieg erwünscht, aber FSH muss sich nicht deutlich stimulieren lassen [4].

TRH-Test: Der TSH-Anstieg sollte mindestens 2,5 mU/l betragen.

- TSH-Anstieg zwischen 2,5 und 25 mU/l: Euthyreose
- TSH-Anstieg < 2,5 mU/l: sekundäre Hypothyreose, subklinische Hyperthyreose
- TSH-Anstieg > 25 mU/l: Schilddrüsenhormonresistenz (überhöhte Stimulierbarkeit). Frauen zeigen generell eine stärkere Antwort als Männer. (TSHs fällt im Rahmen des kombinierten Releasing-Hormon-Tests höher aus als im Rahmen eines solitären TRH-Tests).

Prolaktin: Anstieg auf über das 2-Fache des Basalwertes kann sowohl als physiologischer Anstieg wie auch als funktionelle Hyperprolaktinämie gewertet werden. Bei fehlendem Anstieg und/oder bereits basal erhöhtem Wert besteht V. a. ein Prolaktinom [4].

Literatur:

- 1. Diagnose der Hypophyseninsuffizienz und des Diabetes insipidus centralis. KLINIK UND POLIKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN I, Universitätsklinik Regensburg, 01.05.2009.
- 2. Lehnert H. Mönig H: Dynamische Funktionstests in der Endokrinologie und Diabetologie. In: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (Hrsg.): Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Thieme, 4. Auflage, 2015, Stuttgart/New York.
- 3. Newell-Price J et al.: Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab, Apr 2002; 87 (4): 1640-5.
- 4. Kandemir N, Demirbilek H, Özön ZA et al.: GnRH Stimulation Test in Precocious Puberty: Single Sample is Adequate for Diagnosis and Dose Adjustment. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2011 Mar: 3 (1): 12–17. (Published online 2011 Feb 23. doi: 10.4274/jcrpe.v3i1.03)
- 5. Allolio B (Hrsq.), Schulte HM (Hrsq.): Praktische Endokrinologie. Urban & Fischer in Elsevier, 2. Aufl. April 2010.

Durchführung globaler Hypohysen-Stimulationstest

Patientenvorbereitung

Der Patient sollte ab dem Vorahend nüchtern bleiben Stress im Vorfeld vermeiden. Beginn Testdurchführung: 8:00-9:00 Uhr, bei Frauen idealerweise 3.-8. Zyklustag, Ovulationshemmer sollten abgesetzt werden (CRH-Test). Die Untersuchung sollte am liegenden Patienten erfolgen.

Eine Testosterontherapie muss rechtzeitig vor der Durchführung eines GnRH-Tests abgesetzt werden (topische Testosteron-Gele oder -pflaster und Depot-Testosteronenanthat-Präparate mindestens 4 Wochen, Langzeitdepot Testosteronundecanoat [Nebido®] mindestens 3-6 Monate!).

Testvorbereitung

Röhrchenbeschriftung: -15 min, 0 min, 15 min, 30 min, 45 min, 60 min, (ggf. 120 min). Vorbereitung der Testsubstanzen, die rasch nacheinander und in der aufgeführten Reihenfolge gegeben werden sollen. Ggf. auf TRH-Gabe verzichten

Patientennachbehandlung

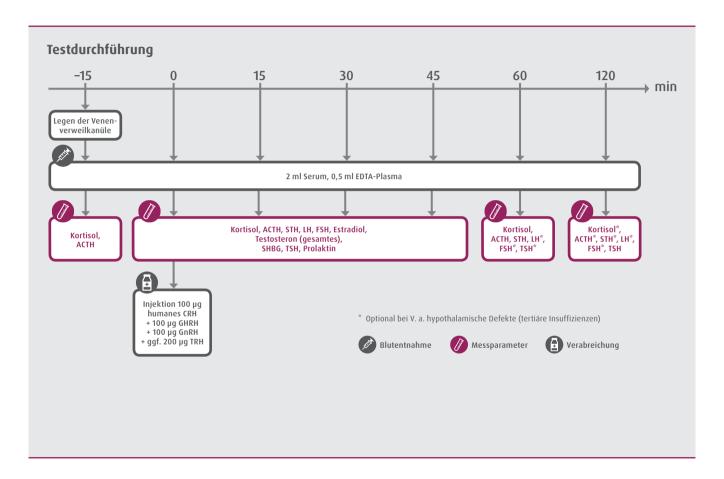
Bei V. a. NNR-Insuffizienz: Substitution von 50 mg Hydrokortison i. v. nach dem Test!

Präanalytik

Für ACTH: 0.5 ml EDTA-Plasma Für alle anderen Analyten: 2 ml Serum

Probentransport

ACTH: tiefgefroren auf Trockeneis Serum: Postversand möglich



Insulin-Hypoglykämie-Test (IHT)

Gleichzeitige Überprüfung der ACTH-, Kortisol-, Wachstumshormonund Prolaktin-Sekretion

Indikation

- V. a. Hypophysen-Vorderlappen-(HVL-)Insuffizienz
- V. a. sekundäre NNR-Insuffizienz (ACTH-Mangel)
- V. a. STH-Mangel bei Kindern und Erwachsenen
- V. a. Prolaktin-Mangel [1, 2]

Kontraindikation

- Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder < 4 Jahren
- Vitium cordis, koronare Herzkrankheit (KHK), Herzrhythmusstörungen, Epilepsie

Nebenwirkungen

- Hungergefühl, Schwitzen, Müdigkeit, Bewusstseinsstörungen, Koma, zerebraler Krampfanfall
- Hypokaliämie (bei bis zu 1/3 der Patienten)
- Bei Diabetes mellitus wird häufig keine ausreichende Hypoglykämie erreicht [2].

Testprinzip

Die durch Insulingabe induzierte Hypoglykämie ruft über eine α-adrenerge Stimulation die Sekretion von ACTH, STH und PRI hervor

Beurteilung

Der IHT ist nur dann valide verwertbar, wenn der Blutzuckerabfall mindestens 50 % des Ausgangswertes beträgt und auf \leq 40 mg/dl (\leq 2,2 mmol/l) erfolgt. Ausnahme: Der Patient zeigt deutliche Hypoglykämie-Symptome. Der IHT gilt als Goldstandard für den Nachweis eines STH-Mangels. Beim Erwachsenen gilt ein STH-Anstieg ≤ 3 µg/l (3 ng/ml) als sicherer Nachweis eines schweren STH-Mangels (engl. GH-Deficiency; GHD) [3].

Das Ergebnis eines STH-Stimulationstests im Kindes- und Jugendalter soll dann als normal gewertet werden, wenn die höchste gemessene STH-Konzentration 8 µg/l

(24 mU/l) überschreitet. Dieser Cut-off setzt die Messung mit einem Assay voraus, der den Standard 98/574 (1 mg = 3 IU) als Kalibrator für rekombinantes STH verwendet [4]. Ein verzögerter STH-Anstieg auf 3–8 µg/l spricht für einen partiellen STH-Mangel. Auch bei Kindern wird ein maximaler Anstieg des STH (STH_{max}) auf $\leq 3 \mu g/l$ als schwerer STH-Mangel angesehen. In der Transitionsphase wird ein STH_{mav}-Cut-off von ≤ 5 µg/l zum Nachweis eines STH-Mangels angegeben.

Eine neue Studie zeigt einen niedrigeren optimalen Cut-off als bisher (< 5,1 μg/l) für einen Wachstumshormonmangel bei Kindern im IHT mit einer Sensitivität von 91,3 % und einer Spezifität von 91,7 % [5].

Die Cut-off-Werte (STH_{max}) sind abhängig vom BMI deutlich höher bei schlänken Personen im Vergleich zu Adipösen [6]. Als Alternative zum IHT kommt der Arginin-Test bei Adoleszenten in der Transitionsphase in Frage oder der kombinierte GHRH-Arginintest mit folgenden Cut-offs: BMI < 25 kg/m², STH_{max} < 11 μ g/l; BMI = 25-30 kg/m², STH_{max} < 8 μ g/l; BMI > 30 kg/m², $STH_{max} < 4 \mu g/l [3].$

Bei Erwachsenen gilt ein Anstieg des ACTH auf > 33 pmol/l (> 150 ng/l) und des Kortisols auf > 550 nmol/l (> 200 $\mu g/l$) bzw. um mehr als 275 nmol/l (100 µg/l) als Nachweis einer normalen Hypophysen-NNR-Funktion [2]. Die Variabilität der Werte ist bei Kindern wesentlich größer als bei Erwachsenen [1]. Eine sichere Diagnosestellung/Ausschluss einer sekundären (ACTH-Mangel) oder tertiären (CRH-Mangel) NNR-Insuffizienz bei Kindern leistet der IHT nicht [1].

Als Alternativen dieses aufwendigen und potenziell gefährlichen Tests sollten z. B. der Metopirontest oder der ACTH-Test erwogen werden [7].

Fin Cut-off für einen stimulierten Prolaktinwert im IHT zum Nachweis eines Prolaktinmangels ist nicht definiert. Die Referenzbereiche für unstimuliertes Prolaktin sind stark altersabhängig, mit der größten Variation bei Kindern [8] (Tabelle 1).

Neugeborene	Kinder	Frauen	Männer
102-496 µg/l	bis 1 Monat:	11-13 Jahre:	11-13 Jahre:
	8,1–178 μg/l	2,5-17 μg/l	2,8-24 μg/l
	2-12 Monate:	14-18 Jahre:	14-18 Jahre:
	5,3-63 μg/l	4,2-25 μg/l	2,8-16 μg/l
	1-3 Jahre:	über 18 Jahre:	über 18 Jahre:
	4,4-30 μg/l	4,8-23 µg/l	4,0–15 μg/l
	4-11 Jahre: 2,6-21 μg/l		

Tabelle 1: Unstimulierte (basale) Prolaktin-Referenzbereiche sollten nach Stimulation im IHT mindestens erreicht werden [9].

- 1. Partsch CJ, Holterhus PM, Mönig H: Endokrinologische Funktionsdiagnostik. 7., überarbeitete Auflage, Schmidt & Klaunig, Kiel 2011.
- 2. Lehnert H, Mönig H, Partsch CJ et al.: Dynamische Funktionstests in der Endokrinologie und Diabetologie. In: Lehnert H (Hrsg.): Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. 4., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Thieme. Stuttgart-New York 2014.
- 3. Ho KK: 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants, Consensus quidelines. Eur J Endocrinol. 2007 Dec; 157 (6): 695-700.
- 4. S2e-Leitlinie Kinderheilkunde und Jugendmedizin: Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter. Stand 24.07.2014. © Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie. AWMF-Publikation.
- 5. Guzzetti C. Ibba A. Pilia S et al 2016. Eur I Endocrinol. 2016 Iul: 175 (1): 41-7.
- 6. Qu XD, Gaw Gonzalo IT, Al Sayed MY et al.: Influence of body mass index and gender on growth hormone (GH) responses to GH-releasing hormone plus arginine and insulin tolerance tests, 2005 Mar; 90 (3): 1563-9. Epub 2004 Dec 21.
- 7. Maghnie M, Uga E, Temporini F et al.: Evaluation of adrenal function in patients with GHD and hypothalamic-pituitary disorders: comparison between IHT-, ACTH- and CRH stimulation tests. Eur J Endocrinol. 2005 May; 152 (5): 735-41.
- 8. http://www.labor-limbach.de/Leistungsverzeichnis
- 9. Dr Harald lörn Schneider, Prof Gianluca Aimaretti, Ilonka Kreitschmann-Andermahr et al.: Hypopituitarism. Lancet 2007 April; 369 (9571): 1461-70.

Durchführung Insulin-Hypoglykämie-Test (IHT)

Patientenvorbereitung

Nur unter stationären Bedingungen mit Überwachung der Vitalparameter und des kapillären Blutzuckers (Glukose) in Anwesenheit eines Arztes durchführen! Eine 20-ml-Spritze mit 10-20%iger Glukoselösung muss bereitliegen!

Testvorbereitung

12 Stunden Nahrungskarenz. Legen einer Venenverweilkanüle vorzugsweise am Vorabend vor Testbeginn zur Vermeidung von Stress-Situationen und konsekutiver Refraktärphase. Röhrchenbeschriftung: -60 min, 0 min, 15 min, 30 min, 45 min, 60 min, 90 min, 120 min

Patientennachbehandlung

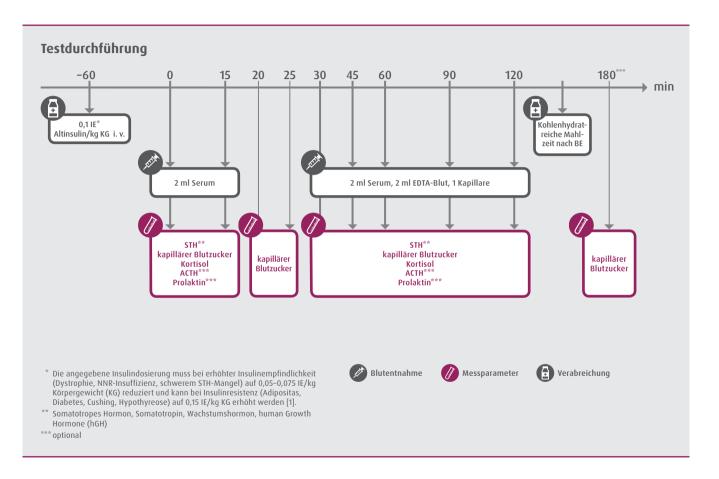
Orale Verabreichung von Kohlenhydraten / Zwischenmahlzeit essen lassen nach BE (120 min). Blutzuckerkontrolle 30 min nach Nahrungsaufnahme. Bei V. a. NNR-Insuffizienz ggf. 50 mg Hydrokortison im Anschluss an den Test substituieren.

Präanalytik

EDTA-Plasma tiefgefroren (für ACTH), Serum (für Kortisol, STH, Prolaktin)

Probentransport

Kurierdienst (EDTA-Plasma tiefgefroren)



TRH-Test

Prüfung der thyreotropen Partialfunktion des Hypophysenvorderlappens

Indikation

- Ausschluss eines isolierten TSH-Mangels
- Überprüfung der thyreotropen Partialfunktion der Hypophyse
- Differenzierung zwischen sekundärer und tertiärer Hypothyreose
- Differenzierung zwischen Schilddrüsenhormonresistenz und autonomer TSH-Sekretion (Tumor)

Kontraindikation

■ Vorsicht bei bekannter Epilepsie, Asthma bronchiale und Hypophysenmakroadenom

Nebenwirkungen

- Kurzfristiger Schwindel, Übelkeit und Kopfschmerzen
- Blasendruck, Hitze- u. Kribbelgefühl, heißer Kopf, Flush
- Krampfanfall bei Kindern mit Epilepsie oder Krampfneigung

■ Einzelfälle von Hypophysenapoplex, z. B. bei Patienten mit Hypophysenmakroadenomen (Diplopie, Sehstörungen, Kopfschmerzen)

Testprinzip

TRH bindet an die spezifischen Rezeptoren der thyreotropen Hypophysenvorderlappenzellen, dadurch kommt es zur vermehrten Synthese und Sekretion von TSH und Prolaktin

Beurteilung

- Der TSH-Anstieg sollte mindestens 2,5 mU/l betragen.
- TSH-Anstieg zwischen 2,5 und 25 mU/l: Euthyreose.
- TSH-Anstieg < 2,5 mU/l: sekundäre Hypothyreose, subklinische Hyperthyreose.
- TSH-Anstieg > 25 mU/l: Schilddrüsenhormonresistenz (überhöhte Stimulierbarkeit).

- 1. Partsch C-J, Holterhus P-M, Mönig H et al.: Endokrinologische Funktionsdiagnostik. 7. überarbeitete Auflage, Schmidt & Klaunig, Kiel 2011.
- 2. Lehnert H, Mönig H: Dynamische Funktionstests in der Endokrinologie und Diabetologie. In: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (Hrsq.): Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Thieme, 4. Auflage, Stuttgart/New York 2014: Kapitel 21.2.4.
- 3. Prieto-Tenreiro A. Diaz-Guardiola P: Isolated idiopathic central hypothyroidism in an adult, possibly caused by thyrotropin-releasing hormone (TRH) deficiency. Hormones (Athens), Apr/Jul 2010; 9 (2): 176–180.
- 4. Szabolcs I, Kesmarki N, Bor K et al.: Apoplexy of a pituitary macroadenoma as a severe complication of preoperative thyrotropin-releasing hormone (TRH) testing. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1997; 105 (4): 234–236.
- 5. Chaidarun SS, Klibanski A: Gonadotropinomas. Semin Reprod Med, Nov 2002; 20 (4): 339-48.

Durchführung TRH-Test

Patientenvorbereitung

- Durchführung zu jeder Tageszeit möglich, Patient muss nicht nüchtern sein.
- Vor dem Test kein L-Thyroxin einnehmen. Diese Medikamente sind unbedingt mitzubringen, um sie nach der Untersuchung einnehmen zu können.

Testvorbereitung

Röhrchenbeschriftung: 0 min, 30 min

Patientennachbehandlung

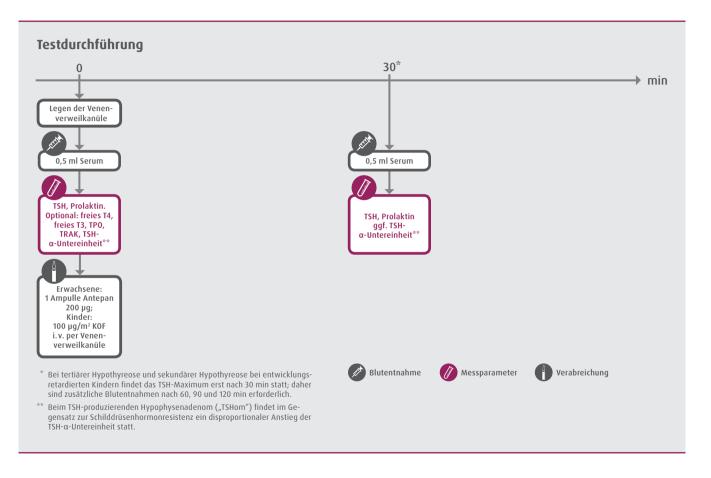
Keine

Präanalytik

Keine Besonderheiten

Probentransport

Postversand möglich



Wachstumshormon-(STH-)Suppressionstest

Durchführungshinweise bei Kindern und Erwachsenen

Indikation

- Nachweis einer Überproduktion von Wachstumshormon (somatotropes Hormon, STH) bei klinischem V.a. Akromegalie/Gigantismus bzw. Hochwuchs zum Ausschluss eines Wachstumshormonexzesses [1]
- Nachweis der hormonellen Normalisierung nach Therapie [1]

Kontraindikation

Ein oraler Glukosetoleranztest ist nach einer Magen-Darm-Resektion oder bei gastrointestinalen Erkrankungen mit veränderter Resorption kontraindiziert. Die Testdurchführung bei einem bereits diagnostizierten Diabetes mellitus ist formal kontraindiziert und muss ggf. individuell entschieden werden (z.B. bei Patienten mit nur geringer Hyperglykämie ist eine enge Überwachung des Patienten erforderlich).

Nebenwirkungen

- Evtl. Übelkeit durch den raschen Glukoseanstieg
- Hypoglykämie cave: auch noch späte "postprandiale" Hypoglykämie-Gefahr

Testprinzip

Durch die orale Gabe einer definierten Glukosemenge wird die STH-Sekretion bei Gesunden supprimiert. Bei autonomer STH-Produktion ist diese Regulation aufgehoben [1].

Störfaktoren

Eine unzureichende STH-Suppression wird in Stresssituationen (Kortisolanstieg!) beobachtet, daher wird Kortisol nach Glukosegabe mitbestimmt [1]. Durch die Gabe von STH, TRH (cave: TRH-Test nicht zeitnah durchführen), Levodopa und anderen Dopaminagonisten sowie andere Erkrankungen, z.B. Leberzirrhose, kann STH ebenfalls "paradox" ansteigen [1].

Folgende Medikamente können interagieren:

Saluretika (vor allem Thiazide), Steroide, hormonelle Kontrazeptiva, Laxanzien, Nikotinsäure, Nitrazepam, Phenothiazine, Phenazetin, Schilddrüsenhormone und nicht steroidale Antirheumatika

Beurteilung

- Nach der aktuellen Consensus-Empfehlung wird nach chirurgischer Therapie neben dem normalisierten IGF-1-Spiegel eine STH-Konzentration von < 0,4 μg/l verlangt, um eine biochemische Heilung annehmen zu können [2].
- Fehlende Suppression oder ein "paradoxer" Anstieg spricht für einen STH-Exzess, kann aber auch bei chronischen oder akuten Allgemeinerkrankungen, Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus auftreten [1].
- Bei Patienten mit nur milder STH-Hypersekretion kann der STH-Wert im STH-Suppressionstest auf < 0,4 µg/l absinken und der Test somit falsch negativ ausfallen [3].

Beurteilung bei Kindern

■ Generell sind die supprimierten Werte für STH bei Mädchen etwas höher als bei Jungen. Am höchsten sind sie für die früh- bis mittpubertären Mädchen im Alter von 12 ± 1,3 Jahren mit

- 0,03-1,57 µg/l. In dieser Studie erfolgte bei allen Probanden außer einem Mädchen die Suppression auf $STH < 1.0 \mu g/I [4].$
- Bei Jugendlichen mit Hochwuchs ohne STH-Exzess findet sich bei etwa 30% eine unzureichende STH-Suppression bezogen auf einen Cut-off-Wert von 1 µg/l unter Verwendung eines IRMA zur STH-Bestimmung [5].

- 1. Partsch C-I, Holterhus P-M, Mönig H, Sipell WG: Endokrinologische Funktionsdiagnostik. 7. überarbeitete Auflage 2011, Schmidt & Klauning Kiel.
- 2. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD et al.; Acromegaly Consensus Group: A consensus on criteria for cure of acromegaly. I Clin Endocrinol Metab. 2010 Jul; 95 (7): 3141-8.
- 3. Ribeiro-Oliveira A Jr, Faje AT, Barkan AL: Limited utility of oral glucose tolerance test in biochemically active acromegaly. Eur I Endocrinol, 2011 Ian: 164 (1): 17-22.
- 4. Misra M, Cord J, Prabhakaran R, Miller KK, Klibanski A: Growth hormone suppression after an oral glucose load in children. I Clin Endocrinol Metab. 2007 Dec; 92 (12): 4623-9.
- 5. Holl RW, Bucher P, Sorgo W, Heinze E, Homoki J, Debatin KM: Suppression of growth hormone by oral glucose in the evaluation of tall stature. Horm Res. 1999; 51 (1): 20-4.

Durchführung Wachstumshormon (STH)-Suppressionstest

Patientenvorbereitung

- 3 Tage vor oGTT (oraler Glukosetoleranztest)
- Essen wie gewohnt; keine Diäten durchführen, keinen extremen Sport ausüben.
- Am Vortag (ca. ab 18:00 Uhr)
- 12-16 Stunden vor dem Test nichts essen, nach dem Abendbrot nur noch Wasser trinken.
- Nicht rauchen und keinen Alkohol trinken.
- Am Untersuchungstag
- Der Test sollte am Morgen zwischen 7:00 und 9:00 Uhr durchgeführt werden.
- 7eithedarf für den Patienten: 2-4 Stunden.
- Die Zuckerlösung liegt in der Praxis bereit.

Testvorbereitung

Röhrchenbeschriftung: 0 min, 30 min, 60 min, 90 min, 120 min

- Der Patient kommt nüchtern zum Test. Kein Essen (kein Kaugummi!), kein Trinken!
- Bei großem Durst bzw. bei großer Hitze in den Sommermonaten ist ein halbes Glas Wasser erlaubt.
- Der Patient bringt zum Termin unbedingt etwas zu essen (reichhaltiges Frühstück), zu trinken und ggf. seine Medikamente mit

- Aus versicherungstechnischen Gründen darf die Praxis während des Tests nicht verlassen werden.
- Größere körperliche Anstrengung vermeiden.
- Absprache mit dem Patienten, welche Medikamente aaf, schon morgens eingenommen werden sollten.

Patientennachbehandlung

Der Patient soll nach dem Test noch in der Praxis frühstücken. Falls sich eine postprandiale Hypoglykämie entwickelt hat, erfolgt immer eine Blutzuckerkontrolle nach dem Frühstück. Bei einer Hypoglykämie des Patienten muss das Erreichen normoglykämischer Blutzuckerwerte vor dem Verlassen der Praxis dokumentiert werden.

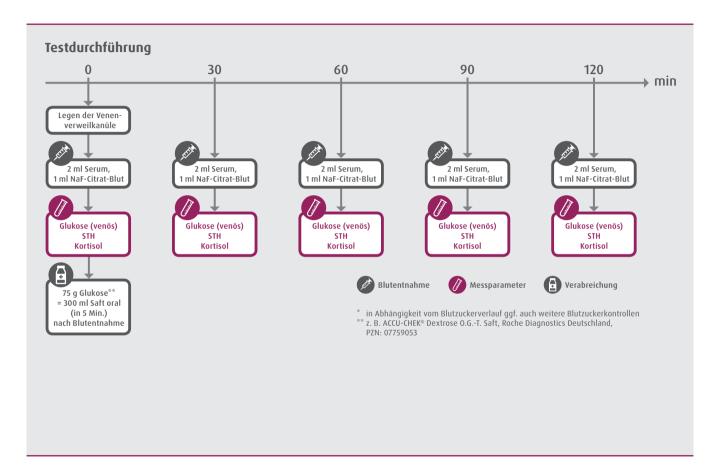
Präanalytik

Zur Vermeidung einer Hämolyse Vollblut innerhalb von 30 Minuten nach Entnahme zentrifugieren und Serum abpipettieren.

Probentransport

Serum tiefgefroren, NaF-Citrat-Blut bei Raumtemperatur transportieren.

Privatversicherte erhalten eine Rechnung aus der Apotheke (Kosten: 6 €) für die Zuckerlösung; Kassenpatienten erhalten die Zuckerlösung aus dem Sprechstundenbedarf.



2-mg-Dexamethason-Suppressionstest

Niedrigdosiert als Screeningtest

Varianten

Der Dexamethason-Hemmtest kann als

- 2-mg-Screeningtest (Kinder: 1,5 mg/KOF),
- als hochdosierter 8-mg-Test zur Differenzialdiagnose zwischen zentralem oder ektopem Cushing-Syndrom bei bereits nachgewiesenem Hyperkortisolismus oder als
- Liddle-Test über insgesamt 6 Tage durchgeführt werden

Dieses Blatt bezieht sich nur auf den niedrigdosierten 2-mg-Dexamethason-Suppressionstest (Screeningtest; Kinder: 1,5 mg/m² KOF, max. 2 mg).

Indikation

- Screeningtest bei Verdacht auf M. Cushing oder Cushing-Syndrom
- Differenzialdiagnostik bei Verdacht auf Pseudo-Cushing

Kontraindikation

- Laufende Therapie mit einem Glukokortikoid
- Therapie mit einem hormonellen Ovulationshemmer sollte mindestens 6 Wochen pausiert sein.

Nebenwirkungen

■ Keine bekannt

Testprinzip

Dexamethason bewirkt über eine negative Rückkopplung eine Suppression von CRH und ACTH und dadurch eine Suppression von Kortisol. Bei einer autonomen Kortisolsynthese, zum Beispiel bei einem ACTHabhängigen M. Cushing oder einem ACTH-unabhängigen Cushing-Syndrom bzw. bei einem ektopen Cushing-Syndrom ist diese Rückkopplung gestört, das Serum-Kortisol ist dann durch 2 mg Dexamethason nicht mehr supprimierbar.

Das Pseudo-Cushing-Syndrom ist eine den endogenen und ACTH-abhängigen Formen des Cushing-Syndroms zuzuordnende Form des Hyperkortisolismus. Zugrundeliegen können chronischer Alkoholismus, Depression, Angststörungen oder ein Schädel-Hirn-Trauma. Diskutiert wird eine Stimulation des Corticotropin-releasing Hormone (CRH), die bei den oben genannten Krankheiten auftreten kann, es bestehen jedoch nur laborchemische Symptome eines Cushing, aber keine entsprechenden körperlichen Veränderungen.

Beurteiluna

Eine fehlende Suppression von Kortisol nach 2 mg Dexamethason beweist bei akurater Testdurchführung einen Hyperkortisolismus und erfordert eine weitere Differenzialdiagnostik. Negativer Dexamethason-Hemmtest: Normal ist eine Suppression von Kortisol <1,81 μg/dl = 18,1 μg/l (<50 nmol/l). Bestehen Zweifel an der Compliance des Patienten (fehlende Einnahme um 23:00 Uhr, zu frühe Einnahme, zu späte Einnahme), sollte der Test wiederholt werden. Weitere Störfaktoren sind die gleichzeitige Einnahme enzyminduzierender oder inhibierender Medikamente sowie gastrointestinale Resorptionsstörungen. Die gleichzeitige Beurteilung von ACTH und DHEA erhöht die diagnostische Sicherheit

Bemerkungen

Der niedrigdosierte Dexamethason-Hemmtest ist ein sehr guter Screeningtest, eine Suppression unter 1,81 µg/dl = 18,1 μg/l (<50 nmol/l) zeigt eine hohe Sensitivität, liefert aber bis zu 15 % falsch positive Ergebnisse. Die Bestimmung des mitternächtlichen Kortisols im Speichel ist eine valide Alternative bzw. Komplettierung der Diagnose. Hilfreich ist auch die Bestimmung der Kortisol-Tagesrhythmik (Kortisol-Tagesprofil). Die komplette Begleitmedikation sollte bekannt sein, besonders Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und andere Psychophamarka, aber auch Estrogene, Phenobarbital und Hydantoine können das Testergebnis beeinflussen.

- 1. Partsch CJ, Sippell WG, Mönig H: Endokrinologische Funktionsdiagnostik. 7. überarbeitete Auflage 2011, Schmidt & Klauning Kiel.
- 2. Allolio B (Hrsq.), Schulte HM (Hrsq.): Praktische Endokrinologie. 2. Auflage, April 2010, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- 3. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, May 2008, 93(5): 1526-1540.
- 4. Valassi E, Swearingen B, Lee H et al.: Concomitant medication use can confound interpretation of the combined dexamethasone-corticotropin-releasing hormone test in Cushing's syndrome. Dec 2009; 94(12): 4851-9. doi: 10.1210/jc.2009-1500
- 5. Bansal V. El Asmar N. Selman WR et al.: Pitfalls in the diagnosis and management of Cushing's syndrome. Neurosurg Focus, Feb 2015; 38(2): E4. doi: 10.3171/2014.11.FOCUS14704.
- 6. Alwani RA, Schmit Jongbloed LW, de Jong FH et al.: Differentiating between Cushing's disease and pseudo-Cushing's syndrome: comparison of four tests. Eur J Endocrinol., 2014 Mar 8; 170(4): 477-86. doi: 10.1530/EJE-13-0702. Print 2014 Apr.

Durchführung 2-mg-Dexamethason-Suppressionstest

Patientenvorbereitung

Keine

Testvorbereitung

Abgabe von 2 mg Dexamethason in Tablettenform an den Patienten (Kinder: 1,5 mg Dexamethason/KOF)

Patientennachbehandlung

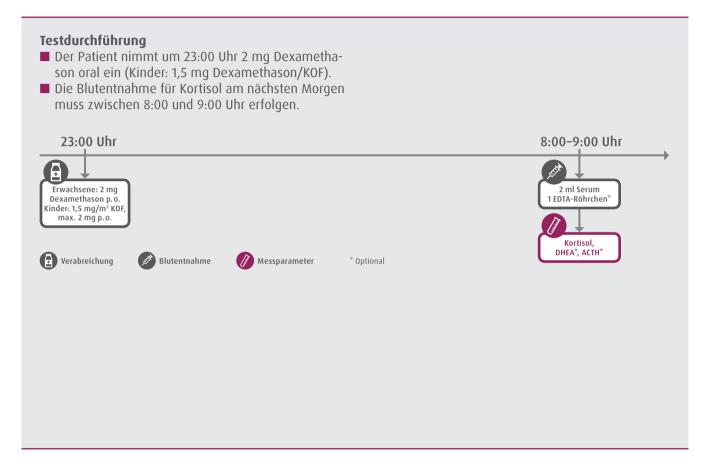
Keine

Präanalytik

Keine

Probentransport

Postversand für Kortisol und DHEA möglich, ACTH bitte tiefgefroren lagern und versenden



8-mg-Dexamethason-Suppressionstest

Hochdosiert bei bereits bestätigtem Hyperkortisolismus zur Differenzierung zwischen M. Cushing (hypophysär) und ektopem ACTH-Syndrom (maligne)

Varianten

Der Dexamethason-Hemmtest kann als

- 2-mg-Screeningtest (alternativ Kinder: 1,5 mg/KOF),
- als hochdosierter 8-mg-Test zur Differenzialdiagnostik zwischen zentralem M. Cushing oder ektopem ACTH-Syndrom bei bereits nachgewiesenem Hyperkortisolismus
- oder alternativ zum 8-mg-Test als hochdosierter 16-mg-Test (Langzeit-Test) über 3 Tage zur Differenzialdiagnostik zwischen zentralem M. Cushing oder ektopem ACTH-Syndrom bei bereits nachgewiesenem Hyperkortisolismus oder als
- klassischer Liddle-Test über insgesamt 6 Tage durchgeführt werden.

Dieses Blatt bezieht sich nur auf den hochdosierten 8-mg-Dexamethason-Suppressionstest.

Indikation

■ Als 2. Test bei bereits bestätigtem ACTH-abhängigem Hyperkortisolismus zur Differenzialdiagnostik zwischen zentralem oder ektopem ACTH-Syndrom

Kontraindikation

- Laufende Therapie mit einem Glukokortikoid
- Therapie mit einem hormonellen Ovulationshemmer sollte mindestens 6 Wochen pausiert sein.

Nebenwirkungen

Keine hekannt

Testprinzip

Dexamethason bewirkt über eine negative Rückkopplung eine Suppression von CRH und ACTH und dadurch eine Suppression von Kortisol. Bei einer autonomen Kortisolsynthese, zum Beispiel bei einem ACTH-abhängigen M. Cushing oder einem ACTH-unabhängigen Cushing-Syndrom bzw. bei einem ektopen ACTH-Syndrom, ist diese Rückkopplung gestört. Bei einem ektopen ACTH-Syndrom ist das Serum-Kortisol auch durch die sehr hohe 8-mg-Dexamethason-Dosis nicht mehr unter 50% supprimierbar, bei einem hypophysären ACTH-abhängigen Cushing-Syndrom ist dies aber in der Regel noch möglich.

Beurteilung

Zentraler M. Cushing:

Suppression von Kortisol unter 50 % des Ausgangswertes von Tag 1

Ektopes ACTH-Syndrom:

Keine Suppression von Kortisol unter 50 % des Ausgangswertes von Tag 1

Bestehen Zweifel an der Compliance des Patienten (fehlende Einnahme um 23:00 Uhr, zu frühe Einnahme, zu späte Einnahme), sollte der Test wiederholt werden. Weitere Störfaktoren sind die gleichzeitige Einnahme enzyminduzierender oder inhibierender Medikamente sowie gastrointestinale Resorptionsstörungen. Die gleichzeitige Beurteilung der ACTH- und DHEA-Werte erhöht die diagnostische Sicherheit

Bemerkungen

Eine Unterscheidung zwischen einem ACTH-abhängigen M. Cushing und einem ektopen ACTH-Syndrom ist in etwa 20% der Fälle auch mit dem 8-mg-Dexamethason-Test nicht immer sicher möglich. Die komplette Begleitmedikation sollte bekannt sein, besonders Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und andere Psychophamarka, aber auch Estrogene, Phenobarbital und Hydantoine können das Testergebnis beeinflussen.

- 1. Partsch CJ, Holterhus P.-M., Sippell WG, Mönig H: Endokrinologische Funktionsdiagnostik. 7., überarbeitete Auflage 2011, Schmidt & Klauning Kiel.
- 2. Allolio B, Schulte HM (Hrsq.): Praktische Endokrinologie. 2. Auflage, April 2010, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- 3. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guide line. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, May 2008, 93 (5): 1526–1540.
- 4. Valassi E, Swearingen B, Lee H et al.: Concomitant medication use can confound interpretation of the combined dexamethasone-corticotropin-releasing hormone test in Cushing's syndrome. Dec 2009; 94 (12): 4851-9. doi: 10.1210/jc.2009-1500.
- 5. Bansal V, El Asmar N, Selman WR et al.: Pitfalls in the diagnosis and management of Cushing's syndrome. Neurosurg Focus, Feb 2015; 38 (2): E4. doi: 10.3171/2014.11. FOCUS14704.
- 6. Alwani RA, Schmit Jongbloed LW, de Jong FH et al.: Differentiating between Cushing's disease and pseudo-Cushing's syndrome: comparison of four tests. Eur J Endocrinol., 2014 Mar 8; 170 (4): 477-86. doi: 10.1530/EJE-13-0702. Print 2014 Apr.

Durchführung 8-mg-Dexamethason-Suppressionstest

Patientenvorbereitung

Keine

Testvorbereitung

Abgabe von 8 mg Dexamethason in Tablettenform an den Patienten

Patientennachbehandlung

Keine

Präanalytik

Keine

Probentransport

Postversand für Kortisol und DHEA möglich, ACTH-Versand nur tiefgefroren

Testdurchführung

Taq 1: Es erfolgt eine Blutentnahme zur Bestimmung der Kortisol- und ACTH-Werte zwischen 8:00 und 9:00 Uhr. Der Patient nimmt um 23:00 Uhr 8 mg Dexamethason oral ein

Tag 2: Die Blutentnahme zur Bestimmung des Kortisolwertes am nächsten Morgen muss ebenfalls zwischen 8:00 und 9:00 Uhr erfolgen.



Durstversuch

Differenzialdiagnose zwischen zentralem Diabetes insipidus, Diabetes insipidus renalis und primärer Polydipsie

Indikation

■ Zur Differenzialdiagnose zwischen einem zentralen Diabetes insipidus, einem Diabetes insipidus renalis und einer primären Polydipsie nach Bestätigung einer Polyurie (24-h-Urinausscheidung > 50 ml/kg KG und Urinosmolalität < 300 mosm/l)

Kontraindikation

- Abklärung einer Polyurie durch einen Dursttest erst nach Ausschluss von-
 - Diabetes mellitus,
 - Hyperkalziämie,
 - Hypokaliämie,
 - polyurischer Nierenerkrankung und
 - medikamenteninduzierter Polyurie (z.B. durch eine Therapie mit Lithium)
- Serum-Natrium > 148 mmol/l, erhöhte Serum-Osmolalität
- Bei Kindern: Urinvolumen > 2 ml/kg KG und Stunde

Abbruchkriterien

- Möglicher Temperaturanstieg bis Fieber (Körpertemperatur > 38,5 °C: Abbruch des Tests)
- Abfall des Körpergewichtes (wenn > 3–5 % des Ausgangsgewichtes bzw. > 1,5 kg: Abbruch des Tests)
- Blutdruckabfall
- Tachykardie

Abbruch des Tests bedeutet: Der Patient darf dann nach Belieben trinken. Deshalb möglichst vor dem Trinken die eigentlich erst für 16:00 Uhr geplanten Bestimmungen noch abnehmen (Copeptin, Natrium, Kalium, Plasma-Osmolalität, Urin-Osmolalität).

Testprinzip

Im Durstversuch wird indirekt die Freisetzung und Wirkung des antidiuretischen Hormons (ADH) überprüft. Dursten bewirkt eine negative Flüssigkeitsbilanz und einen Anstieg des Serum-Natrium-Wertes sowie der Serum-Osmolalität. Diese Stimulation bewirkt über die Aktivierung der Osmorezeptoren eine Sekretion von ADH mit Anstieg der Urin-Osmolalität (Urinkonzentration).

Zur Diagnostik des Polyurie-Polydipsie-Syndroms war bisher neben der Analyse von Serum- und Urin-Osmolalität die Bestimmung des antidiuretischen Hormons (ADH) die Methode der Wahl. In mehreren klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Copeptin (CTproAVP) als stabileres Äquivalent die ADH-Konzentration exakt widerspiegelt. Copeptin wird als C-terminaler Anteil des Prä-Pro-Vasopressins im Hypothalamus synthetisiert. Im Hypothalamus werden daraus im 1:1-Verhältnis ADH, Copeptin und Neurophysin II abgespalten. ADH und Copeptin werden im Hypophysenhinterlappen gespeichert und äguimolar ins Blut freigesetzt.

Die Bestimmung des CTproAVP-Index erlaubt nach 8-stündigem Dursten bereits eine Differenzierung zwischen zentralem Diabetes insipidus totalis und einem Diabetes insipidus renalis. Nach 16-stündigem Dursten kann dann weiter zwischen einem zentralen Diabetes insipidus partialis und einer primären Polydipsie unterschieden werden

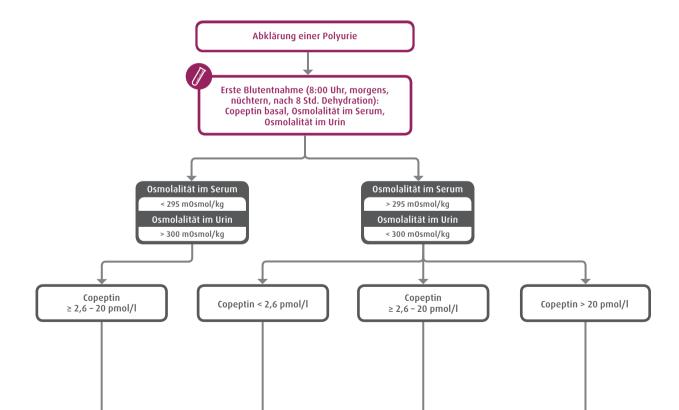
Berechnung des CTproAVP-Index:

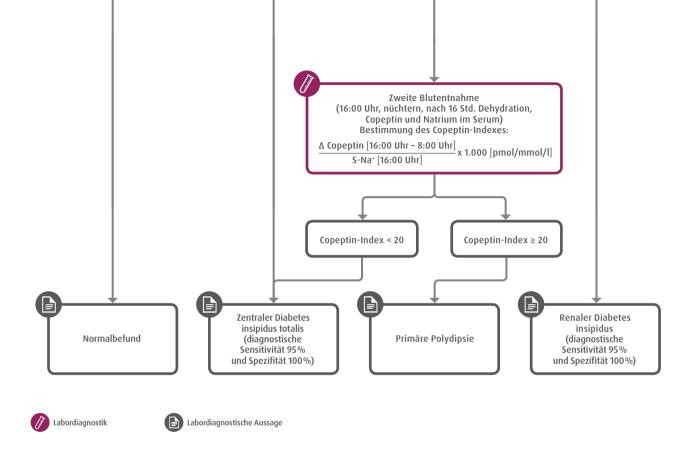
Δ Copeptin [16:00 Uhr – 8:00 Uhr] x 1.000 [pmol/mmol/l] S-Na⁺ [16:00 Uhr]

Bitte beachten Sie, dass sich häufig falsche Angaben in der Literatur finden. Richtig berechnet wird das Δ Copeptin aus der Differenz des Copeptin-Wertes um 16:00 Uhr und 8:00 Uhr.

- 1. Timper K, Fenske W, Kuhn F et al.: Diagnostic Accuracy of Copeptin in the Differential Diagnosis of the Polyuriapolydipsia Syndrome: A Prospective Multicenter Study. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Jun; 100 (6): 2268-74.
- 2. Winzeler B. Zweifel C. Nigro N et al.: Postoperative Copeptin Concentration. Predicts Diabetes Insipidus After Pituitary Surgery, I Clin Endocrinol Metab 2015; http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-4527.
- 3. Partsch C-J, Holterhus P-M, Mönig H, Sipell W G: Endokrinologische Funktionsdiagnostik. 7., überarbeitete Auflage 2011, Schmidt & Klauning Kiel.
- 4. Bullmann C. Diederich S: Diabetes insipidus. In: Praxishandbuch Endokrinologie. Herausgeber: Manfras B, Diederich S, Mann W A, Land C, Keck C; Medizinisch wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2015, DD. S. 35-42.

Differenzialdiagnostik bei Polyurie





Durstversuch

Durchführung Durstversuch

Der Dursttest darf nur unter ständiger ärztlicher Aufsicht in der Praxis oder stationär duchgeführt werden

Patientenvorbereitung

Letzte Flüssigkeitsaufnahme um Mitternacht, ab dem Vorabend kein Alkohol, kein Nikotin. Patient darf nichts trinken, nur Aufnahme fester Speisen ("Trockenkost").

Testvorbereitung

Genaue Instruktion des Praxispersonals und Anlage eines Protokolls mit allen klinischen Messparametern (Gewicht, RR, Puls, Urinmenge)

Patientennachbehandlung

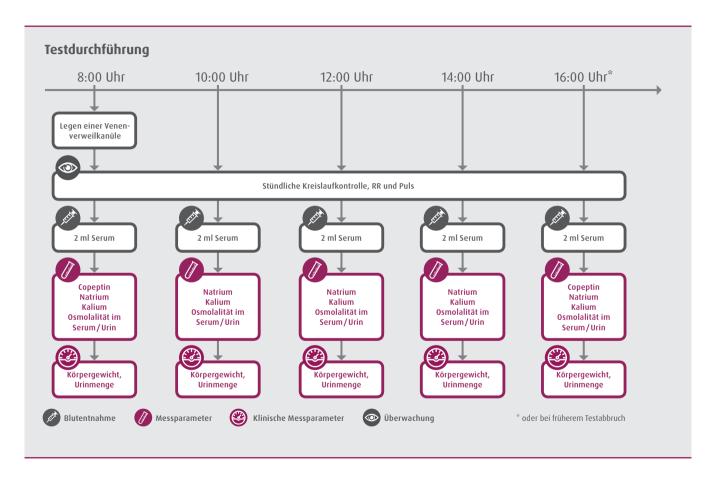
RR und Pulskontrolle vor Verlassen der Praxis, ausreichender Flüssigkeitsausgleich

Präanalytik

Langes Stauen ist zu vermeiden.

Probentransport

Zur Vermeidung einer Hämolyse sollte das Serum bei längerem Probentransport abzentrifugiert werden



Kalzium-/Calcitonin-Stimulationstest

Ersatz für den Pentagastrin-Test

Indikation

- Diagnose/Verlaufsbeurteilung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bzw. einer C-Zell-Hyperplasie (CCH)
- Familienangehörige von Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom, familiärem Phäochromozytom, multipler endokriner Neoplasie Typ 2 (MEN 2) und bei Monitoring RET-positiver Genträger (bei MEN 2)
- Postoperatives Monitoring bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer, MTC)

Kontraindikation

■ Vorbestehende Hyperkalzämie, digitalisierter Patient, Schwangerschaft (Kalzium passiert die Plazentaschranke und erreicht im fetalen Blut höhere Konzentrationen als im mütterlichen Blut, die für den Feten äußerst gefährlich sein können), Niereninsuffizienz, Nephrokalzinose

Nebenwirkungen

■ Kurzfristige Flush-Symptomatik, Wärmegefühl, Parästhesien im Gesicht, Geschmackssensationen, Bradykardie mit Vasodilatation oder Herzrhythmusstörungen, Blutdruckabfall bei zu schneller Gabe, Hyperkalzämie, bei Niereninsuffizienz. Nach nicht streng intravenöser Injektion Infiltration in das Fettgewebe mit der Folge von Abszessbildung, Gewebenekrosen und -verkalkungen. Bei Patienten mit Herzerkrankungen, Sarkoidose (Morbus Boeck), unter gleichzeitiger Medikation mit Epinephrin, in höherem Alter nur mit Vorsicht und nach sorgfältiger Indikationsstellung!

Testprinzip

Durch intravenöse Gabe von Kalzium (Calcium) werden die C-Zellen der Schilddrüse zu einer vermehrten Calcitonin-Ausschüttung stimuliert.

Beurteilung Basale Calcitonin-Werte für Erwachsene:

	Normal (95. Perzentile) [2]	MTC [3]
Männer	< 12 ng/l	> 68 ng/l*
Frauen	< 5 ng/l	> 18,7 ng/l*

Erhöhte basale Calcitonin-Werte sollten in jedem Fall abgeklärt und ein medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC) bzw. eine C-Zell-Hyperplasie (CCH), z. B. im Rahmen einer MEN2, ausgeschlossen werden.

Basale Calcitonin-Werte für Kinder:

Die Referenzwerte von Geburt bis 16 Lebensjahren für basales Calcitonin bei Kindern sind altersabhängig [4].

Basales Calcitonin in pg/ml						
Alter	6 Monate	1 Jahr	2 Jahre	3-16 Jahre	16 Jahre	
+ 2 SDS	< 20	< 14	< 8,5	< 7	< 5,7	
+ 1 SDS	< 12	< 7	< 4,5	< 3,5	< 2	

Der maximale Calcitonin-Anstieg ist nach 2 Minuten zu erwarten Für die **stimulierten Calcitonin-Werte**

(maximaler Calcitonin-Anstieg) sollten geschlechtsspezifische Grenzwerte verwendet werden [4]. Bei Frauen ergibt sich eine Überlappung mit Gesunden [5]. (CCH, C-Zell-Hyperplasie; MTC, Medullary Thyroid Cancer, medulläres Schilddrüsenkarzinom)

	Normal (95. Perzentile) [5]	CCH oder MTC [3]	MTC [3]
Männer	< 131,1 pg/ml	> 192 pg/ml*	> 1.620 pg/ml*
Frauen	< 90 pg/ml	> 32,6 pg/ml*	> 184 pg/ml*

Sensitivität 100 %, Spezifität 100 %, positiver prädiktiver Wert 100 %. negativer prädiktiver Wert 100 %

Molekulargenetische Untersuchungsmethoden (Nachweis von Mutationen des RET-Protoonkogens) treten diagnostisch zunehmend in den Vordergrund.

- 1. Verburg FA et al.: Calcium Stimulated Calcitonin Measurement: A Procedural Proposal. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2013; 121: 318-320.
- 2. Basuyau JP et al.: Reference Intervals for Serum Calcitonin in Men, Women, and Children. Clinical Chemistry 2004, 50 (No. 10), 1828-30.
- 3. Colombo C et al.: Comparison of Calcium and Pentagastrin Tests for the Diagnosis and Follow-Up of Medullary Thyroid Cancer. JCEM 2012; 97(3): 905-913.
- 4. Castagna MG et al.: Reference Range of Serum Calcitonin in Pediatric Population. JCEM 2015, 100 (5): 1780-1784.
- 5. Doyle P et al.: Potency and tolerance of calcitonin stimulation with high-dose calcium versus pentagastrin in normal adults. JCEM 2009 Aug; 94 (8): 2970-4.

Durchführung Kalzium-/Calcitonin-Stimulationstest

Patientenvorbereitung

Protonenpumpen-Inhibitoren (z. B. Omeprazol, Pantoprazol) und Ovulationshemmer absetzen, ab dem Vorabend nüchtern, liegend, sicherer (!) intravenöser Zugang. Bei Frauen muss der Test am 3.–8. Zyklustag durchgeführt werden. Die Kenntnis des Kalzium-Wertes vor Testbeginn ist wichtig (cave: Herztillstand).

Testvorbereitung

Man gibt 2,5 mg/kg Körpergewicht Kalzium (ein 70-kg-Patient bekommt 175 mg Kalzium = 19,4 ml = 1.824 mg Kalziumglukonat in 10 %-Lösung langsam i. v. mit 10 ml/min).

Patientennachbehandlung

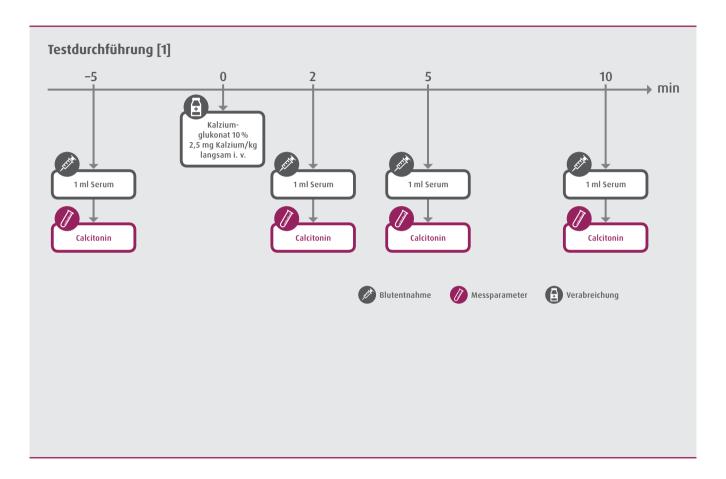
Bei Auftreten von Herzrhythmusstörungen agf. EKG ableiten

Präanalytik

Innerhalb von 30 Minuten nach Entnahme sollen die Blutproben abzentrifugiert, die Seren in ein steriles Probengefäß überführt und bei -20 °C eingefroren werden

Probentransport

Probentransport tiefgefroren



ACTH-Test bei Erwachsenen Nebennierenrinde | 68

ACTH-Test

Durchführungshinweise bei Erwachsenen

Indikation

- Diagnostik der primären und sekundären NNR-Insuffizienz
- Diagnostik des adrenogenitalen Syndroms
- Abklärung des Hirsutismus
- Abklärung der Klitorishypertrophie

Kontraindikation

■ Therapie mit ACTH

Nebenwirkungen (selten)

- Heißer Kopf Schwindel
- Hungergefühl Allergische Reaktion

Testprinzip

ACTH induziert in der Nebenniere eine Stimulation der *Zona fasciculata* (Ausschüttung von Glukokortikoiden), der *Zona glomerulosa* (Ausschüttung von Mineralokortikoiden) und eine Stimulation der *Zona reticularis* (Ausschüttung von Androgenen).

■ Fvtl Übelkeit

Beurteilung

- Verdacht auf Nebennierenrinden-Insuffizienz
 - Anstieg von Kortisol im Serum auf > 200 μg/l*
 (> 550 nmol/l) oder mindestens um den Faktor 2 schließt eine primäre NNR-Insuffizienz aus.
 - Bei kritisch kranken Patienten gilt ein basales Kortisol < 100 μ g/l * (< 276 nmol/l) und/oder ein Delta des Kortisols im ACTH-Test < 90 μ g/l (248,4 nmol/l) als Nachweis einer NNR-Insuffizienz.

Verdacht auf AGS

- Ein Delta von > 2,5 μg/l* (> 7,6 nmol/l) für Hydroxyprogesteron kann auf einen heterozygoten adrenalen Enzymdefekt hinweisen.
- Ein Hydroxyprogesteron-Anstieg über 10 μg/l*
 (30 nmol/l) spricht für einen homozygoten
 21-Hydroxylasedefekt.

Bei bereits basal hohen Hydroxyprogesteron-Werten ist ein ACTH-Test entbehrlich, hier kann gleich die Mutationsanalyse durchgeführt werden.

- Bei einem Anstieg von DHEA um mehr als 18,2 µg/l* (6,2 µmol/l) muss ein 3-β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Defekt (3β-HSD-Defekt) angenommen werden.
- Seltene Defekte der Steroidbiosynthese können nur durch eine gleichzeitige Multisteroidanalyse erkannt werden.

Literatur-

- Endokrinologische Funktionsdiagnostik Partsch Holterhus, Mönig, Sipell,
 Überarbeitete Auflage 2011, Schmidt & Klauning Kiel.
- Praktische Endokrinologie Bruno Allolio (Herausgeber), Heinrich M. Schulte (Herausgeber), Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH;
 Auflage April 2010.
- Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. Marik PE et al American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med. 2008 Jun; 36 (6): 1937-49. doi: 10.1097/CCM.0b013e31817603ba.
- 4. Naykky Singh Ospina, et al. | The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism | Dec 9, 2015 ACTH stimulation tests for the diagnosis of adrenal insufficiency: Systematic review and meta-analysis

ACTH-Test bei Frwachsenen Nebennierenrinde | 69

^{*}Umrechnung: 1 µg/l = 1 ng/ml = 0,1 µg/dl = 0,001 mg/l oder Einheitenrechner auf https://www.limbachgruppe.com/laborrechner/ labor-rechner/einheiten-umrechner/

ACTH-Test bei Erwachsenen Nebennierenrinde | 70

Durchführung ACTH-Test bei Erwachsenen

Patientenvorbereitung

- Der Patient sollte, muss aber nicht zwingend nüchtern sein.
- Keine tageszeitliche Einschränkung, bei Frauen idealerweise 3.–8. Zyklustag, Ovulationshemmer sollten abgesetzt werden.
- Bei gesicherter Schwangerschaft darf kein Test durchgeführt werden.
- Vor dem Test kein Hydrokortison oder andere Glukokortikoid-haltige Medikamente einnehmen. Diese Medikamente sind unbedingt mitzubringen, um sie nach der Untersuchung einnehmen zu können.

Testvorbereitung

Röhrchenbeschriftung: -15 min, 0 min, 30 min, 60 min

Patientennachbehandlung

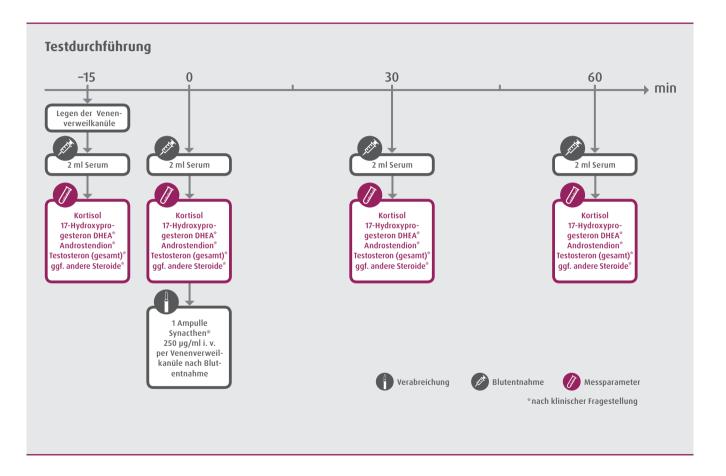
Keine

Präanalytik

Keine Besonderheiten

Probentransport

Postversand möglich



ACTH-Test bei Erwachsenen Nebennierenrinde | 71

ACTH-Test

Durchführungshinweise bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen

Indikation

- Diagnostik der primären und sekundären NNR-Insuffizienz
- Diagnostik des adrenogenitalen Syndroms
- Abklärung des Hirsutismus
- Abklärung der Klitorishypertrophie

Kontraindikation

■ Therapie mit ACTH

Nebenwirkungen (selten)

- Heißer Kopf Schwindel
- Allergische Reaktion Hungergefühl

Testprinzip

ACTH induziert in der Nebenniere eine Stimulation der Zona fasciculata (Ausschüttung von Glukokortikoiden), der Zona glomerulosa (Ausschüttung von Mineralokortikoiden) und eine Stimulation der Zona reticularis (Ausschüttung von Androgenen).

■ Fvtl Übelkeit

Beurteilung

- Verdacht auf Nebennierenrinden-Insuffizienz
 - Anstieg von Kortisol im Serum auf > 200 μg/l* (> 550 nmol/l) oder mindestens um den Faktor 2 schließt eine primäre NNR-Insuffizienz aus.

■ Verdacht auf AGS

- Der Anstieg der Leitsteroide ist altersabhängig. Besonders für Früh- und Neugeborene gelten andere Referenzwerte
- Ein Delta von > 2,5 µg/l* (> 7,6 nmol/l) für Hydroxyprogesteron bzw. ein 17-OHP/DOC-Quotient > 12 nach 60 min kann auf einen heterozygoten adrenalen Enzymdefekt hinweisen.
- Ein Hydroxyprogesteron-Anstieg über 10 μg/l* (30 nmol/l) spricht für einen homozygoten 21-Hydroxylase-defekt. Bei bereits basal hohen Hydroxyprogesteron-Werten ist ein ACTH-Test entbehrlich, hier kann gleich die Mutationsanalyse durchgeführt werden

- Bei einem Anstieg von DHEA um mehr als 18,2 μg/l* (6,2 μmol/l) muss ein 3-β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Defekt (3β-HSD-Defekt) angenommen werden.
- Seltene Defekte der Steroidbiosynthese können nur durch eine gleichzeitige Multisteroidanalyse erkannt werden

Literatur-

- 1. Endokrinologische Funktionsdiagnostik Partsch Holterhus, Mönig, Sippell, 7. Überarbeitete Auflage 2011, Schmidt & Klauning Kiel.
- 2. Praktische Endokrinologie Bruno Allolio (Herausgeber), Heinrich M. Schulte (Herausgeber), Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH: 2. Auflage April 2010.
- 3. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. Marik PE et al American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med. 2008 Jun; 36(6): 1937-49. doi: 10.1097/CCM.0b013e31817603ba.
- 4. Naykky Singh Ospina, et al. | The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism | Dec 9, 2015 ACTH stimulation tests for the diagnosis of adrenal insufficiency: Systematic review and meta-analysis
- 5. Peter M, Sippel WG, Lorenzen F, Willig RP, Westphal E, Grosse-Wilde H (1990) Improved test to identify heterozygotes for congenital adrenal hyperplasia without index case examination. Lancet 335: 1296-1299.

^{*}Umrechnung: $1 \mu g/l = 1 ng/ml = 0.1 \mu g/dl = 0.001 mg/l$ oder Einheitenrechner auf https://www.limbachgruppe.com/laborrechner/ labor-rechner/einheiten-umrechner/

Durchführung ACTH-Test bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen

Patientenvorbereitung

- Der Patient sollte, muss aber nicht zwingend nüchtern sein.
- Keine tageszeitliche Einschränkung, bei menstruierenden Mädchen/Jugendlichen idealerweise 3.-8. Zyklustag, Ovulationshemmer sollten abgesetzt werden.
- Bei gesicherter Schwangerschaft darf kein Test durchgeführt werden.
- Vor dem Test kein Hydrokortison oder andere Glukokortikoid-haltige Medikamente einnehmen. Diese Medikamente sind unbedingt mitzubringen, um sie nach der Untersuchung einnehmen zu können.

Testvorbereitung

Röhrchenbeschriftung: -15 min, 0 min, 30 min, 60 min

Patientennachbehandlung

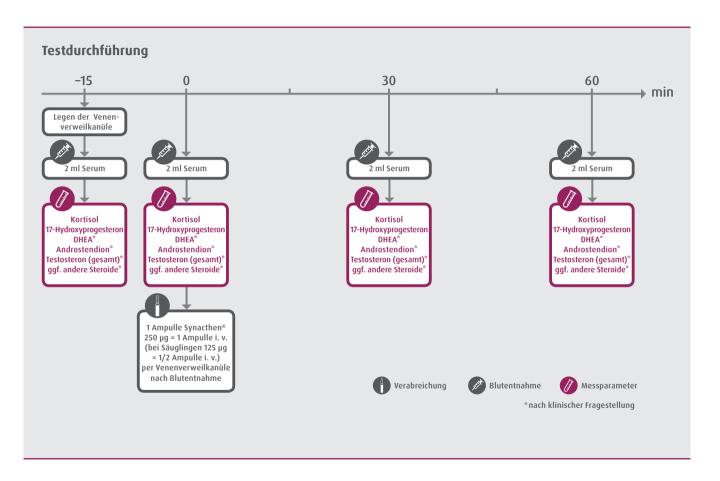
Keine

Präanalytik

Keine Besonderheiten

Probentransport

Postversand möglich



Kochsalzbelastungstest Nebennierenrinde | 76

Kochsalzbelastungstest

Bestätigungstest bei Verdacht auf primären Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)

Indikation

Bei einem ARQ (Aldosteron-Renin-Quotient) > 20 besteht der Verdacht auf das Vorliegen eines primären Hyperaldosteronismus, der durch einen Bestätigungstest weiter abgeklärt werden muss (unter Berücksichtigung der erlaubten antihypertensiven Medikation).

Kontraindikation

- Bekannte Herzinsuffizienz
- Schwerer arterieller Hypertonus
- Z. n. Myokardinfarkt und Apoplex
- Terminale Niereninsuffizienz

Testprinzip

Durch die akute Volumenexpansion werden Renin und Angiotensin II supprimiert und dies führt wiederum zu einer Suppression von Aldosteron.

Beurteilung: Bei einer Aldosteron-Konzentration > 50 ng/l (> 139 pmol/l)nach 2 l NaCl 0,9 % ist der primäre Hyper-

aldosteronismus bestätigt. Da sowohl für Renin- als auch für Aldosteron-Konzentration verschiedene Assays mit variierenden Normwerten bestehen, ist unbedingt auf die spezifischen Angaben zu achten. Für die in Deutschland häufig benutzten Assays Aldosteron-Konzentration (PAC) (CLIA; Liaison, DiaSorin) und Renin-Konzentration (PRC) (CLIA; Liaison, DiaSorin) gilt: Cut-off PAC/PRC > 20 (ng/l)/ (ng/l), Cut-off PAC nach 2 l NaCl 0,9 % > 50 ng/l. Ein Anstieg des Serum-Kortisols zwischen 8:00 und 12:00 Uhr weist auf Stress während der Infusion hin und sollte bei der Auswertung der Aldosteron-Werte berücksichtigt werden (falsch hohe Aldosteron-Werte um 12:00 Uhr möglich).

Literatur:

- M. Weigel, A. Riester, G. Hanslik: Post-saline infusion test aldosterone levels indicate severity and out-come in primary aldosteronism. European Journal of Endocrinology (2015) 172: 443–450.
- 2. K. Nanba, T. Tamanaha, K. Nakao: Confirmatory Testing in Primary Aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab, May 2012, 97(5): 1688–94. doi: 10.1210/jc. 2011–2504.
- S. Diederich: Diagnostik und Therapie bei primärem Hyperaldosteronismus. internist. prax. (2012) 52: 289–303.

Interaktion mit Medikamenten: Folgende Medikamente sollten nach Möglichkeit vor der Testdurchführung mit dem empfohlenen Intervall abgesetzt werden.

Medikamentengruppe	Effekt auf Aldosteron	Effekt auf Renin	Empfohlene Maßnahme		
Erhöhung des Aldosteron-Renin-Quotienten (falsch positive Ergebnisse)					
β-Blocker	↓	↓ ↓	mind. 1 Woche vorher absetzen		
Imidazolinrezeptor-Agonisten (z. B. Clonidin)	↓	↓ ↓	mind. 1 Woche vorher absetzen		
Erniedrigung des Aldosteron-Renin-Quotienten (falsch negative Ergebnisse)					
Thiaziddiuretika	†	↑ ↑	4 Wochen vorher absetzen		
Schleifendiuretika	→ bis ♠	↑ ↑	4 Wochen vorher absetzen		
ACE-Hemmer	\	† †	mind. 1 Woche vorher absetzen		
Angiotensin-Antagonisten (Sartane)	\	↑ ↑	mind. 1 Woche vorher absetzen		
Renin-Inhibitor (Aliskiren)	↓	↑ ↑	mind. 1 Woche vorher absetzen		
Mineralokortikoid-Antagonisten (Spironolacton, Eplerenon, Amilorid etc.)	↑	† †	4 Wochen vorher absetzen		
Kalziumantagonisten (Dihydropyridine)	←→	†	mind. 1 Woche vorher absetzen		
Verapamil	←→	←→	-		
α-Antagonisten (z. B. Doxazosin)	←→	←→	-		
Dihydralazin	←→	←→	-		

Kochsalzbelastungstest Nebennierenrinde | 77

Kochsalzbelastungstest Nebennierenrinde | 78

Durchführung Kochsalzbelastungstest

Patientenvorbereitung

Überwachung des Patienten erforderlich; RR-Anstieg möglich; stressfreie Blutentnahme (vormittags, mindestens 2 Stunden nach dem Aufstehen, aber nach 5–15 Minuten Sitzen); vor der Blutentnahme keine Einschränkung der Kochsalzzufuhr, eine evtl. vorhandene Hypokaliämie korrigieren (sonst falsch normale Werte!). Medikamente absetzen (siehe Tabelle 1). Der Test sollte unter Ruhebedingungen durchgeführt werden. Der Patient sollte aktiv darauf hingewiesen werden, dass er/sie 60 Minuten vor der letzten Blutentnahme nicht mehr aufstehen darf (letzter Toilettengang vorher).

Testvorbereitung

Röhrchenbeschriftung: 0 min und 240 min

Patientennachbehandlung

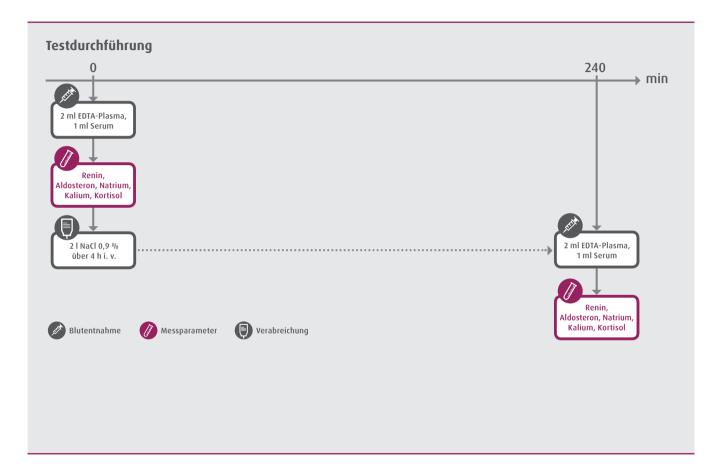
Bei positivem Bestätigungstest weitere Diagnostik durch Bildgebung: MRT oder Dünnschicht-CT der Nebenniere.

Präanalytik

EDTA-Blut (für Renin) möglichst innerhalb von 30 Minuten zentrifugieren, in ein neutrales Probengefäß überführen und einfrieren (–20 °C). Nicht im Kühlschrank lagern (Cave: Kryoaktivierung Renin)! Serum für Aldosteron, Kortisol, Natrium, Kalium.

Probentransport

EDTA-Plasma auf Trockeneis (für Renin), Serum nicht auf Trockeneis transportieren.



Kochsalzbelastungstest Nebennierenrinde | 79

Metopiron-Test (Metyrapon-Test)

Prüfung des Feedback-Mechanismus der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (Kortisol \rightarrow ACTH)

Indikation

- V. a. sekundäre/tertiäre Nebennierenrinden-Insuffizienz (Ein- und Mehrfachdosis-Test)
- Differenzialdiagnose des ACTH-abhängigen Cushing-Syndroms (ausschließlich Mehrfachdosis-Test)

Kontraindikation

■ Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder (Hypoglykämierisiko), manifeste primäre Nebennierenrinden-Insuffizienz, Unverträglichkeit gegen Metopiron oder Inhaltsstoffe

Nebenwirkungen

Gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen) sind bei gleichzeitiger Einnahme einer Mahlzeit selten. Metopiron hat einen schlechten Geschmack [1]. Schwindel, Sedierung, Kopfschmerz [2]. Hypertonie, Hypokaliämie [3]. Cave: Bei manifester primärer Nebennierenrinden-Insuffizienz kann durch Metopiron eine Addison-Krise ausgelöst werden!

Testprinzip

Der Wirkstoff Metyrapon (Handelsname Metopiron) hemmt die adrenale 11-ß-Hydroxylase, den letzten Schritt der Kortisolsynthese, weshalb vermindert Kortisol gebildet wird und es bei Gesunden über den Feedback-Mechanismus zu einem Anstieg des ACTH und konsekutiv von 11-Desoxykortisol und 11-Desoxykortikosteron kommt [4].

Beurteilung

Der Metopiron-Test ist der sensitivste Test für die hypophysäre ACTH-Sekretion [5]. Ein beschleunigter Metopiron-Abbau bei ca. 4% der Gesunden kann allerdings auch zu falsch positiven Testresultaten führen [1].

Bei 35 % von Patienten mit pathologischem Metopiron-Test entwickelten von insgesamt 32 Patienten innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von 2–13 Jahren eine sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz (ACTH-Mangel), während im ACTH-Test und CRH-Test das Kortisol noch normal stimulierbar blieb [4].

Ambulanter Finzeldosis-Test

Die zusätzliche Bestimmung von Kortisol erfolgt aus Gründen der Plausibilität. Der Kortisolspiegel sollte mindestens auf unter 280 nmol/l (10 µg/dl) sinken, damit eine ausreichende Unterdrückung der Kortisolproduktion sichergestellt ist [2].

Ein Anstieg von ACTH auf mindestens 44 pmol/l (200 ng/l) und ein Anstieg von 11-Desoxykortisol auf > 0,2 µmol/l (70 µg/l) beweist eine intakte Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse [5]. Bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz (ACTH-Mangel) tritt keine signifikante Änderung zum Ausgangswert auf [2].

Beim M. Cushing (ACTH-produzierendes Hypophysenadenom, ACTH-abhängiges Cushing-Syndrom) sind ein erheblicher Anstieg des 11-Desoxykortisols auf das > 220-Fache sowie ein unzureichender Kortisolabfall festzustellen. Der Quotient "supprimiertes" Kortisol/basales Kortisol liegt dann bei > 0,6 (Spezifität 100 %, Sensitivität 65 %) [1].

Dies ist ein Anhaltspunkt dafür, dass gleichzeitig ein autonom kortisolproduzierender Nebennierenrinden-Tumor als Differenzialdiagnose ausgeschlossen werden kann.

Beurteilung ambulanter Einzeldosis-Test					
	ACTH	Desoxykortisol			
Zielwerte für intakte ACTH-Reserve	Anstieg auf mindestens 44 pmol/l (200 ng/l)	Anstieg auf über 0,2 µmol/l (70 µg/l)			
Sekundäre Neben- nieren-Insuffizienz (ACTH-Mangel)	Keine Änderung zum Ausgangswert	Keine Änderung zum Ausgangswert			

Der Kortisolwert sollte unter 280 nmol/l (10 µg/dl) liegen, damit sichergestellt ist, dass die Unterdrückung der Kortisolproduktion erfolgt ist.

Literatur-

- 1. Lehnert H, Mönig H: Dynamische Funktionstests in der Endokrinologie und Diabetologie. In: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (Hrsg.): Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Thieme, 4. Auflage, Stuttgart/New York 2014: 642-643.
- 2. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Metopiron 250 mg Weichkapseln, HRA Pharma, Juli 2014.
- 3. Nieman LK, Biller BM, Findling IW et al.: Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100 (8): 2807-2831. doi: 10.1210/jc. 2015-1818.
- 4. Constine LS et al.: Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. N Engl J Med 1993; 328: 87-94.
- 5. Partsch C-J, Holterhus P-M, Mönig H et al.: Endokrinologische Funktionsdiagnostik. 7. überarbeitete Auflage, Schmidt & Klaunig, Kiel 2011.

Durchführung ambulanter Einzeldosis-Test/Metopiron-Test (Metyrapon-Test)

Patientenvorbereitung

Patient bleibt nüchtern zu den ieweiligen Probenentnahmen. Stress-Situationen vermeiden. Medikamente, die zu einer Enzyminduktion mit beschleunigtem Metopiron-Abbau in der Leber führen, z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin etc., sollten vor dem Test abgesetzt werden [1].

Testvorbereituna

Röhrchenbeschriftung: Tag 1 (bitte Angabe der Uhrzeit) und Tag 2 (bitte Angabe der Uhrzeit).

Patientennachbehandlung

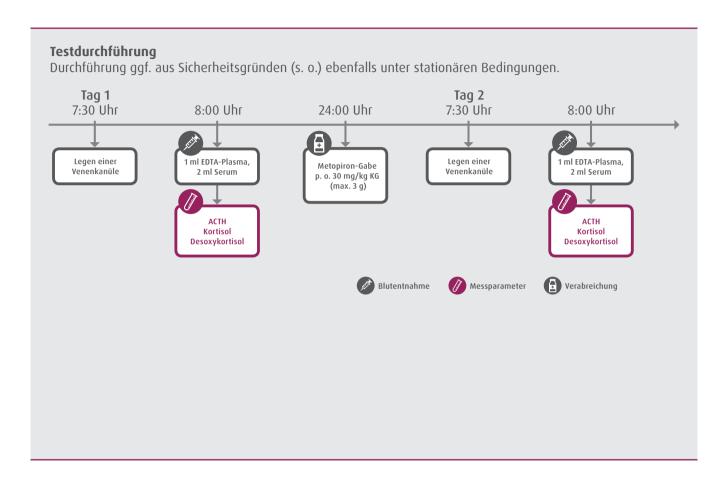
Im Anschluss an den Test prophylaktische Gabe von 50 mg Kortisonacetat und Fortsetzung der bisherigen Medikation, falls zuvor abgesetzt.

Präanalytik

Vollblut in voraekühltes EDTA-Röhrchen (für ACTH) entnehmen, SOFORT zentrifugieren in der Kühlzentrifuge, das EDTA-Plasma bei -20 °C einfrieren. Wegen der starken tageszeitlichen Abhängigkeit bitte die Entnahme-Uhrzeit immer mit angeben.

Probentransport

EDTA-Plasma möglichst tiefgefroren (ca. -20 °C) transportieren.



Metopiron-Test (Metyrapon-Test)

Prüfung des Feedback-Mechanismus der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (Kortisol \rightarrow ACTH)

Indikation

- V. a. sekundäre/tertiäre Nebennierenrinden-Insuffizienz (Ein- und Mehrfachdosis-Test)
- Differenzialdiagnose des ACTH-abhängigen Cushing-Syndroms (ausschließlich Mehrfachdosis-Test)

Kontraindikation

■ Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder (Hypoglykämierisiko), manifeste primäre Nebennierenrinden-Insuffizienz, Unverträglichkeit gegen Metopiron oder Inhaltsstoffe

Nebenwirkungen

Gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen) sind bei gleichzeitiger Einnahme einer Mahlzeit selten. Metopiron hat einen schlechten Geschmack [1]. Schwindel, Sedierung, Kopfschmerz [2]. Hypertonie, Hypokaliämie [3]. Cave: Bei manifester primärer Nebennierenrinden-Insuffizienz kann durch Metopiron eine Addison-Krise ausgelöst werden!

Testprinzip

Der Wirkstoff Metyrapon (Handelsname Metopiron) hemmt die adrenale 11-ß-Hydroxylase, den letzten Schritt der Kortisolsynthese, weshalb vermindert Kortisol gebildet wird und es bei Gesunden über den Feedback-Mechanismus zu einem Anstieg des ACTH und konsekutiv von 11-Desoxykortisol und 11-Desoxykortikosteron kommt [4].

Beurteilung

Der Metopiron-Test ist der sensitivste Test für die hypophysäre ACTH-Sekretion [5]. Ein beschleunigter Metopiron-Abbau bei ca. 4% der Gesunden kann allerdings auch zu falsch positiven Testresultaten führen [1].

Bei 35 % von Patienten mit pathologischem Metopiron-Test entwickelten von insgesamt 32 Patienten innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von 2–13 Jahren eine sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz (ACTH-Mangel), während im ACTH-Test und CRH-Test das Kortisol noch normal stimulierbar blieb [4].

Stationärer Mehrfachdosis-Test

Als normal (intakte ACTH-Reserve) wird ein Anstieg der Urin-17-OH-Kortikosteroide (17-OHCS) und Urin-17-ketogenen Steroide (17-KGS) auf ≥ das 2-Fache des Ausgangswertes angesehen.

Rei einer sekundären Nehennierenrinden-Insuffizienz (ACTH-Mangel) verändern sich 17-OHCS und 17-KGS im Veraleich zum Ausgangswert nicht.

Eine nebennierenrindenbedingte Kortisol-Überproduktion oder eine ektope ACTH-Produktion zeigt bei den 17-OHCSund 17-KGS-Werten nach Metopiron-Einnahme keine Änderung zum Ausgangswert.

Beim M. Cushing (ACTH-produzierendes Hypophysenadenom; ACTH-abhängiges Cushing-Syndrom) ist ein erheblicher Anstieg der 17-OHCS und 17-KGS nach Metopiron-Einnahme als Ausdruck einer ACTH-bedingten Nebennierenrinden-Hyperplasie zu sehen. [2] Dies ist gleichzeitig ein Anhaltspunkt dafür, dass ein autonom kortisolproduzierender Nebennierenrinden-Tumor als Differenzialdiagnose ausgeschlossen werden kann.

Beurteilung stationärer Mehrfachdosis-Test				
	17-0HCS/17-KGS			
Zielwerte für intakte ACTH-Reserve	Anstieg um mindestens 2-Faches des Ausgangswertes			
Sekundäre Nebennieren-Insuffizienz (ACTH-Mangel)	Keine Änderung zum Ausgangswert			

Literatur-

- 1. Lehnert H, Mönig H: Dynamische Funktionstests in der Endokrinologie und Diabetologie. In: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (Hrsg.): Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Thieme, 4. Auflage, Stuttgart/New York 2014: 642-643.
- 2. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Metopiron 250 mg Weichkapseln, HRA Pharma, Juli 2014.
- 3. Nieman LK, Biller BM, Findling JW et al.: Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. I Clin Endocrinol Metab. 2015; 100 (8): 2807–2831. doi: 10.1210/jc. 2015–1818.
- 4. Constine LS et al.: Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. N Engl J Med 1993; 328: 87-94.
- 5. Partsch C-I, Holterhus P-M, Mönig H et al.: Endokrinologische Funktionsdiagnostik, 7. überarbeitete Auflage, Schmidt & Klaunig, Kiel 2011.

Durchführung stationärer Mehrfachdosis-Test/Metopiron-Test (Metyrapon-Test)

Patientenvorbereitung

Patient bleibt nüchtern zu den ieweiligen Probenentnahmen. Stress-Situationen vermeiden. Medikamente, die zu einer Enzyminduktion mit beschleunigtem Metopiron-Abbau in der Leber führen, z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin etc., sollten vor dem Test abgesetzt werden [1]. Normale Trinkmenge einhalten:

Erwachsene 1,5-2 Liter/Tag, Kinder 1-1,5 Liter/Tag.

Testvorbereitung

Bei der 24-Stunden-Urinsammlung bitte unbedingt die Sammelmenge und die Sammelzeit angeben! Urin um 7:00 Uhr in Toilette entleeren, anschließend alle Urinportionen in Sammelgefäß auffangen, die letzte am Folgetag um 7:00 Uhr.

Patientennachbehandlung

Im Anschluss an den Test ggf. prophylaktische Gabe von 50 mg Kortisonacetat und Fortsetzung der bisherigen Medikation, falls zuvor abgesetzt.

Präanalytik

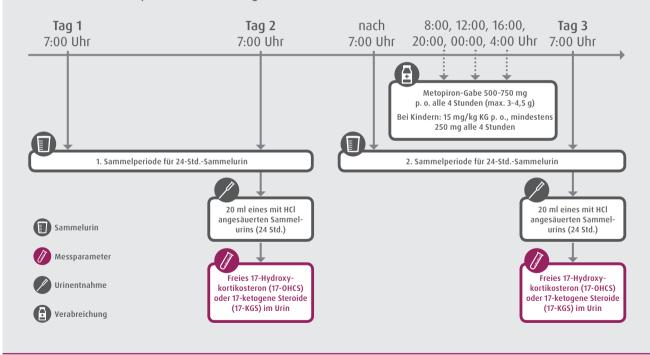
Das Urin-Sammelgefäß sowie Urinröhrchen kühl und vor Licht geschützt aufbewahren. 20 ml eines mit HCl angesäuerten Sammelurins (24 Std.)

Probentransport

Lichtgeschützter Transport der beiden Urinproben.

Testdurchführung

Durchführung aus Sicherheitsgründen (s. o.) nur unter stationären Bedingungen. Beim stationären Test wird der erste Sammelurin nativ vor Gabe von Metopiron durchgeführt und anschließend ein zweiter Sammelurin unter Gabe von Metopiron, um beide vergleichen zu können.



Clonidin-Suppressionstest Nebennierenmark | 88

Clonidin-Suppressionstest

Prüfung der somatotropen Partialfunktion des Hypophysenvorderlappens bei Erwachsenen

Indikation

Bestätigungstest zum Nachweis eines Phäochromozytoms bei auffälligen Befunden im 24-Stunden-Urin auf Katecholamine oder Plasma-Normetanephrine/-Metanephrine [1, 2]

Kontraindikation

■ Bei erhöhtem Hypoglykämierisiko

Nebenwirkungen

- Ein Blutdruckabfall ist in der Regel nach einer Dosis von 0,15 mg Clonidin/m² Körperoberfläche (KOF) zu erwarten, besonders bei mit Clonidin vorbehandelten Patienten oder bestehender ß-Rezeptordysfunktion.
- Müdigkeit, Somnolenz, untröstliches Weinen (Kinder)
- Fahruntüchtigkeit! (Cave: lange Halbwertszeit, Patienteninformation)

- Passagere Übelkeit, metallischer Geschmack, Hitzegefühl, Druckgefühl in der Harnblase, Kopfschmerzen
- Hypoglykämien durch Insulinanstieg in 2–3 %
- Gelegentlich Unverträglichkeitsreaktionen (Erbrechen), Hautausschlag, Parästhesien, Xerostomie

Testprinzip

Clonidin ist ein zentraler α -adrenerger Agonist und führt zu einer Hemmung der neuronalen und adrenalen Noradrenalin-, weniger auch der Adrenalinsekretion. Auch die Insulinsekretion wird stimuliert.

Beurteilung

Die Katecholaminfreisetzung aus einem (autonomen) Phäochromozytom wird nicht gehemmt, das Absinken der Katecholaminspiegel bleibt aus [3]. Physiologischerweise fallen die Plasma-Katecholamine und fraktionierten Metaboliten nach Gabe von Clonidin in

den Normbereich ab – Adrenalin: 0,03–1,31 nmol/l (10–250 ng/l); Noradrenalin 0,47–4,14 nmol/l (80–750 ng/l) bzw. um > 40 % des Basalwertes. Bei Vorliegen eines Phäochromzytoms bleibt das Absinken der Katecholamine aus. Der Test ist nur bei basal erhöhten Katecholaminen verwertbar.

Für Plasma-Normetanephrin gilt bei einem Absinken um < 40 % eine Sensitivität und Spezifität > 95 % [4].

Literatur:

- Partsch CJ, Holterhus PM, Mönig H: Endokrinologische Funktionsdiagnostik. 7., überarbeitete Auflage, Schmidt & Klauning, Kiel 2011.
- Lehnert H, Mönig H, Partsch CJ et al.: Dynamische Funktionstests in der Endokrinologie und Diabetologie. In: Lehnert H (Hrsg.): Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel.
 vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage, Thieme, Stuttgart-New York 2014. S. 674.
- 3. Bravo EL, Tarazi RC, Fouad FM et al.: Clonidine-suppression test: a useful aid in the diagnosis of pheochromocytoma. N Engl J Med 1981 Sep 10; 305 (11): 623-26
- 4. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM et al.: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distiguish true- from false-positive test results. J Clin Endocrinol Metab 2003 Jun; 88 (6); 2656–66.

Clonidin-Suppressionstest Nebennierenmark | 89

Clonidin-Suppressionstest Nebennierenmark | 90

Durchführung Clonidin-Suppressiontest

Patientenvorbereitung

Trizyklische Antidepressiva, Phenoxybenzamin, Doxazosin, MAO-Hemmer können zu falsch hohen Katecholaminwerten führen und sollen ebenso wie Paracetamol, Levodopa (interferieren mit der Analytik) 7 Tage vor dem Test abgesetzt werden.

Testvorbereitung

Legen einer Venenverweilkanüle 30 min vor Testbeginn zur Vermeidung von Stress-Situationen. Röhrchenbeschriftung: 0 min, 180 min

Patientennachbehandlung

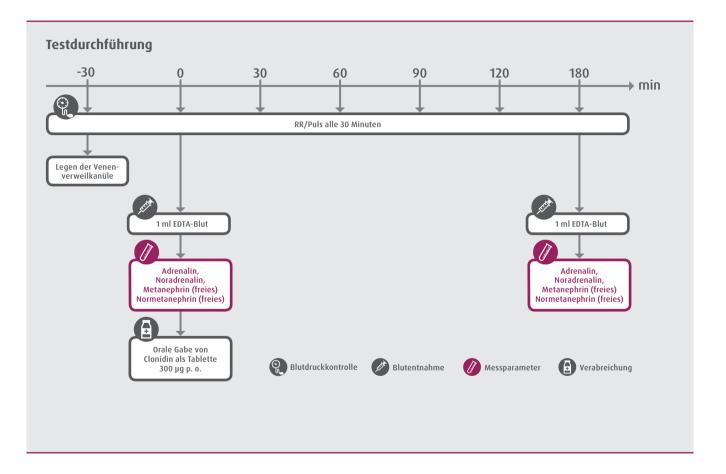
Patient liegt während des gesamten Tests!
Zur Vorbeugung gegen Spät-Hypoglykämien nach der Untersuchung: orale Verabreichung von Kohlenhydraten/Zwischenmahlzeit essen lassen, 30 Minuten Nachbeobachtungszeit.

Präanalytik

EDTA-Blut abnehmen, sofort zentrifugieren, das EDTA-Plasma abnehmen und einfrieren.

Probentransport

Probentransport tiefgekühlt



Clonidin-Suppressionstest Nebennierenmark | 91

Oraler Glukosetoleranztest mit Insulin

Durchführungshinweise bei Kindern und Jugendlichen

Indikation

- Diagnose/Ausschluss einer gestörten Glukosetoleranz, eines Diabetes mellitus, einer Insulinresistenz bei PCO-Syndrom, eines metabolischen Syndroms
- Diagnostik bei Übergewicht oder Adipositas
- Abklärung postprandialer Hypoglykämien
- Differenzialdiagnose des MODY

Kontraindikation

Ein oraler Glukosetoleranztest ist nach einer Magen-Darm-Resektion oder bei gastrointestinalen Erkrankungen mit veränderter Resorption kontraindiziert. Die Testdurchführung bei einem bereits diagnostizierten Diabetes mellitus ist formal kontrainduziert und muss ggf. individuell entschieden werden (z.B. bei Patienten mit nur geringer Hyperglykämie ist eine enge Überwachung des Patienten erforderlich).

Nebenwirkungen

- Evtl. Übelkeit durch den raschen Glukoseanstieg
- Hypoglykämie cave: auch noch späte "postprandiale" Hypoglykämie-Gefahr

Testprinzip

Durch die orale Gabe einer definierten Glukosemenge steigt der Blutzucker und dadurch konsekutiv auch der Insulinspiegel an. Der Test soll eine physiologische Nahrungszufuhr unter Standardbedingungen imitieren und induziert eine vermehrte Freisetzung von Insulin aus den ß-Zellen des Pankreas. Der Insulinwert im Serum steigt innerhalb von 30 Minuten auf das Fünffache der Ausgangskonzentration an und erreicht physiologischerweise nach ca. einer Stunde den Maximalwert.

Störfaktoren sind:

Hyperlipoproteinämie, Leberzirrhose, metabolische Azidose (Urämie), Schilddrüsenüberfunktion, Schwangerschaft,

Kaliummangel, hochgradige Herzinsuffizienz, Hungerzustand, Stresseinwirkungen und lange Bettlägerigkeit.

Folgende Medikamente können interagieren:

Saluretika (vor allem Thiazide), Steroide, hormonelle Kontrazeptiva, Laxanzien, Nikotinsäure, Nitrazepam, Phenothiazine, Phenazetin, Schilddrüsenhormone und nicht steroidale Antirheumatika

Beurteilung

- Physiologischer Blutzuckerverlauf
 - Nüchtern < 100 mg/dl (< 5,6 mmol/l)
 - Nach 2 Stunden < 140 mg/dl (< 7,8 mol/l)
- Abnorme Nüchternglukose
 - IFG (impaired fasting glucose) für den Bereich der Nüchternglukose von 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l) im venösen Plasma
- Gestörte Glukosetoleranz
 - IGT (impaired glucose tolerance) für eine 2-h-Plasmaglukose im oGTT im Bereich 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l) bei Nüchternglukosewerten
 126 mg/dl (< 7,0 mmol/l)
- Diabetes mellitus
 - Nüchtern-Plasmaglukose von ≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l)
 - oGTT-2-h-BZ-Wert im venösen Plasma
 - ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l)

■ Insulinresistenz

- Bereits nüchtern erhöhter Insulinspiegel pathologischer HOMA-Index: HOMA-IR* HOMA-Index 2,0–2,5: Insulinresistenz möglich HOMA-Index > 2,5: Insulinresistenz wahrscheinlich
- Stimulierte Insulinwerte > 100 mIU/l und/oder Anstieg des Insulins um mehr als das 8-10-Fache des Ausgangswertes
- Im Insulin-Sensitivitäts-Index nach Matsuda ein Wert kleiner 6 oder größer 12
- Fehlende ausreichende Normalisierung von Insulin nach 2 Stunden

Literatur:

- 1. Endokrinologische Funktionsdiagnostik Partsch Holterhus, Mönig, Sipell, 7. Überarbeitete Auflage 2011, Schmidt & Klauning Kiel
- Kerner W, Brückel J. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus Diabetologie 2011; 6: S107–S110
- www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de, Aktuelle Fassung der evidenzbasierten Leitlinien
- 4. Stern SE et al.: Identification of Individuals With Insulin Resistance Using Routine Clinical Measurements. Diabetes 2005: 54: 333–339
- The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. Conway G et al; ESE PCOS Special Interest Group. Eur J Endocrinol. 2014 Oct; 171(4): P1–29
- 6. Holterhus PM, Beyer P, Bürger-Büsing J, Danne T, Etspüler J, Heidtmann B, Holl RW, Karges B, Kiess W, Knerr I, Kordonouri O, Lange K, Lepler R, Marg W, Näke A, Neu A, Petersen M, Podeswik A, Stachow R, von Sengbusch S, Wagner V, Ziegler R (2009) Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. S3-Leitlinie der DDG und AGPD 2015, AWMF-Registernummer 057-016
- Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. Diabetes Care. 1999 Sep; 22(9): 1462-70

^{*} Berechnung nach Formel: HOMA-IR = Insulin (mIU/l) x Glukose (mmol/l) / 22,4 oder HOMA-IR = Insulin (mIU/l) x Glukose (mg/dl) / 405

Durchführung oraler Glukosetoleranztest mit Insulin bei Kindern und Jugendlichen

Patientenvorbereitung

- 3 Tage vor oGTT (oraler Glukosetoleranztest)
 - Essen wie gewohnt; keine Diäten durchführen, keinen extremen Sport ausüben.
- Am Vortag (ca. ab 18:00 Uhr)
 - 12–16 Stunden vor dem Test nichts essen, nach dem Abendbrot nur noch Wasser trinken.
- Am Untersuchungstag
 - Der Test sollte am Morgen zwischen 7:00 und 9:00 Uhr durchgeführt werden.
 - Zeitbedarf für den Patienten: 2-4 Stunden.
 - Die Zuckerlösung liegt in der Praxis bereit.*
 - Der Patient kommt nüchtern zum Test. Kein Essen (kein Kaugummi!), kein Trinken!
 - Bei ganz großem Durst bzw. bei großer Hitze in den Sommermonaten ist ein halbes Glas Wasser erlaubt.
 - Der Patient bringt zum Termin unbedingt etwas zu essen (reichhaltiges Frühstück), zu trinken und ggf. seine Medikamente mit.
 - Aus versicherungstechnischen Gründen darf die Praxis während des Tests nicht verlassen werden.
 - Größere körperliche Anstrengung vermeiden.

– Absprache mit dem Patienten, welche Medikamente ggf. schon morgens eingenommen werden sollten.

Testvorbereitung

Röhrchenbeschriftung: 0 min, 60 min, 120 min, 180 min (bei Bedarf)

Patientennachbehandlung

Der Patient soll nach dem Test noch in der Praxis frühstücken. Falls sich eine postprandiale Hypoglykämie entwickelt hat, erfolgt immer eine Blutzuckerkontrolle nach dem Frühstück. Bei einer Hypoglykämie des Patienten muss das Erreichen normoglykämischer Blutzuckerwerte vor dem Verlassen der Praxis dokumentiert werden.

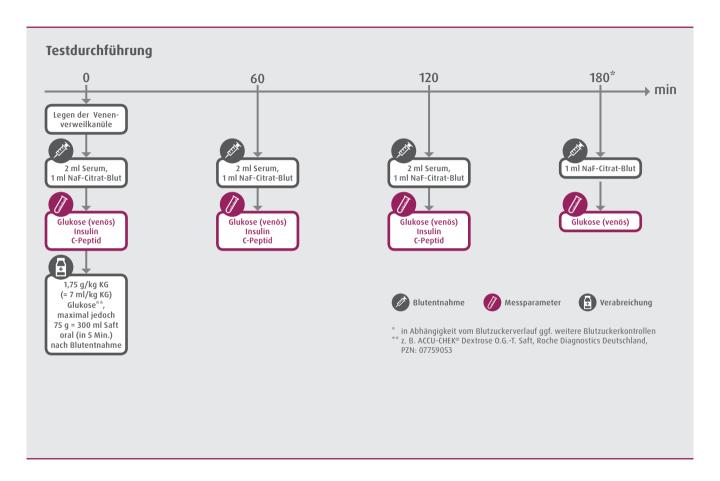
Präanalytik

Zur Vermeidung einer Hämolyse Vollblut innerhalb von 30 Minuten nach Entnahme zentrifugieren und Serum abpipettieren.

Probentransport

Serum tiefgefroren, NaF-Citrat-Blut bei Raumtemperatur transportieren.

^{*} Privatversicherte erhalten eine Rechnung aus der Apotheke (Kosten 6 €) für die Zuckerlösung; Kassenpatienten erhalten die Zuckerlösung aus dem Sprechstundenbedarf.



Oraler Glukosetoleranztest mit Insulin

Durchführungshinweise bei Erwachsenen

Indikation

- Diagnose/Ausschluss einer gestörten Glukosetoleranz, eines Diabetes mellitus, einer Insulinresistenz bei PCO-Syndrom, eines metabolischen Syndroms
- Abklärung unerfüllter Kinderwunsch
- Diagnostik bei Übergewicht oder Adipositas
- Abklärung postprandialer Hypoglykämien
- Differenzialdiagnose des MODY

Kontraindikation

Ein oraler Glukosetoleranztest ist nach einer Magen-Darm-Resektion oder bei gastrointestinalen Erkrankungen mit veränderter Resorption kontraindiziert. Die Testdurchführung bei einem bereits diagnostizierten Diabetes mellitus ist formal kontrainduziert und muss ggf. individuell entschieden werden (z. B. bei Patienten mit nur geringer Hyperglykämie ist eine enge Überwachung des Patienten erforderlich).

Nebenwirkungen

- Evtl. Übelkeit durch den raschen Glukoseanstieg
- Hypoglykämie cave: auch noch späte "postprandiale" Hypoglykämie-Gefahr

Testprinzip

Durch die orale Gabe einer definierten Glukosemenge steigt der Blutzucker und dadurch konsekutiv auch der Insulinspiegel an. Der Test soll eine physiologische Nahrungszufuhr unter Standardbedingungen imitieren und induziert eine vermehrte Freisetzung von Insulin aus den ß-Zellen des Pankreas. Der Insulinwert im Serum steigt innerhalb von 30 Minuten auf das Fünffache der Ausgangskonzentration an und erreicht physiologischerweise nach ca. einer Stunde den Maximalwert.

Störfaktoren sind:

Hyperlipoproteinämie, Leberzirrhose, metabolische Azidose (Urämie), Schilddrüsenüberfunktion, Schwangerschaft,

Kaliummangel, hochgradige Herzinsuffizienz, Hungerzustand, Stresseinwirkungen und lange Bettlägerigkeit.

Folgende Medikamente können interagieren:

Saluretika (vor allem Thiazide), Steroide, hormonelle Kontrazeptiva, Laxanzien, Nikotinsäure, Nitrazepam, Phenothiazine, Phenazetin, Schilddrüsenhormone und nicht steroidale Antirheumatika

Beurteilung

Physiologischer Blutzuckerverlauf

- Nüchtern < 100 mg/dl (< 5,6 mmol/l)
- Nach 2 Stunden < 140 mg/dl (< 7,8 mol/l)

Abnorme Nüchternglukose

– IFG (impaired fasting glucose) für den Bereich der Nüchternglukose von 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l) im venösen Plasma

■ Gestörte Glukosetoleranz

IGT (impaired glucose tolerance) für eine
 2-h-Plasmaglukose im oGTT im Bereich
 140–199 mg/dl (7,8–11,0 mmol/l) bei Nüchternglukosewerten < 126 mg/dl (< 7,0 mmol/l)

■ Diabetes mellitus

- Nüchtern-Plasmaglukose von ≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l)
- oGTT-2-h-BZ-Wert im venösen Plasma
- ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l)

■ Physiologischer Insulinverlauf

– Insulin basal im Referenzbereich, Anstieg des Insulins nach 1 Std. um weniger als das 5-Fache des Ausgangswertes, danach Abfall

■ Insulinresistenz

- Bereits nüchtern erhöhter Insulinspiegel pathologischer HOMA-Index: HOMA-IR* HOMA-Index 2,0–2,5: Insulinresistenz möglich HOMA-Index >2,5: Insulinresistenz wahrscheinlich
- Stimulierte Insulinwerte > 100 mIU/l und/oder Anstieg des Insulins um mehr als das 8-10-Fache des Ausgangswertes
- Fehlende ausreichende Normalisierung von Insulin nach 2 Stunden

Literatur:

- 1. Endokrinologische Funktionsdiagnostik Partsch Holterhus, Mönig, Sipell, 7. Überarbeitete Auflage 2011, Schmidt & Klauning Kiel.
- 2. Kerner W, Brückel J. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus Diabetologie 2011; 6: S107–S110
- www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de, Aktuelle Fassung der evidenzbasierten Leitlinien
- 4. Stern SE et al.: Identification of Individuals With Insulin Resistance Using Routine Clinical Measurements. Diabetes 2005; 54: 333–339
- 5. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. Conway G et al; ESE PCOS Special Interest Group. Eur J Endocrinol. 2014 Oct; 171(4): P1–29.

^{*} Berechnung nach Formel: HOMA-IR = Insulin (mIU/l) x Glukose (mmol/l) / 22,4 oder HOMA-IR = Insulin (mIU/l) x Glukose (mg/dl) / 405

Durchführung oraler Glukosetoleranztest mit Insulin bei Erwachsenen

Patientenvorbereitung

- 3 Tage vor oGTT (oraler Glukosetoleranztest)
 - Essen wie gewohnt; keine Diäten durchführen, keinen extremen Sport ausüben.
- Am Vortag (ca. ab 18:00 Uhr)
 - 12–16 Stunden vor dem Test nichts essen, nach dem Abendbrot nur noch Wasser trinken.
 - Nicht rauchen und keinen Alkohol trinken.
- Am Untersuchungstag
 - Der Test sollte am Morgen zwischen 7:00 und 9:00 Uhr durchgeführt werden.
 - Zeitbedarf für den Patienten: 2-4 Stunden.
 - Die Zuckerlösung liegt in der Praxis bereit.*
 - Der Patient kommt nüchtern zum Test. Kein Essen (kein Kaugummi!), kein Trinken!
 - Bei ganz großem Durst bzw. bei großer Hitze in den Sommermonaten ist ein halbes Glas Wasser erlaubt.
 - Der Patient bringt zum Termin unbedingt etwas zu essen (reichhaltiges Frühstück), zu trinken und ggf. seine Medikamente mit.
 - Aus versicherungstechnischen Gründen darf die Praxis während des Tests nicht verlassen werden.
 - Größere körperliche Anstrengung vermeiden.

- Absprache mit dem Patienten, welche Medikamente ggf. schon morgens eingenommen werden sollten.

Testvorbereitung

Röhrchenbeschriftung: 0 min, 60 min, 120 min

Patientennachbehandlung

Der Patient soll nach dem Test noch in der Praxis früstücken. Falls sich eine postprandiale Hypoglykämie entwickelt hat, erfolgt immer eine Blutzuckerkontrolle nach dem Frühstück. Bei einer Hypoglykämie des Patienten muss das Erreichen normoglykämischer Blutzuckerwerte vor dem Verlassen der Praxis dokumentiert werden.

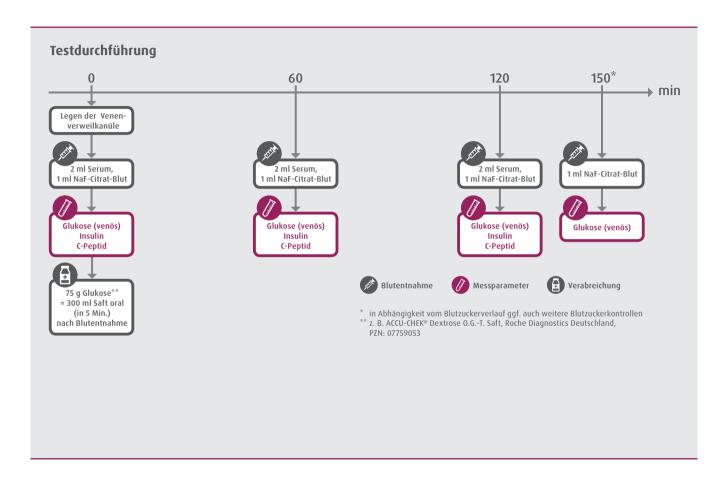
Präanalytik

Zur Vermeidung einer Hämolyse Vollblut innerhalb von 30 Minuten nach Entnahme zentrifugieren und Serum abpipettieren.

Probentransport

Serum tiefgefroren, NaF-Citrat-Blut bei Raumtemperatur transportieren.

^{*} Privatversicherte erhalten eine Rechnung aus der Apotheke (Kosten 6 €) für die Zuckerlösung; Kassenpatienten erhalten die Zuckerlösung aus dem Sprechstundenbedarf.



Oraler Glukosetoleranztest ohne Insulin

Durchführungshinweise bei Erwachsenen

Indikation

■ Diagnose/Ausschluss einer gestörten Glukosetoleranz, eines Diabetes mellitus

Kontraindikation

Ein oraler Glukosetoleranztest ist nach einer Magen-Darm-Resektion oder bei gastrointestinalen Erkrankungen mit veränderter Resorption kontraindiziert. Die Testdurchführung bei einem bereits diagnostizierten Diabetes mellitus ist formal kontrainduziert und muss ggf. individuell entschieden werden (z. B. bei Patienten mit nur geringer Hyperglykämie ist eine enge Überwachung des Patienten erforderlich).

Nebenwirkungen

- Evtl. Übelkeit durch den raschen Glukoseanstieg
- Hypoglykämie cave: auch noch späte "postprandiale" Hypoglykämie-Gefahr

Testprinzip

Durch die orale Gabe einer definierten Glukosemenge steigt der Blutzucker und dadurch konsekutiv auch der Insulinspiegel an. Der Test soll eine physiologische Nahrungszufuhr unter Standardbedingungen imitieren und induziert eine vermehrte Freisetzung von Insulin aus den ß-Zellen des Pankreas. Der Insulinwert im Serum steigt innerhalb von 30 Minuten auf das Fünffache der Ausgangskonzentration an und erreicht physiologischerweise nach ca. einer Stunde den Maximalwert.

Störfaktoren sind:

Hyperlipoproteinämie, Leberzirrhose, metabolische Azidose (Urämie), Schilddrüsenüberfunktion, Schwangerschaft, Kaliummangel, hochgradige Herzinsuffizienz, Hungerzustand, Stresseinwirkungen und lange Bettlägerigkeit.

Folgende Medikamente können interagieren:

Saluretika (vor allem Thiazide), Steroide, hormonelle Kontrazeptiva, Laxanzien, Nikotinsäure, Nitrazepam, Phenothiazine, Phenazetin, Schilddrüsenhormone und nicht steroidale Antirheumatika.

Beurteilung

- Physiologischer Blutzuckerverlauf
 - Nüchtern < 100 mg/dl (< 5,6 mmol/l)
 - Nach 2 Stunden < 140 mg/dl (< 7,8 mol/l)
- Abnorme Nüchternglukose
 - IFG (impaired fasting glucose) für den Bereich der Nüchternglukose von 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l) im venösen Plasma
- Gestörte Glukosetoleranz
 - IGT (impaired glucose tolerance) für eine 2-h-Plasmaglukose im oGTT im Bereich 140–199 mg/dl (7,8–11,0 mmol/l) bei Nüchternglukosewerten < 126 mg/dl (< 7,0 mmol/l)
- Diabetes mellitus
 - Nüchtern-Plasmaglukose von ≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l)
 - oGTT-2-h-BZ-Wert im venösen Plasma ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l)

Literatur-

- 1. Endokrinologische Funktionsdiagnostik Partsch Holterhus, Mönig, Sipell, 7. Überarbeitete Auflage 2011. Schmidt & Klauning Kiel.
- Kerner W, Brückel J. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus Diabetologie 2011; 6: S107–S110
- 3. www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de, Aktuelle Fassung der evidenzbasierten Leitlinien

Durchführung oraler Glukosetoleranztest ohne Insulin bei Erwachsenen

Patientenvorbereitung

- 3 Tage vor oGTT (oraler Glukosetoleranztest)
 - Essen wie gewohnt; keine Diäten durchführen, keinen extremen Sport ausüben.
- Am Vortag (ca. ab 18:00 Uhr)
 - 12–16 Stunden vor dem Test nichts essen, nach dem Abendbrot nur noch Wasser trinken.
 - Nicht rauchen und keinen Alkohol trinken.
- Am Untersuchungstag
 - Der Test sollte am Morgen zwischen 7:00 und
 9:00 Uhr durchgeführt werden.
 - 7eithedarf für den Patienten: 2-4 Stunden.
 - Die Zuckerlösung liegt in der Praxis bereit.*
 - Der Patient kommt nüchtern zum Test. Kein Essen (kein Kaugummi!), kein Trinken!
 - Bei ganz großem Durst bzw. bei großer Hitze in den Sommermonaten ist ein halbes Glas Wasser erlaubt.
 - Der Patient bringt zum Termin unbedingt etwas zu essen (reichhaltiges Frühstück), zu trinken und ggf. seine Medikamente mit.
 - Aus versicherungstechnischen Gründen darf die Praxis während des Tests nicht verlassen werden.
 - Größere körperliche Anstrengung vermeiden.

– Absprache mit dem Patienten, welche Medikamente ggf. schon morgens eingenommen werden sollten.

Testvorbereitung

Röhrchenbeschriftung: 0 min, 60 min, 120 min

Patientennachbehandlung

Der Patient soll nach dem Test noch in der Praxis frühstücken. Falls sich eine postprandiale Hypoglykämie entwickelt hat, erfolgt immer eine Blutzuckerkontrolle nach dem Frühstück. Bei einer Hypoglykämie des Patienten muss das Erreichen normoglykämischer Blutzuckerwerte vor dem Verlassen der Praxis dokumentiert werden.

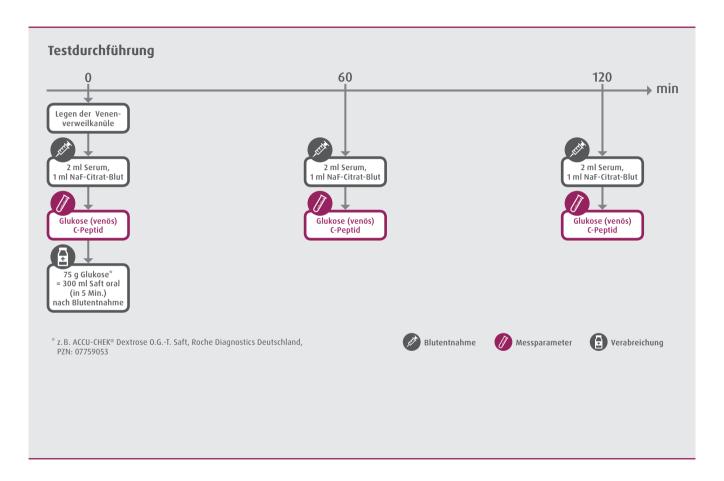
Präanalytik

Zur Vermeidung einer Hämolyse Vollblut innerhalb von 30 Minuten nach Entnahme zentrifugieren und Serum abpipettieren.

Probentransport

Serum tiefgefroren, NaF-Citrat-Blut bei Raumtemperatur transportieren.

^{*} Privatversicherte erhalten eine Rechnung aus der Apotheke (Kosten 6 €) für die Zuckerlösung; Kassenpatienten erhalten die Zuckerlösung aus dem Sprechstundenbedarf.



50-g-oGTT bei Schwangeren

Screening auf Gestationsdiabetes

Klinischer Hintergrund

Das Screening und die Diagnostik des Gestationsdiabetes mellitus (GDM) sind Bestandteil der gesetzlich verbindlichen Mutterschaftsleitlinie. Dabei richtet sich die Diagnostik nach der "Evidenzbasierten Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge" der Fachgesellschaften Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG).

Darin werden die folgenden, für die Diagnostik wichtigen Aspekte beschrieben:

- Bei der Untersuchung ist die sichere präanalytische Glykolysehemmung mittels Natriumfluorid (NaF) in Kombination mit Citratpuffer obligat. Die Verwendung von nicht Citrat-gepufferten Blutentnahmeröhrchen ist mit einem erheblichen Risiko einer falsch negativen GDM-Diagnose behaftet.
- Bei schwangeren Frauen mit erhöhtem Diabetesrisiko sollte vor der 24. Schwangerschaftswoche die Bestimmung der Gelegenheitsglukosekonzentration durchgeführt werden.

- Für das Screening wird zum 50-g-Glukose-Challenge-Test (GCT) geraten, der im Gegensatz zum oGTT nicht nüchtern durchgeführt werden muss.
- Als Goldstandard für die Diagnostik des GDM gilt der 75-g-oral-Glukosetoleranztest (oGTT) (durchgeführt unter standardisierten Bedingungen und unter qualitätsgesicherter Glukosemessung aus venösem Plasma).

Indikation

Challenge-Test (GCT): Vortest zwischen SSW 24+0 und 27+6. Beim stufenweisen Vorgehen wird zunächst ein 50-g-GCT-Screeningtest durchgeführt. Wird der vorgeschriebene Zeitpunkt verpasst, kann dieser Screeningtest auch noch bis SSW 32+0 durchgeführt werden. Mit dieser Untersuchung werden 82 % der GDM-Fälle erkannt.

Kontraindikation

Die Testdurchführung bei einem bereits diagnostizierten Diabetes mellitus ist formal kontraindiziert und muss ggf. individuell entschieden werden (z. B. bei Patientinnen mit nur geringer Hyperglykämie ist eine enge Überwachung der Patientin erforderlich).

Nebenwirkungen

■ Evtl. Übelkeit durch den raschen Glukoseanstieg.

Testprinzip

Durch die orale Gabe einer definierten Glukosemenge steigt der Blutzucker- und dadurch konsekutiv auch der Insulinspiegel an. Der Test wird unabhängig von der Nahrungsaufnahme und der Tageszeit durchgeführt. Ein positiver Screeningtest ist in bis zu 30 % der Fälle zu erwarten. Die Sensitivität beträgt 79 % und die Spezifität 87 % bei einem Grenzwert von 140 mg/dl (7,8 mol/l).

Störfaktoren

Hyperlipoproteinämie, Leberzirrhose, metabolische Azidose (Urämie), Schilddrüsenüberfunktion, Schwangerschaft, Kaliummangel, hochgradige Herzinsuffizienz, Hungerzustand, Stresseinwirkungen und lange Bettlägerigkeit.

Folgende Medikamente können interagieren:

Saluretika (vor allem Thiazide), Steroide, hormonelle Kontrazeptiva, Laxanzien, Nikotinsäure, Nitrazepam, Phenothiazine, Phenazetin, Schilddrüsenhormone und nicht steroidale Antirheumatika.

Beurteilung

Die Bewertung der Ergebnisse erfolgt entsprechend der abgebildeten Tabelle. Dabei sind die Grenzwerte durch die HAPO-Studie und weitere Studien international festgelegt worden. Die Diagnosestellung des manifesten Diabetes mellitus (DM) erfolgt anhand gängiger Grenzwerte.

SSW	Wert nach	(Grenz-)Wert	Aussage
Nach 60 Minu- ten nach Gabe	< 135 g/ml (7,5 mmol/l)	Normalbefund	
	ten nach	135-200 g/ml (7,5 - 11,1 mmol)	GDM / 75-g-oGTT indiziert
	> 200 g/ml (11,1 mmol/l)	GDM / Hinweis auf manif. DM	

Literatur:

- Kleinwechter H, Schäfer-Graf U, Bührer C et al.: Gestationsdiabetes mellitius (GDM). Evidenzbasierte Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Gyn äkologie und Geburtshilfe (DGGG). 2011; AWMF-Register Nr. 057/008: Klasse S3.
- Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR et al.: HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008; 358: 1991–2002.
- Yagmur E, van Helden J, Koch A et al.: Effektive Glykolyse-Inhibierung im Citrat-gepufferten venösen Vollblut und Plasma. J Lab Med 2012; 36: 169–177.

Durchführung 50-g-oGTT bei Schwangeren

Patientenvorbereitung

- Am Untersuchungstag
 - Patientin muss **nicht** nüchtern sein!
 - Zeitbedarf für die Patientin: 1-2 Stunden.
 - Die Zuckerlösung liegt in der Praxis bereit.*
 - Aus versicherungstechnischen Gründen darf die Praxis während des Tests nicht verlassen werden
 - Es sollte keine größere körperliche Anstrengung stattfinden.

Testvorbereitung

Röhrchenbeschriftung: 60 min

Patientennachbehandlung

Keine

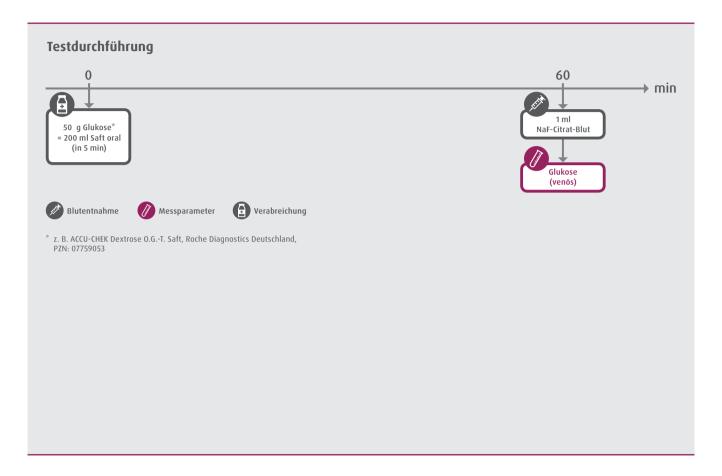
Präanalytik

Die Bestimmung der Plasmaglukosekonzentration erfolgt mittels standardgeeichter und qualitätsgesicherter Glukosemethodik. Aus diesem Grund werden spezielle Abnahmeröhrchen mit NaF und Citratpuffer verwendet. Bitte beachten Sie die herstellerspezifischen Hinweise wie etwa die korrekte Befüllung bis zur Füllstandsmarkierung oder 10-maliges Über-Kopf-Schwenken. Bei Handhabungsfehlern muss die Probe im Labor verworfen werden.

Probentransport

NaF-Citrat-Blut bei Raumtemperatur transportieren.

^{*} Privatversicherte erhalten eine Rechnung aus der Apotheke (Kosten 6 €) für die Zuckerlösung; Kassenpatienten erhalten die Zuckerlösung aus dem Sprechstundenbedarf.



75-g-oGTT bei Schwangeren

Diagnostik des Gestationsdiabetes

Klinischer Hintergrund

Das Screening und die Diagnostik des Gestationsdiabetes mellitus (GDM) sind Bestandteil der gesetzlich verbindlichen Mutterschaftsleitlinie. Dabei richtet sich die Diagnostik nach der "Evidenzbasierten Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge" der beiden Fachgesellschaften DDG und DGGG. Darin werden die folgenden, für die Diagnostik wichtigen Aspekte beschrieben:

- Bei der Untersuchung ist die sichere präanalytische Glykolysehemmung mittels Natriumfluorid (NaF) in Kombination mit Citratpuffer obligat. Die Verwendung von nicht Citrat-gepufferten Blutentnahmeröhrchen ist mit einem erheblichen Risiko einer falsch negativen GDM-Diagnose behaftet.
- Bei schwangeren Frauen mit erhöhtem Diabetesrisiko sollte vor der 24. Schwangerschaftswoche die Bestimmung der Gelegenheitsglukosekonzentration durchgeführt werden.

- Für das Screening wird zum 50-g-Glukose-Challenge-Test (GCT) geraten, der im Gegensatz zum oGTT nicht nüchtern durchgeführt werden muss.
- Als Goldstandard für die Diagnostik des GDM gilt der 75-g-oral-Glukosetoleranztest (oGTT, durchgeführt unter standardisierten Bedingungen und unter qualitätsgesicherter Glukosemessung aus venösem Plasma).

Indikation

Als Screening oder Vortest ist der 50-g-GCT indiziert, wobei bei Patientinnen mit Risikofaktoren wie Glukosurie, übermäßige Gewichtszunahme, Polyhydramnion oder fetale Makrosomie ein 75-g-oGTT angeraten ist, da von einem positiven Screening ausgegangen werden kann.

Kontraindikation

Ein oraler Glukosetoleranztest ist nach einer Magen-Darm-Resektion oder bei gastrointestinalen Erkrankungen mit veränderter Resorption kontraindiziert. Die Testdurchführung bei einem bereits diagnostizierten Diabetes mellitus ist formal kontraindiziert und muss ggf. individuell entschieden werden (z. B. bei Patientinnen mit nur geringer Hyperglykämie ist eine enge Überwachung der Patientin erforderlich).

Nebenwirkungen

- Evtl. Übelkeit durch den raschen Glukoseanstieg
- Hypoglykämie cave: auch noch späte "postprandiale" Hypoglykämie-Gefahr

Testprinzip

Durch die orale Gabe einer definierten Glukosemenge steigt der Blutzucker- und dadurch konsekutiv auch der Insulinspiegel an. Der Test soll eine physiologische Nahrungszufuhr unter Standardbedingungen imitieren und induziert eine vermehrte Freisetzung von Insulin aus den ß-Zellen des Pankreas.

Störfaktoren sind:

Hyperlipoproteinämie, Leberzirrhose, metabolische Azidose (Urämie), Schilddrüsenüberfunktion, Kaliummangel, hochgradige Herzinsuffizienz, Hungerzustand, Stresseinwirkungen und lange Bettlägerigkeit. **Folgende Medikamente können interagieren:** Saluretika (vor allem Thiazide), Steroide, hormonelle Kontrazeptiva, Laxanzien, Nikotinsäure, Nitrazepam, Phenothiazine, Phenazetin, Schilddrüsenhormone und nicht steroidale Antirheumatika.

Beurteilung

Die Bewertung der Ergebnisse erfolgt entsprechend der abgebildeten Tabelle. Dabei sind die Grenzwerte durch die HAPO-Studie und weitere Studien international festgelegt worden. Die Diagnosestellung des manifesten Diabetes mellitus (DM) erfolgt anhand gängiger Grenzwerte.

SSW	Wert nach	(Grenz-)Wert	Aussage
Nach 24. SSW	Nüchtern	≥ 92 mg/dl (5,1 mmol/l)	GDM*
		≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l)	Manifester DM**
	1 h nach Gabe	≥ 180 mg/dl (10,0 mmol/l)	GDM*
	2 h nach Gabe	≥ 153 mg/dl (8,5 mmol/l)	GDM*
		≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)	Manifester DM

^{*} Die Überschreitung eines der Grenzwerte reicht zur Diagnosestellung aus.

Literatur:

- Kleinwechter H, Schäfer-Graf U, Bührer C et al.: Gestationsdiabetes mellitus (GDM). Evidenzbasierte Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). 2011; AWMF-Register Nr. 057/008: Klasse S3.
- Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR et al.: HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008; 358: 1991–2002.
- Yagmur E, van Helden J, Koch A et al.: Effektive Glykolyse-Inhibierung im Citratgepufferten venösen Vollblut und Plasma. J Lab Med 2012; 36: 169–177.

^{**} Die Durchführung des oGTT ist kontraindiziert und der Wert durch eine Zweitmessung (nüchtern) bestätigt oder ausgeschlossen.

Durchführung 75-g-oGTT bei Schwangeren

Patientenvorbereitung

- 3 Tage vor oGTT (oraler Glukosetoleranztest)
 - Essen wie gewohnt; keine Diäten durchführen, keinen extremen Sport ausüben.
- Am Vortag (ca. ab 18:00 Uhr)
 - 12–16 Stunden vor dem Test nichts essen, nach dem Abendbrot nur noch Wasser trinken.
 - Nicht rauchen und keinen Alkohol trinken.
- Am Untersuchungstag
 - Der Test sollte am Morgen zwischen 7:00 und 9:00 Uhr durchgeführt werden.
 - Zeitbedarf für die Patientin: 2-4 Stunden.
 - Die Zuckerlösung liegt in der Praxis bereit*
 - Die Patientin kommt nüchtern zum Test. Kein Essen (kein Kaugummi!), kein Trinken!
 - Bei ganz großem Durst bzw. bei großer Hitze in den Sommermonaten ist ein halbes Glas Wasser erlaubt.
 - Die Patientin bringt zum Termin unbedingt etwas zu essen (reichhaltiges Frühstück), zu trinken und ggf. ihre Medikamente mit.
 - Aus versicherungstechnischen Gründen darf die Praxis während des Tests nicht verlassen werden.
 - Größere körperliche Anstrengung vermeiden.

– Absprache mit der Patientin, welche Medikamente ggf. schon morgens eingenommen werden sollten.

Testvorbereitung

Röhrchenbeschriftung: 0 min, 60 min, 120 min

Patientennachbehandlung

Die Patientin soll nach dem Test in der Praxis frühstücken. Falls sich eine postprandiale Hypoglykämie entwickelt hat, erfolgt immer eine Blutzuckerkontrolle nach dem Frühstück. Bei einer Hypoglykämie der Patientin muss das Erreichen normoglykämischer Blutzuckerwerte vor dem Verlassen der Praxis dokumentiert werden.

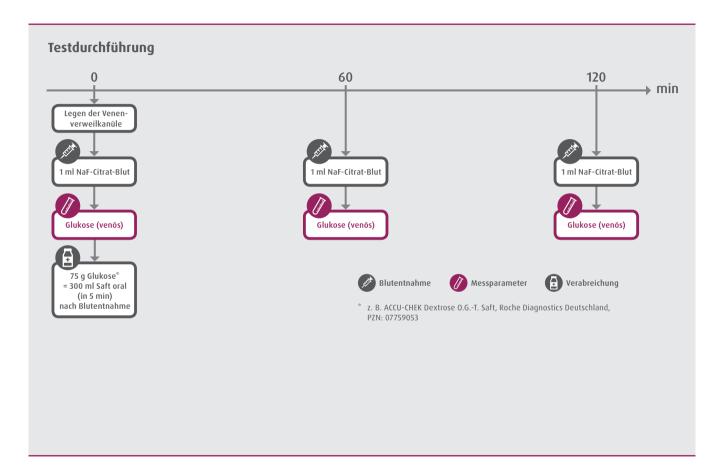
Präanalytik

Die Bestimmung der Plasmaglukosekonzentration erfolgt mittels standardgeeichter und qualitätsgesicherter Glukosemethodik, daher werden spezielle Abnahmeröhrchen mit NaF und Citratpuffer verwendet. Bitte beachten Sie die herstellerspezifischen Hinweise wie etwa die korrekte Befüllung bis zur Füllstandsmarkierung oder 10-maliges Über-Kopf-Schwenken.

Probentransport

NaF-Citrat-Blut bei Raumtemperatur transportieren.

^{*} Privatversicherte erhalten eine Rechnung aus der Apotheke (Kosten 6 €) für die Zuckerlösung; Kassenpatienten erhalten die Zuckerlösung aus dem Sprechstundenbedarf.



GnRH-Test (LH-RH-Test)

Durchführungshinweise bei Erwachsenen

Indikation

- Verdacht auf primären, sekundären oder tertiären Hypogonadismus
- Überprüfung der gonadotropen Achse bei hypothalamischen oder hypophysären Erkrankungen
- Therapiekontrolle unter GnRH-Agonisten

Kontraindikation

■ Relative Kontraindikation Hypophysenmakroadenom (cave: Hypophysenapoplex)

Nebenwirkungen

Keine

Testprinzip

GnRH bindet an die spezifischen Rezeptoren der gonadotropen Hypophysenvorderlappenzelle, dadurch kommt es zur vermehrten Synthese und Sekretion von FSH und LH.

Beurteilung

- Ausschluss gonadotrope Insuffizienz
 - LH-Anstieg > 1,5–2-fach, FSH-Anstieg nicht mehr definiert, geringer Anstieg erwünscht, aber FSH muss sich nicht deutlich stimulieren lassen.
 - Bei bereits basal erhöhten Werten für LH und/oder FSH ist ein GnRH-Test nicht indiziert.

Literatur:

- Partsch, Holterhus, Mönig, Sipell: Endokrinologische Funktionsdiagnostik.
 Überarbeitete Auflage 2011, Schmidt & Klauning Kiel.
- Bruno Allolio (Hg.), Heinrich M. Schulte (Hg.): Praktische Endokrinologie.
 Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2. Auflage April 2010.
- 3. Kandemir N et al.: GnRH stimulation test in precocious puberty: single sample is adequate for diagnosis and dose adjustment. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2011; 3(1): 12-7; doi: 10.4274/jcrpe.v3i1.03. Epub 2011, Feb 23.

Durchführung GnRH-Test (LH-RH-Test)

Patientenvorbereitung

- Durchführung zu jeder Tageszeit möglich, Patient muss nicht nüchtern sein.
- Eine Testosterontherapie muss rechtzeitig vor der Durchführung eines GnRH-Tests abgesetzt werden (topische Testosteron-Gele oder -Pflaster und Depot-Testosteron-Enantat-Präparate mindestens 4 Wochen, Langzeitdepot-Präparate mit Testosteron-Undecanoat [Nebido®] mindestens 3–6 Monate!).
- Der GnRH-Test kann mit anderen Releasing-Hormon-Tests kombiniert werden.

Testvorbereitung

Röhrchenbeschriftung: 0 min, 30 min, 45* min, 60*min

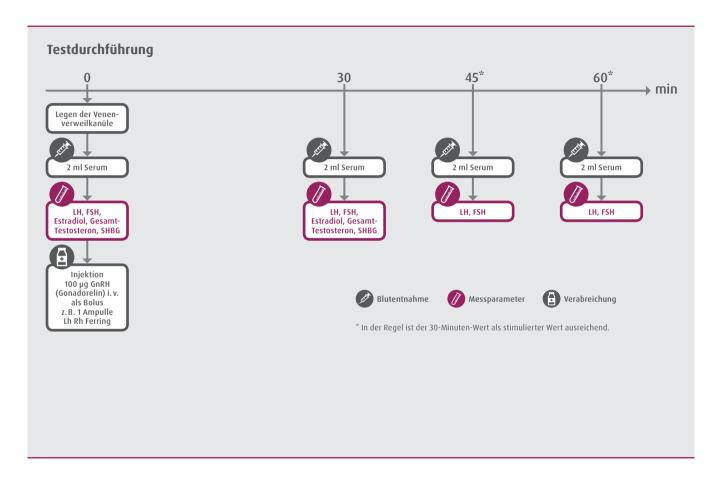
Patientennachbehandlung

Keine

Präanalytik

Keine

Probentransport



GnRH-Test (LH-RH-Test)

Durchführungshinweise bei Mädchen

Indikation

- Verzögerte oder ausbleibende Pubertät
- Differenzierung zwischen hypothalamischer und hypophysärer Amenorrhö bei hypogonadotropem Hypogonadismus
- Differenzierung zwischen prämaturer Thelarche und zentraler Pubertas praecox
- V. a. Pubertas praecox (PP): Differenzialdiagnose zwischen zentraler PP (vera) und peripherer PP (Pseudopubertas praecox)

Kontraindikation

■ Hypophysenmakroadenom (cave: Hypophysenapoplex), Schwangerschaft, Stillzeit

Nebenwirkungen

■ Nebenwirkungen treten praktisch nicht auf. Überempfindlichkeitsreaktionen mit Anaphylaxie sind extrem selten.

Testprinzip

GnRH bindet an die spezifischen Rezeptoren der gonadotropen Hypophysenvorderlappenzellen, dadurch kommt es zur vermehrten Synthese und Sekretion von FSH und LH.

Beurteilung

- Ausschluss hypophysäre Gonadotropin-Insuffizienz
 - LH-Anstieg (Δ) > 20 IU/l, absoluter Wert > 40 IU/l
 - FSH-Anstieg nicht mehr definiert, geringer Anstieg erwünscht, aber FSH muss sich nicht deutlich stimulieren lassen.

Nachweis hypophysäre Gonadotropin-Insuffizienz (GnRH-Test negativ)

- LH-Anstieg (Δ) < 20 IU/I

Test eingeschränkt

– LH-Anstieg (Δ) > 20 IU/I, absoluter LH-Wert < 40 IU/I [1] Bei bereits basal erhöhten Werten für LH und/oder FSH ist ein GnRH-Test nicht indiziert.

■ Differenzierung Pubertas praecox

- Bei Mädchen mit Pseudopubertas praecox findet kein oder nur ein geringer Anstieg von LH statt, während sich bei Pubertas praecox vera ein pubertärer oder sogar ein pathologisch erhöhter LH-Anstieg findet [4].

Die Differenzierung zwischen prämaturer Thelarche und zentraler Pubertas praecox gelingt in den meisten Fällen mit Hilfe des stimulierten LH/ FSH-Quotienten 30 min nach GnRH-Gabe: Dieser liegt bei ≤ 1 bei prämaturer Thelarche und ≥ 1,0 bei zentraler Pubertas praecox vera.

Literatur.

- 1. Partsch C-J, Holterhus P-M, Mönig H et al.: Endokrinologische Funktionsdiagnostik. 7., überarbeitete Auflage 2011, Schmidt & Klauning, Kiel.
- 2. Bruno Allolio (Hg.), Heinrich M. Schulte (Hg.): Praktische Endokrinologie. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2. Auflage, April 2010.
- Kandemir N et al.: GnRH stimulation test in precocious puberty: single sample is adequate for diagnosis and dose adjustment. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2011: 3 (1): 12–7: doi: 10.4274/icrpe.y3i1.03. Epub 2011. Feb 23.
- Partsch C-J, Peter M, Sippell WG, WG (Deutsche Leuprorelin-Studiengruppe 1999): Leuprorelindepot zur Behandlung der progressiven Pubertas praecox vera. Monatsschr Kinderheilkd 147: 638–647.
- Varimo T, Miettinen PJ, Kansakoski J et al.: Congenital hypogonadotropic hypogonadism, functional hypogonadotropism or constitutional delay of growth and puberty? An analysis of a large patient series from a single tertiary center. Hum Reprod 2017: Vol. 32. No. 1: 147-153.

Durchführung GnRH-Test (LH-RH-Test) bei Mädchen

Patientenvorbereitung

- Durchführung zu jeder Tageszeit möglich, Patientin muss nicht nüchtern sein.
- Eine Therapie mit Ethinylestradiol sollte einige Tage zuvor abgesetzt werden.
- Der GnRH-Test kann mit anderen Releasing-Hormon-Tests kombiniert werden.

Testvorbereitung

Röhrchenbeschriftung: 0 min, 30 min, 45* min, 60* min, 90* min

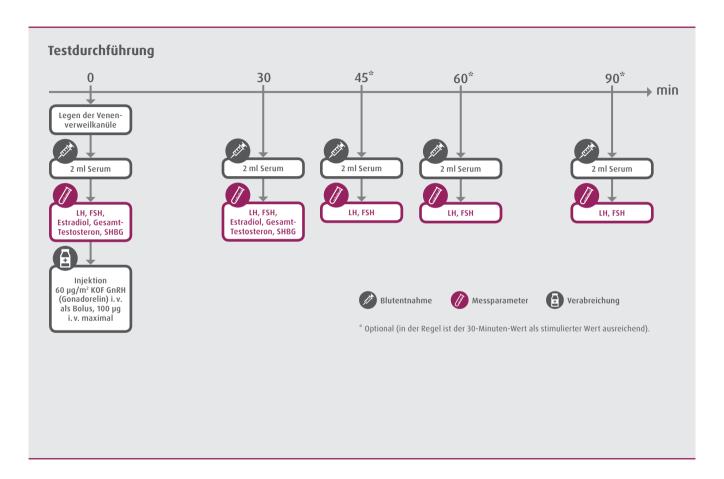
Patientennachbehandlung

Keine

Präanalytik

Keine

Probentransport



GnRH-Test (LH-RH-Test)

Durchführungshinweise bei Jungen

Indikation

- Verdacht auf primären, sekundären oder tertiären Hypogonadismus
- Überprüfung der gonadotropen Achse bei hypothalamischen oder hypophysären Erkrankungen
- V. a. Pubertas praecox (PP): Differenzialdiagnose zwischen zentraler PP (vera) und peripherer PP (Pseudopubertas praecox)
- Therapiekontrolle unter GnRH-Agonisten
- Feststellung des pubertären Reifegrades der Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden-Achse

Kontraindikation

■ Relative Kontraindikation bei Hypophysenmakroadenom (cave: Hypophysenapoplex)

Nebenwirkungen

■ Nebenwirkungen treten praktisch nicht auf. Überempfindlichkeitsreaktionen mit Anaphylaxie sind extrem selten.

Testprinzip

GnRH bindet an die spezifischen Rezeptoren der gonadotropen Hypophysenvorderlappenzelle, dadurch kommt es zur vermehrten Synthese und Sekretion von FSH und LH.

Beurteilung

- Ausschluss gonadotrope Insuffizienz
 - LH-Anstieg > 1,5–2-fach. FSH-Anstieg nicht mehr definiert, geringer Anstieg erwünscht, aber FSH muss sich nicht deutlich stimulieren lassen.
 - Bei bereits basal erhöhten Werten für LH und/oder FSH ist ein GnRH-Test nicht indiziert.
 - Bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz ist der Anstieg von LH und FSH vermindert.
 - Bei Jungen mit Pseudopubertas praecox findet kein oder nur ein geringer Anstieg von LH und FSH statt [4].

Neuere Daten deuten an, dass eine Unterscheidung zwischen konstitutioneller Entwicklungsverzögerung (KEV) und bleibendem kongenitalem hypogonadotropem Hypogonadismus (CHH) durch eine Kombination effektiver klinischer und Surrogat-Marker gelingen kann, die einen Stimulationstest verzichtbar machen. Präpubertäre Jungen mit KEV unterschieden sich durch ein Hodenvolumen > 1,1 ml (Sensitivität 100 %, Spezifität 91 %), einen maximalen LH-Anstieg im LH-RH-Test > 4,3 IU/I (Sensitivität 100 %, Spezifität 75 %) und basales Inhibin B > 61 ng/I (Sensitivität 90 %, Spezifität 83 %) von einem CHH [5].

Literature

- Partsch C-J, Holterhus P-M, Mönig H et al.: Endokrinologische Funktionsdiagnostik. 7., überarbeitete Auflage 2011, Schmidt & Klauning, Kiel.
- Bruno Allolio (Hg.), Heinrich M. Schulte (Hg.): Praktische Endokrinologie. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH. 2. Auflage. April 2010.
- 3. Kandemir N et al.: GnRH stimulation test in precocious puberty: single sample is adequate for diagnosis and dose adjustment. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2011: 3 (1): 12–7: doi: 10.4274/icrpe.v3i1.03. Epub 2011. Feb 23.
- 4. Brito VN et al.: Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. J Clin Endocrinol Metabo 1999; 84: 3539–44.
- Varimo T, Miettineń PJ, Kansakoski J et al.: Congenital hypogonadotropic hypogonadism, functional hypogonadotropism or constitutional delay of growth and puberty? An analysis of a large patient series from a single tertiary center. Hum Reprod 2017: Vol. 32. No. 1: 147-153.

Durchführung GnRH-Test (LH-RH-Test) bei Jungen

Patientenvorbereitung

- Durchführung zu jeder Tageszeit möglich, Patient muss nicht nüchtern sein.
- Eine Testosterontherapie muss rechtzeitig vor der Durchführung eines GnRH-Tests abgesetzt werden (topische Testosteron-Gele oder -Pflaster und Depot-Testosteron-Enantat-Präparate mindestens 4 Wochen, Langzeitdepot-Präparate mit Testosteron-Undecanoat [Nebido®] mindestens 3-6 Monate!).
- Der GnRH-Test kann mit anderen Releasing-Hormon-Tests kombiniert werden.

Testvorbereitung

Röhrchenbeschriftung: 0 min, 30 min, 45* min, 60* min, 90* min

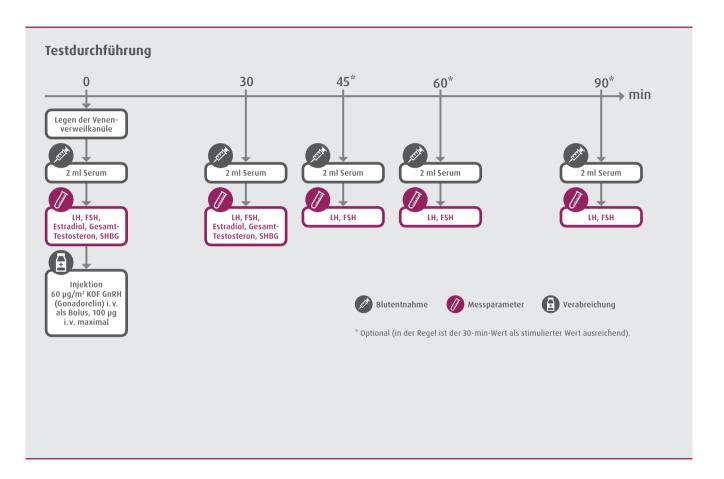
Patientennachbehandlung

Keine

Präanalytik

Keine

Probentransport



hCG-Test

Nachweis von funktionstüchtigem Leydigzell-Gewebe

Indikation

- V. a. Anorchie bei beidseitigem Kryptorchismus (Retentio testis abdominalis)
- Nachweis von endokrinem Hodengewebe bei Störungen der Geschlechtsentwicklung, engl. "Disorders of Sex Development" (DSD), 46,XY DSD:
 - frühere Bezeichnung Intersexualität (z. B. 17β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel)
- Differenzialdiagnose bei schwerer Hypospadie (z. B. 5α-Reduktasemangel)
- Differenzialdiagnose von primärem und sekundärem Hypogonadismus
- Differenzialdiagnose zwischen transitorischer konstitutioneller Entwicklungsverzögerung (KEV) und permanentem kongenitalem hypogonadotropem Hypogonadismus (CHH) [1].

Relative Kontraindikation

- Sexualhormon-abhängige Tumoren, wie z. B. Prostatakarzinom, Mammakarzinom (auch beim Mann)
- Leistenbruch, Operation im Leistenbereich
- Überempfindlichkeit gegen humanes Choriongonadotropin (hCG)
- Tumoren des Hypothalamus/der Hypophyse
- Ovarzysten, die nicht auf einem polyzystischen Ovarialsyndrom beruhen, Ovarial-, Uteruskarzinom, aktive thrombo-embolische Erkrankungen [2].

Nebenwirkungen

- Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Ödementwicklung, häufigere Erektionen, Penisvergrößerung
- Häufig (1–10 %): allergische Reaktionen
- Gelegentlich (0,1–1 %): Hypertonie, Migräne, Urtikaria, Depression, Reizbarkeit, Ruhelosiqkeit
- Selten (0,01–0,1 %): Ausschlag, Fieber, Angioödem, Thromboembolien [2]

Testprinzip

Humanes Choriongonadotropin (hCG) stimuliert mit seiner Luteinisierendes-Hormon-(LH-)ähnlichen Wirkung über die Bindung an den LH-Rezeptor auf der Leydigzelle des Hodens die Testosteronsynthese und -sekretion [3].

Beurteilung

Als normal gilt ein Testosteron-Anstieg auf das mindestens 2-Fache oder auf > 1 µg/l (3,47 nmol/l) bei präpubertären Jungen [4] und > 11,8 µg/l (40,9 nmol/l) bei erwachsenen Männern [5], sowie ein mindestens 1,5-facher Testosteron-Anstieg bei Männern über 60 Jahre. Primärer Hypogonadismus, Anorchie: fehlender Anstieg bei erniedrigten Basalwerten. Sekundärer Hypogonadismus, Pubertas tarda, Kryptorchismus: erhöhter Anstieg. Primäre partielle Hodeninsuffizienz: leichter Anstieg [4].

Der hCG-Test hat einen positiven prädiktiven Wert von 89% und einen negativen prädiktiven Wert von 100% hinsichtlich einer Anorchie [2].

Ein erhöhter stimulierter Testosteron/DHT-Quotient von > 30 weist auf einen 5α -Reduktasemangel hin. Dabei sind alters- und methodenabhängige Normalwerte zu beachten: Säuglinge 5,2 \pm 1,5, präpubertäre Jungen 11 \pm 4,4 [2].

Patienten mit 17ß-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel weisen einen massiv erhöhten stimulierten Androstendion/Testosteron-Quotienten auf [2].

Neuere Daten deuten an, dass eine Unterscheidung zwischen KEV und CHH durch eine Kombination effektiver klinischer und Surrogat-Marker gelingen kann, die einen hCG-Test verzichtbar machen. Präpubertäre Jungen mit KEV unterschieden sich durch ein Hodenvolumen > 1,1 ml (Sensitivität 100 %, Spezifität 91 %), einen maximalen LH-Anstieg im LH-RH-Test > 4,3 IU/l (Sensitivität 100 %, Spezifität 75 %) und basales Inhibin B > 61 ng/l (Sensitivität 90 %, Spezifität 83 %) von einem CHH [6].

hCG-Test Gonaden | 125

Ein Testosteron-Anstieg im hCG-Test um > 2,6 μg/l (> 9 nmol/l) hat einen positiven prädiktiven Wert von 100 % und einen negativen prädiktiven Wert von 72 % für eine KEV. Ein Testosteron-Anstieg um < 0,86 μg/l (< 3 nmol/l) hat einen positiven prädiktiven Wert von 100 % und einen negativen prädiktiven Wert von 82 % für einen CHH [7].

Mit einem abgewandelten HCH-Testprotokoll (hCG-Gabe 1.500 I.E. i. m. an 3 Tagen in 48-stündigen Abständen) war eine Unterscheidung der KEV (stimuliertes Testosteron 9,4–26) von einem CHH (stimuliertes Testosteron 0,7–3,2) ohne Überlappung möglich [8].

Literatur:

- 1. Partsch C-J, Holterhus P-M, Mönig H et al.: Endokrinologische Funktionsdiagnostik. 7. überarbeitete Auflage, Schmidt & Klaunig, Kiel 2011.
- 2. Fachinformationen Choriongonadotropin.
- 3. Lehnert H, Mönig H: Dynamische Funktionstests in der Endokrinologie und Diabetologie. In: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (Hrsg.): Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Thieme, 4. Auflage, Stuttgart/New York 2014: 642–643.
- Nieschlag E. Hodenfunktion. In: Thomas L (Hrsg.): Labor und Diagnose. TH Books, Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 6. Aufl., 1493 ff. (2005).
- Bang AK et al.: Dynamic GnRH and hCG testing: establishment of new diagnostic reference levels. Eur J Endocrinol April 1, 2017; 176: 379–391.
- 6. Varimo T, Miettinen PJ, Känsäkoski J et al.: Congenital hypogonadotropic hypogonadism, functional hypogonadotropism or constitutional delay of growth and puberty? An analysis of a large patient series from a single tertiary center. Hum Reprod 2017; Vol. 32, No. 1: 147–153.
- Degros V et al.: The hCG test is more powerful than the GnRH agonist test to discriminate male isolated hypogonadotropic hypogonadism from constitutional delayed puberty. Eur J Endocrinol 2003; 149: 23–29.
- Kauschansky A et al.: 2002, Use of GnRH agonist and human chorionic gonadotrophin tests for differentiating constitutional delayed puberty from gonadotrophin deficiency in boys. Clin Endocrinol (Oxf). 2002 May; 56(5): 603-7.

Durchführung hCG-Test

Patientenvorbereitung

Patient darf essen, Test kann ambulant durchgeführt werden.

Testvorbereitung

Röhrchenbeschriftung: Tag 0 mit exakter Uhrzeit, Tag 3 mit exakter Uhrzeit.

Testdurchführung

Erste Blutentnahme (BE) morgens zwischen 8:00 und 9:00 Uhr (= Basalwert), anschließend streng intramuskuläre Injektion mit Choriongonadotropin 5.000 I.E. pro m² Körperoberfläche (KOF). Zweite BE 3 Tage später.

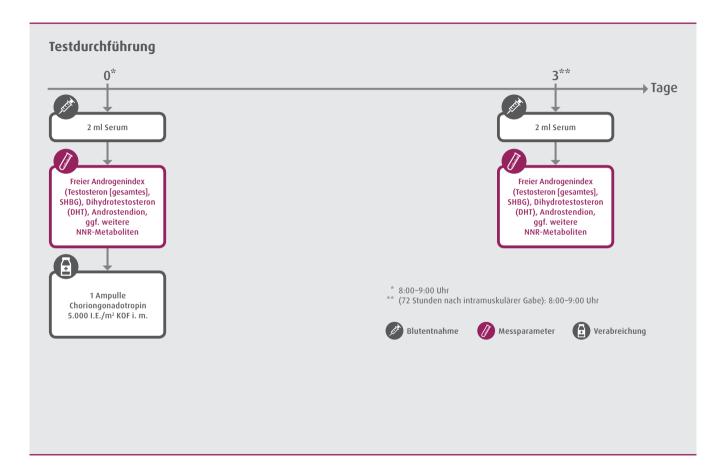
Patientennachbehandlung

Keine

Präanalytik

Keine Besonderheiten

Probentransport



Herausgeber

Limbach Gruppe SE Im Breitspiel 15 | D-69126 Heidelberg

Autoren und fachliche Verantwortung:

Dipl.-Med. Jens W. Jacobeit MD, FECSM

Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie, Andrologie, Sexualmedizin Fellow of the European Committee of Sexual Medicine

Dr. med. Ralph Decker Ph. D., FECSM

Facharzt für Kinder- und Jugendheilkunde, pädiatrische Endokrinologie, Sexualmedizin

Fellow of the European Committee of Sexual Medicine

MVZ Praxis im Chilehaus Innere Medizin, Endokrinologie, Andrologie Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Endokrinologie, Fischertwiete 2 I Portal A

20095 Hamburg | Germany Tel.: +49 40 709755 0

Fax: +49 40 709755 99

endokrinologie@limbachgruppe.com

Kontakt

endokimologie@iimbaengrappe.com

1. Auflage, Oktober 2018

ISBN 978-3-00-060512-3

Tel.: +49 6221 1853-0 | Fax: +49 6221 1853-374

info@limbachgruppe.com | www.limbachgruppe.com





Standorte der Limbach Gruppe