



Hormonzentrum für Kinder und Jugendliche

Hormonzentrum
für Kinder
und Jugendliche

Triagon Dortmund
Alter Mühlenweg 3
44139 Dortmund

Tel.: 0231·95 72-7600
Fax: 0231·95 72-7602

info@kinderhormonzentrum.de
www.kinderhormonzentrum.de

Stand Mai 2012

Ausgewählte Testverfahren in der Kinderendokrinologie

1. Funktionsteste Wachstumshormon

1.1. Arginininfusionstest

Messparameter

Wachstumshormon (GH /Somatotropes Hormon/ STH)

Testprinzip

Anstieg von GH durch Gabe von Arginin.

Physiologie/klinische Bedeutung/Indikation

Der Test wird im Kindes- und Jugendalter in der Differentialdiagnostik des Wachstumshormonmangels eingesetzt. Die Aminosäure Arginin stimuliert die Wachstumshormonsekretion durch adrenerge und serotinerge Mechanismen.

Methodische und patientenbezogenen Angaben

Der Patient muss nüchtern (mindestens 8 Stunden) sein. Arginin wird in einer Dosis von 0,5 g/kg KG als Argininhydrochloridlösung über 30 Minuten infundiert (max. Dosis 30 g). Blutentnahmen erfolgen 15 min vor Arginingabe, unmittelbar vor Gabe, bei Ende der 30-minütigen Infusion sowie 15 min, 30 min, 60 min und 90 min nach Infusionsende/Gabe.

Interpretation

Anstieg des Wachstumshormons auf $\geq 8 \mu\text{g/l}$ schließt einen klassischen Wachstumshormonmangel aus, nicht jedoch einen funktionellen Wachstumshormonmangel, z.B. neurosekretorische Dysfunktion.

Nebenwirkungen/Kontraindikationen

Spätglykämien sind bei dystrophen Kindern möglich, Kontraindikationen sind schwere Leber- und Nierenerkrankungen und/oder eine Azidose.

1.2. Clonidintest

Messparameter

Wachstumshormon (GH /Somatotropes Hormon/ STH)

Testprinzip

Anstieg von GH durch Gabe von Arginin.

Physiologie/klinische Bedeutung/Indikation

Der Test wird im Kindes- und Jugendalter in der Differentialdiagnostik des Wachstumshormonmangels eingesetzt. Die Aminosäure Arginin stimuliert die Wachstumshormonsekretion durch adrenerge und serotinerge Mechanismen.

Methodische und patientenbezogenen Angaben

Der Patient muss nüchtern (mindestens 8 Stunden) sein. Arginin wird in einer Dosis von 0,5 g/kg KG als Argininhydrochloridlösung über 30 Minuten infundiert (max. Dosis 30 g). Blutentnahmen erfolgen 15 min vor Arginingabe, unmittelbar vor Gabe, bei Ende der 30-minütigen Infusion sowie 15 min, 30 min, 60 min und 90 min nach Infusionsende/Gabe.

Interpretation

Anstieg des Wachstumshormons auf $\geq 8 \mu\text{g/l}$ schließt einen klassischen Wachstumshormonmangel aus, nicht jedoch einen funktionellen Wachstumshormonmangel, z.B. neurosekretorische Dysfunktion.

Nebenwirkungen/Kontraindikationen

Spätglykämien sind bei dystrophen Kindern möglich, Kontraindikationen sind schwere Leber- und Nierenerkrankungen und/oder eine Azidose.

1.3. Insulin-Hypoglykämie-Test (IHT): gefährlich, nur stationär durchführen

Messparameter

Wachstumshormon (GH /Somatotropes Hormon/ STH)

Testprinzip

Anstieg von GH durch Gabe von Insulin.

Physiologie/klinische Bedeutung/Indikation

Der Test wird im Kindes- und Jugendalter in der Differentialdiagnostik des Wachstumshormonmangels eingesetzt. Die Injektion von Insulin führt zu einer deutlichen Absenkung des Blutzuckers. Dies bewirkt eine Stressreaktion mit Ausschüttung von Wachstumshormon, ACTH und Cortisol. Somit wird bei diesem Test nicht nur die corticotrope Achse Hypothalamus=CRH→Hypophyse=ACTH→Nebennierenrinde=Cortisol, sondern auch die Wachstumshormonsekretion getestet.

Methodische und patientenbezogenen Angaben

Der Patient muss nüchtern (mindestens 8 Stunden) sein. Der frühmorgendliche Blutzuckerwert soll über 60 mg/dl liegen. Anlage einer Infusion mit NaCl 0,9% (15-20 ml/h). Insulin wird intravenös im Bolus mit 0,1 IE Normalinsulin/kg verabreicht. Bei Risikopatienten, zum Beispiel mit Dystrophie oder Nebenniereninsuffizienz werden nur 0,05 IE/kg gegeben. Hingegen kann bei Patienten mit Adipositas, Cushing, Diabetes oder Hypothyreose eine höhere Dosis notwendig werden. Blutentnahmen erfolgen unmittelbar vor

Nach erfolgter Gabe Blutentnahmen in folgenden Zeitabständen: nach 15 min, 20 min (nur Blutzuckerkontrolle), 25 min (nur Blutzuckerkontrolle), 30 min, 45 min, 60 min, 90 min. Ein genaues Protokoll über Puls, Blutdruck, Bewusstseinslage, Symptome einer Unterzuckerung (Hungergefühle, Blässe, Schwindel, Schwitzen etc) ist zu führen. Der Blutzucker ist immer sofort nach der Blutentnahme zu messen. Auch nach Beendigung des Tests sollte der Patient noch ein paar Stunden überwacht werden.

Achtung: Bei Auftreten einer Unterzuckerungssymptomatik oder gar Bewusstseinsstörung, Krampfanfall, Schock erfolgt sofort eine Blutentnahme (Blutzucker, Kalium Wachstumshormon) und danach wird 10-20% Glukoselösung (1-2 ml/kg/KG) über 3-5 Minuten gegeben. Auf das Kalium ist zu achten. Dies wird mit dem Zucker zusammen in die Zelle aufgenommen. Hierdurch kann es zu einer Hypoglykämie kommen. Im Anschluss an die Glucosegabe sollte eine Dauerinfusion mit 10 mg /kg/min erfolgen. Regelmäßige Blutzuckerkontrollen sind erforderlich. Der Blutzuckerwert ist zwischen 100-140 zu halten. Eine Entlassung kommt erst infrage, wenn der Patient gegessen und sicher gestellt ist, dass er nicht erbricht.

Interpretation

Der Test ist nur zur Verwertung, wenn der Blutzucker-Abfall mindestens 50% des Ausgangswertes, heißt $< 50 \text{ mg/dl}$ beträgt. Ein Anstieg des Wachstumshormons auf $\geq 8 \mu\text{g/l}$ (ng/ml) schließt einen klassischen Wachstumshormonmangel aus, nicht jedoch einen funktionellen Wachstumshormonmangel, z.B. neurosekretorische Dysfunktion.

Nebenwirkungen/Kontraindikationen

Wegen der hohen Nebenwirkungsrate (Symptome der Unterzuckerung) und der Gefährlichkeit des Tests ist die Durchführung sorgsam zu erwägen und besser durch andere Tests zu ersetzen. Für Kinder unter 4 Jahren ist der Test kontraindiziert.

2. Pubertät und Fortpflanzung

2.1. LHRH-Test (LHRH=GnRH)

Messparameter

Gonadotropine (LH, FSH)

Testprinzip

LHRH regt die Hypophyse zur Sekretion von LH und FSH an.

Physiologie/klinische Bedeutung/Indikation

Der LHRH-Agonist stimuliert die hypophysäre LH- und FSH-Sekretion und hat seine Indikation in der Diagnostik der Pubertas präcox oder der Therapieüberwachung bei Behandlung einer vorzeitigen Pubertät mit einem LHRH- Ago/Antagonisten.

Methodische und patientenbezogenen Angaben

Zunächst erfolgt eine Blutentnahme (LH, FSH, Östradiol, Testosteron). Es wird LHRH z.B. Relefact® i.v. als intravenöse Gabe von 60 µg/m² KO H. 1:1 mit NaCl 0,9% 1:1 verdünnt und langsam gespritzt. Nach 30 Minuten erfolgt eine weitere Blutentnahme zur Bestimmung der Parameter LH und FSH.

Interpretation

Zur Interpretation müssen die altersspezifischen Normwerte berücksichtigt werden (siehe Tabelle 1). Als weiteres Kriterium zur Beurteilung des Tests sollte der „stimulierte LH/FSH-Quotient“ (30 min. LH-Wert dividiert durch den 30 min. FSH-Wert) herangezogen werden. Bei einer Pubertas präcox liegt dieser >1. Die LH-unabhängige Pubertas präcox zeichnet sich durch einen ausbleibenden, bzw. einen nur sehr geringen LH-Anstieg aus.

Tabelle 1A: Basale und GnRH-stimulierte LH- und FSH-Spiegel bei Jungen in den verschiedenen Pubertätsstadien (Parsch CJ, Hummelink R, Sippell WG. Reference ranges of lutropin and follitropin in the luliberin test in prepubertal and pubertal children using a monoclonal immunoradiometric assay. J Clin Chem Clin Biochem, 1990; 28: 49-52.)

Pubertätsstadium	LH (IU/l)		FSH (IU/l)	
	0-Wert	30 min.-Wert	0-Wert	30 min.-Wert
1 (2-9 Jahre)	< 0.3 – 2.5	1.3 – 3.8	< 0.5 – 2.2	2.6 – 6.3
1 (> 9 Jahre)	< 0.3 – 1.7	2.2 – 21.2	< 0.5 – 2.5	3.5 – 6.9
2	< 0.3 – 1.7	3.3 – 18.9	< 0.5 – 4.3	3.1 – 5.9
3	0.4 – 5.7	6.3 – 18.4	2.7 – 4.4	4.3 – 7.8
4	1.2 – 3.4	12.2 – 29.4	3.0 – 5.2	4.9 – 9.6
5	0.3 – 4.8	12.2 – 19.9	0.3 – 8.5	4.5 – 10.4

Tabelle 1B: Basale und GnRH-stimulierte LH- und FSH-Spiegel bei Mädchen in den verschiedenen Pubertätsstadien

Pubertätsstadium	LH (IU/l)		FSH (IU/l)	
	0-Wert	30 min.-Wert	0-Wert	30 min.-Wert
1 (2-9 Jahre)	< 0.3 – 0.5	1.6 – 5.3	< 0.5 – 3.2	6.8 – 16.2
1 (> 9 Jahre)	< 0.3 – 2.0	1.6 – 11.3	< 1.3 – 6.6	7.4 – 15.5
2	< 0.3 – 1.2	3.3 – 17.4	< 1.6 – 7.3	5.6 – 16.3
3	0.7 – 4.7	4.4 – 23.1	3.9 – 7.0	8.1 – 14.8
4	1.1 – 3.7	4.4 – 33.2	3.1 – 8.1	7.3 – 15.8
5	1.1 – 7.4	10.4 – 34.4	3.3 – 10.3	7.0 – 18.0

2.2. Buserelintest

Messparameter

LH, FSH, Estradiol, Testosteron

Testprinzip

Stimulation der Gonadotropine, Östradiol (Mädchen) und Testosteron (Jungen) durch Gabe eines Gonadotropin-Releasinghormon (LHRH)-Agonisten.

Physiologie/klinische Bedeutung/Indikation

Der LHRH-Agonist stimuliert die hypophysäre LH-Sekretion maximal und prolongiert. Durch die anhaltende Stimulation kommt es nachfolgend auch zu einer Stimulation der Leydigzellen des Hodens und zu einem Anstieg des Testosterons bei Jungen und des Östradiols bei Mädchen.

Methodische und patientenbezogenen Angaben

Es erfolgt eine venöse Blutentnahme für die basalen Hormonwerte LH, FSH, Östradiol/Testosteron. Danach erfolgt die subkutane Gabe eines LHRH-Agonisten (Buserelin, Profact®) in einer Dosis von 10 µg/kg KG subkutan gespritzt. Nach 4 und 24 Stunden werden erneut LH, FSH und Testosteron/Östradiol bestimmt.

Interpretation

Dieser Test eignet sich zur Unterscheidung eines sekundären (hypophysär) hypogonadotropen Hypogonadismus von dem Vorliegen einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung (KEV). Bei einer KEV kommt es zu einem LH-Anstieg von > 4 U/l und einem Anstieg der Sexualsteroiden in den pubertären Bereich nach 24 Stunden. Eine tertiäre Störung als Ursache für den hypogonadotropen Hypogonadismus kann nicht ausgeschlossen werden.

2.2. HCG-Test

Messparameter

Testosteron, evtl. Androstendion, DHT

Testprinzip

Beta-hCG stimuliert, entsprechend einer LH-analogen Wirkung, an der Leydigzelle des Hodens die Synthese und Sekretion von Testosteron.

Physiologie/klinische Bedeutung/Indikation

Bei fehlenden Hoden wird der Test dazu eingesetzt, um funktionstüchtiges Hodengewebe nachzuweisen. Weiterhin wird der Test bei Verdacht auf das Vorliegen einer Störung in der Geschlechtsentwicklung zur Überprüfung einer Hodenfunktion benutzt. Hier sollten dann als zusätzliche Parameter Androstendion und DHT mitbestimmt werden.

Methodische und patientenbezogenen Angaben

Am Vormittag werden nach einer Blutentnahme (Testosteron) 5000 IE/m² KO intramuskulös gespritzt. Eine Blutentnahme zur Messung des stimulierten Hodengewebes erfolgt nach 72 Stunden.

Interpretation

Ein Anstieg des Testosterons auf 100 ng/dl bei präpubertären Jungen zeigt eine normale Hodenfunktion. Bei fehlendem Anstieg kann eine fehlerhafte Injektion des hCGs ins Fettgewebe statt in den Muskel ursächlich sein. Ein erhöhter Testosteron/DHT-Quotient nach hCG-Gabe weist auf einen 5 α -Reduktase-Mangel hin (Cave altersabhängige Werte). Bei 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel ist der Androstendion/Testosteron-Quotient deutlich erhöht.

Nebenwirkungen/Kontraindikationen

Selten, evtl. vermehrte Erektionen.

3. Nebennierenrinde

3.1. ACTH-Test

Testprinzip

ACTH führt zur unmittelbaren Steigerung der Steroidsynthese der Nebennieren.

Physiologie/klinische Bedeutung/Indikation

V.a. Nebennierenrindeninsuffizienz (NNR-I), Abklärung bei V.a. Adrenogenitales Syndrom, Hirsutismus.

Methodische und patientenbezogene Angaben

Für den Test werden 250 µg Synacthen® (Lagerung im Kühlschrank) 1:1 mit NaCl 0,9 % verdünnt und langsam intravenös gespritzt. Cave, bei Säuglingen wird nur eine ½ Ampulle verwendet. Die Blutentnahmen erfolgen vor Gabe von Synacthen® sowie nach 30 und 60 Minuten (Bestimmung ACTH, Cortisol i.S. und der adrenalen Leitsteroiden für den jeweiligen Enzymdefekt: 17-Hydroxyprogesteron (17-OH-P) für den 21-Hydroxylase-Mangel, 11-Desoxycortisol für den 11-Hydroxylase-Mangel, Pregnenolon/17-Hydroxypregnenolon/DHEA für den 3-Beta-Hydroxysteroiddehydrogenase

Interpretation

Der Anstieg der Leitsteroiden ist altersabhängig. Besonders für Früh- und Neugeborene gelten andere Referenzwerte. Ein Anstieg des 17-OH-Progesteron >12 ng/ml spricht für einen homozygoten 21-Hydroxylase-Mangel, ein Anstieg >3 ng/ml kann für einen heterozygoten sprechen. Ein Anstieg von Cortisol über 200 ng/ml oder mindestens über den Faktor 2 schließt eine primäre NNR-I aus.

Nebenwirkungen/Kontraindikationen

Heißer Kopf, Schwindel, evtl. Übelkeit und Hungergefühl.

4. Pankreas

4.1. Oraler Glukosetoleranz-Test (OGTT)

Messparameter

Glukose (NaF), Insulin

Testprinzip

Oral aufgenommene Glukose stimuliert nach Resorption über den Darm die Insulinfreisetzung. Nebenbemerkung: Vermutlich durch Einfluss der Glukoserezeptoren auf die GHRH-Wirkung und vermehrter Wachstumshormonausschüttung, kommt es nach Glukosegabe zur Suppression der WH-Ausschüttung.

Physiologie/klinische Bedeutung/Indikation

Der Test wird bei Vorliegen einer Störung der Glukose-Homöostase bei stark adipösen Kindern und Jugendlichen eingesetzt. Die Überprüfung des Glukosehaushalts ist weiterhin vor Beginn einer Wachstumshormontherapie bei Kindern mit SGA, Ullrich-Turner-Syndrom und Prader-Willi-Syndrom notwendig. Außerdem kann der Test in der Differentialdiagnose einer Wachstumshormonüberproduktion hilfreich sein.

Methodische und patientenbezogenen Angaben

Vor Durchführung des Tests sollte der Urin mit einem Urin-Stix auf Glukose, Eiweiß und Ketonkörper überprüft werden. Bei unauffälligem Befund wird Blut abgenommen (O-Wert: Glukose, Insulin), danach Trinken der Kohlehydratlösung (7ml /kg KG Dextro OGT Lösung, max. 300 ml). Weitere Blutentnahmen folgen nach 60 und 120 Minuten (Glukose, Insulin).

Interpretation

Es gelten die nach WHO-Kriterien festgelegten Grenzwerte.

	Glukose (Plasma venös) mg/dl		Glukose (Vollblut kapillär) mg/dl	
	nüchtern	2-Stunden-Wert	nüchtern	2-Stunden-Wert
Normale Glukosetoleranz	<100	<140	<90	<140
Gestörte Glukosetoleranz	<126	140-199	<110	140-199
Diabetes mellitus	≥126	≥200	≥110	≥200

Nebenwirkungen/Kontraindikationen

Übelkeit, Erbrechen als Folge der Osmolarität der Lösung

5. Hypophysenvorderlappen

5.1. TRH-Test

Messparameter

Wachstumshormon (GH/ Somatotropes Hormon/ STH)

Testprinzip

TRH führt zur Freisetzung von TSH aus dem Hypophysenvorderlappen, TSH stimuliert die Schilddrüse zur Produktion und Freisetzung von Schilddrüsenhormonen.

Physiologie/klinische Bedeutung/Indikation

Der Test wird im Kindes- und Jugendalter zur Überprüfung der Hypothalamus-Hypophysen- Schilddrüsen-Funktion, sowie zur Differenzierung zwischen tertiärer (Hypothalamus) und sekundärer (Hypophyse) Hypothyreose durchgeführt.

Methodische und patientenbezogenen Angaben

Vor dem Test wird Blut abgenommen (O-Wert: TSH, Prolaktin). Anschließend Injektion von 100 µg/m² KO TRH (Antepan® i.v. 1ml = 200µg) mit NaCl 0,9% 1:1 verdünnt und langsam gespritzt. Es folgen Blutentnahmen der stimulierten Werte nach 30 und 120 Minuten (TSH, Prolaktin).

Interpretation

TSH und Prolaktin steigen etwa zeitgleich auf das 2-5-fache des Ausgangswertes mit einem Maximum nach 30 Minuten an. Nach 120 Minuten deutet ein TSH-Wert oberhalb des Normbereichs auf eine hypothalamische Störung hin.

Nebenwirkungen/Kontraindikationen

Heißhunger, Erbrechen, Gesichtsrötung, Übelkeit, Harndrang, Nasenjucken, einmalige Beschreibung einer Einblutung in ein bestehendes Hypophysenadenom.

5.2. CRH-Test

Messparameter

ACTH, Cortisol

Testprinzip

Anstieg von ACTH und Cortisol nach Gabe von CRH.

Physiologie/klinische Bedeutung/Indikation

Cortiko-Releasinghormon wird in den peptidergen Neuronen des Hypothalamus synthetisiert und besteht aus 41 Aminosäuren. CRH stimuliert selektiv die ACTH-produzierenden Zellen im Hypophysenvorderlappen.

Bedeutung hat der Test in der Differentialdiagnose des Cushing-Syndroms. Und er wird bei Verdacht auf eine Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens unklarer Ätiologie und nach neurochirurgischen Operationen eingesetzt. Darüber hinaus kann der Test zur Überprüfung des hypophysär-adrenalen Systems nach lang andauernder höher dosierter Glucokortikoid-Therapie eingesetzt werden.

Methodische und patientenbezogenen Angaben

Der CRH-Test sollte vorwiegend am späten Nachmittag durchgeführt werden. Vor Einhalten einer Ruheperiode von mindestens 30 Minuten sollte eine Venenverweilkanüle gelegt werden. Der CRH-induzierte Cortisolanstieg ist umso deutlicher, je niedriger der Ausgangswert für das Cortisol im Serum ist (Tagesrhythmik). 1 µg/kg KG (max. 100 mg) werden intravenös als Bolus injiziert. Die weiteren Blutentnahmen erfolgen nach 15, 30, 60 und 90 Minuten.

Interpretation

Der Anstieg von Cortisol soll mindestens 50% des Ausgangswertes betragen; ACTH sollte auf das 2-4-fache des Ausgangswertes ansteigen. Ein fehlender Anstieg von ACTH und Cortisol ist beweisend für einen hypophysären ACTH-Mangel.

Bei einem Morbus Cushing (ACTH-produzierendes Hypophysenadenom) kommt es in den meisten Fällen zu einem deutlichen Anstieg des ACTHs im Plasma (mindestens 35 %) und auch des Cortisols bei normal messbaren oder erhöhten Ausgangswerten.

Dagegen spricht ein hohes basales, aber nicht stimulierbares ACTH und Cortisol für ein ektopes ACTH-Syndrom.

Kommt es nach Gabe von CRH, ausgehend von nicht nachweisbaren ACTH-Konzentrationen, zu keiner Stimulation von ACTH und Cortisol, so liegt ein adrenales Cushing-Syndrom (Tumor, makro- oder mikronoduläre NNR-Hyperplasie) vor.

Nebenwirkungen/Kontraindikationen

Manche Patienten verspüren kurzfristig ein Hitzegefühl im Gesicht und Oberkörper sowie eine Stimulation des Atemantriebs über wenige Minuten.