



Endokrine Funktionstests

Inhaltsverzeichnis

1	Dynamische Funktionstests	4
1.1	Calciumhaushalt	4
1.1.1	Calciumglukonattest (Standardvariante).....	4
1.1.2	Calciumglukonattest (PTH-Suppressionstest)	7
1.2	Hypophysen-Nebennierenrinden-Regelkreis (HPA-Achse)	10
1.2.1	CRH-Test.....	10
1.2.2	ACTH-Test (Synacthen-Test, Standardvariante)	12
1.2.3	ACTH-Test (Synacthen-Test, Low-Dose-Variante)	14
1.2.4	ACTH-Test auf Zwischenprodukte der Steroidbiosynthese	16
1.2.5	Dexamethason-Hemmtest (Standard-Kurztest).....	19
1.2.6	Dexamethason-Hemmtest (Hochdosierter Kurztest).....	21
1.2.7	Dexamethason-Hemmtest (Langtest, Liddle-Test).....	23
1.2.8	Metyrapontest	25
1.2.9	Dexamethason-CRH-Test.....	27
1.3	Schilddrüsen-Homöostase (HPT-Achse)	29
1.3.1	TRH-Test	29
1.3.2	L-Thyroxin-Resorptionstest	31
1.4	Gonadotrope Regelkreise (HPG-Achse)	34
1.4.1	GnRH-Test	34
1.5	Wachstumshormon-IGF-1-System	36
1.5.1	GHRH-Test	36
1.5.2	Oraler Glukosetoleranztest (oGTT) auf Wachstumshormon (HGH-Suppressionstest).....	38
1.6	Nebennierenmark und sympathisches Nervensystem	40
1.6.1	Clonidin-Suppressionstest	40
1.7	Renin-Angiotensin-2-Aldosteron-System (RAAS)	42



Endokrine Funktionstests

1.7.1	Kochsalzbelastungstest	42
1.7.2	Aldosteron-Orthostasetest.....	44
1.8	Hypothalamus und Hypophyse	46
1.8.1	Kombinierter Hypophysenstimulationstest.....	46
1.8.2	Insulin-Hypoglykämietest	48
1.8.3	Durstversuch	50
1.9	Insulin-Glukose-Homöostase	53
1.9.1	Oraler Glukosetoleranztest (oGTT) auf Glukose.....	53
1.9.2	Verlängerter oraler Glukosetoleranztest mit verkürztem Messintervall (fsOGT)	55
1.9.3	Intravenöser Glukosetoleranztest (ivGTT).....	57
1.9.4	Matsuda-DeFronzo-Index.....	58
1.9.5	Hungerversuch (Fastentest)	59
2	Statische Funktionstests	62
2.1	Schilddrüsen-Homöostase (HPT-Achse).....	62
2.1.1	Sekretionsleistung der Schilddrüse (SPINA-GT).....	62
2.1.2	Summenaktivität peripherer Dejodinasen (SPINA-GD)	63
2.1.3	TSH-Index nach Jostel (TSHI, JTI)	64
2.1.4	Thyrotroph Thyroid Hormone Sensitivity Index (TTSI, TT4RI)	66
2.2	Renin-Angiotensin-2-Aldosteron-System (RAAS).....	67
2.2.1	SUSPUP und SUSPPUP	67
2.3	Insulin-Glukose-Homöostase	68
2.3.1	Homeostasis Model Assessment (HOMA).....	68
2.3.2	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI).....	70
2.3.3	Amended Insulin-Glucose Ratio (AIGR)	71
2.3.4	Sekretionsleistung der Betazellen (SPINA-GBeta)	72
2.3.5	Rekonstruierte Insulin-Rezeptorverstärkung (SPINA-GR)	74
2.3.6	Statischer Dispositionsindex (SPINA-DI)	75
3	Anhang	77
3.1	Konstante Parameter für gebräuchliche statische Funktionstests.....	77
3.2	Übersicht über Varianten des oGTT	78
4	Literaturverzeichnis	79



Bearbeitet von: Johannes W. Dietrich	Version; Stand: 2.8.0; Mittwoch, 23. Oktober 2024
Formell geprüft von: Johannes W. Dietrich	Nächste Überprüfung: Gemäß internen Leitlinien
Fachlich geprüft von: Versionen 1.0 bis 1.6: Harald H. Klein, Marianne Ehren, Johannes Finkeldei, Gerda Brandt Ab Version 2.0: Assjana Abood, Bojana Bazika-Gerasch, Michael Nauck, Christina Sieger, Corinna Grasemann	Dokumenten-Nr.:
Freigegeben von: Sektion Diabetologie, Endokrinologie und Stoffwechsel	
© 2020–2024 J. W. Dietrich und Sektion DES / nur zum internen Gebrauch / Druckversionen unterliegen nicht dem Änderungsdienst!	



1 Dynamische Funktionstests

Dynamische Funktionstests untersuchen die Antwort des Regelkreises auf eine definierte Stell- oder Störgröße, damit die funktionelle Reserve der Homöostase abgeschätzt werden kann. Dynamische Funktionstests liefern Informationen über das Übergangsverhalten des Regelkreises, insbesondere über Zeitkonstanten und die kurzfristige Reaktion auf Einflussgrößen.

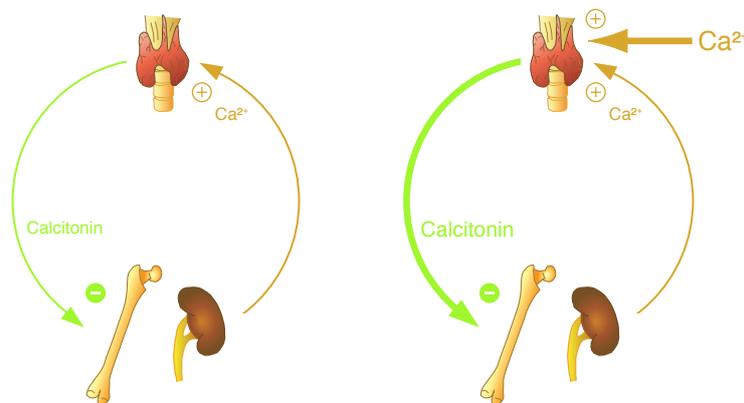
1.1 Calciumhaushalt

1.1.1 Calciumglukonattest (Standardvariante)

Indikation:

Calcitoninkonzentration im Graubereich bei V. a. medulläres Schilddrüsenkarzinom.

Physiologisches Testprinzip:



Ein Anstieg der Calciumkonzentration im Serum stimuliert in der normalen Schilddrüse die Calcitoninsekretion aus parafollikulären C-Zellen, allerdings nur in begrenztem Maße. Die Menge freigesetzten Calcitonins hängt linear von der summativen C-Zellmasse ab. Sie ist erhöht bei C-Zell-Hyperplasie und medullärem Schilddrüsenkarzinom.

Kontraindikationen:

Hyperkalziämie

Testdauer:

Ca. 10 Minuten (Standardvariante)

Ca. 25 Minuten (verlängerte Variante)



Blutentnahmen und Testintervention:

Standardvariante:

1	2
0 Minuten	2 Minuten
Calcium, Calcitonin	Calcium, Calcitonin
Direkt anschließend Calciumgluconat i. v.	

Verlängerte Variante:

1	2	3	4	5
0 Minuten	2 Minuten	5 Minuten	8 Minuten	15 Minuten
Calcium, Calcitonin	Calcium, Calcitonin	Calcium, Calcitonin	Calcium, Calcitonin	Calcium, Calcitonin
Direkt anschließend Calciumgluconat i. v.				

Vorbereitung:

- Pat. sollte nüchtern sein
- Patienten über zu erwartende Nebenwirkungen informieren.
- Venenverweilkanüle legen.

Testdurchführung:

- Serumproben für Calcium- und Calcitonin-Basalspiegel abnehmen.
- 2,5 mg Calcium pro kg KG (z. B. Calciumgluconat 10% nach u. a. Dosierungstabelle) injizieren (Injektionsgeschwindigkeit 10 ml/min).
- Zwei Minuten nach Injektionsende erneut Proben für Calcium und Calcitonin abnehmen.
- Bei unklaren Ergebnissen der Standardvariante des Tests kann eine verlängerte Version mit weiteren Blutentnahmen nach 5, 8 und 15 Minuten (Droste, 2020) Vorteile haben.

Nebenwirkungen:

Angina pectoris, bradykarde Rhythmusstörungen, Wärmegefühl, Geschmacks-Sensationen



Dosierungstabelle:

Körpermasse (kg)	Calcium (mg)	ml der Lösung (Calciumglukonat 10%)
1	2,5	0,3
40	100	11,0
45	112,5	12,4
50	125	13,8
55	137,5	15,2
60	150	16,6
65	162,5	17,9
70	175	19,3
75	187,5	20,7
80	200	22,1
85	212,5	23,5
90	225	24,8
95	237,5	26,2
100	250	27,6
105	262,5	29,0

Interpretation der Calcitoninkonzentration:

Standardvariante:

	w	m
50. Perzentile:	25,1 pg/ml	50,7 pg/ml
68. Perzentile:	50,9 pg/ml	93,2 pg/ml
95. Perzentile:	90,2 pg/ml	131,1 pg/ml

Verlängerte Variante:

Ein Anstieg der Calcitoninkonzentration auf über 300% des Ausgangswertes gilt als pathologisch (Droste, 2020).



1.1.2 Calciumglukonattest (PTH-Suppressionstest)

Indikation:

Differentialdiagnose des Hyperparathyreoidismus.

Physiologisches Testprinzip:

Ein Anstieg der Calciumkonzentration im Serum supprimiert in normalem und hyperplastischem Nebenschilddrüsengewebe die Sekretion von Parathormon. Dies gilt bei sekundärem, tertiärem, quartärem und quintärem Hyperparathyreoidismus, auch im Falle eines primären Hyperparathyreoidismus auf dem Boden einer Sollwertverschiebung (Setpoint-Disease, Rechtsverschiebung der sigmoidalen Kennlinie), nicht jedoch bei autonomer PTH-Sekretion.

Kontraindikationen:

Schwere Hyperkalziämie, Hyperphosphatämie, Bradykardie, Short-QT-Syndrom.

Testdauer:

Ca. 7 Stunden

Blutentnahmen und Testintervention:

1	2	3	4
0 Stunden	2 Stunden	4 Stunden	6 Stunden
Calcium, PTH	Calcium, PTH	Calcium, PTH	Calcium, PTH
Direkt nach 1. Blutentnahme Calciumgluconat über Spritzenpumpe (Perfusor)			

Vorbereitung:

- Pat. sollte nüchtern sein.
- Monitorüberwachung während der gesamten Testdauer notwendig, Durchführung vorzugsweise auf Überwachungs- oder Intensivstation.
- Patienten über Zeitdauer und zu erwartende Nebenwirkungen informieren.
- Venenverweilkanüle legen.



Testdurchführung:

- Serumproben für Calcium- und PTH-Basalspiegel abnehmen (0 Stunden).
- 15 mg Calcium pro kg KG (z. B. Calciumgluconat 10% nach u. a. Dosierungstabelle) über vier Stunden injizieren (Infusionspumpe / Perfusor oder Infusomat).
- Weitere Proben für Calcium und PTH nach 2, 4 und 6 Stunden abnehmen.
- Vorzugsweise sollte das intakte Parathormon bestimmt werden.

Nebenwirkungen:

Angina pectoris, bradykarde Rhythmusstörungen

Dosierungstabelle:

Körpermasse (kg)	Calcium (mg)	ml der Lösung (Calciumgluconat 10%)
1	15	1,8
40	600	66,0
45	675	74,3
50	750	82,5
55	825	90,8
60	900	99,0
65	975	107,3
70	1050	115,5
75	1125	123,8
80	1200	132,0
85	1275	140,3
90	1350	148,5
95	1425	156,8
100	1500	165,0
105	1575	173,3

Interpretation der PTH-Konzentration:

Aus den Ergebnissen der vier Blutentnahmen nach 0, 2, 4 und 6 Stunden wird die PTH-Inhibitionsrate mit

$$PTH-IR = \frac{[iPTH]_{0h} - [iPTH]_{min}}{[iPTH]_{0h}} \cdot 100\%$$

berechnet (Xiang, Wang, Lan, & Zhou, 2020). Eine PTH-IR von mindestens 57% spricht für eine hinreichende Supprimierbarkeit (primärer Hyperparathyreoidismus in Form einer Set-Point-Disease, sekundärer, tertiärer, quartärer oder quintärer Hyperparathyreoidismus), eine niedrigere PTH-IR für eine autonome PTH-Sekretion (primärer Hyperparathyreoidismus des autonomen Typs,



Nebenschilddrüsenkarzinom). Eine medikamentöse Therapie (z. B. mit Cinacalcet) ist erfolgversprechend bei hinreichender PTH-IR.



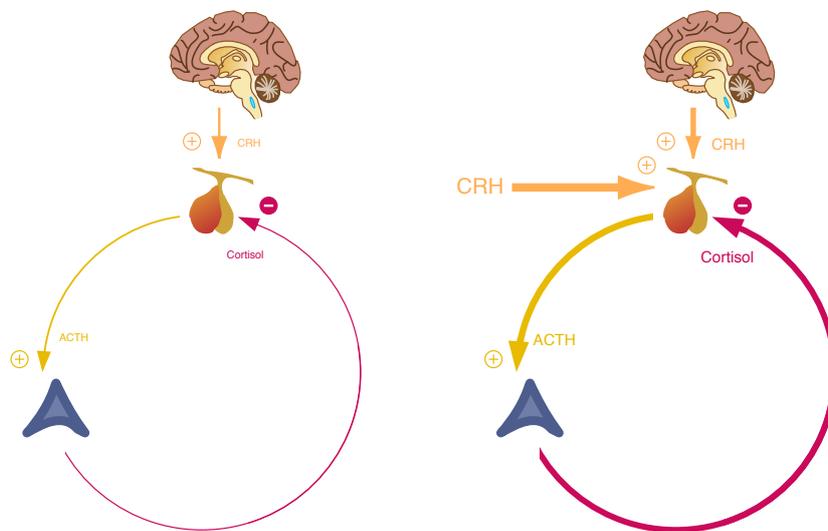
1.2 Hypophysen-Nebennierenrinden-Regelkreis (HPA-Achse)

1.2.1 CRH-Test

Indikation:

V. a. kortikotrope Insuffizienz, Differentialdiagnose zwischen zentraler ACTH-Produktion (z. B. bei M. Cushing) und ektope ACTH-Syndrom bei ACTH-abhängigem Cushing-Syndrom.

Physiologisches Testprinzip:



CRH stimuliert die Sekretion von ACTH aus der Hypophyse und konsekutiv von Cortisol aus der Nebennierenrinde. Responsiv auf CRH sind nur die kortikotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens, während Zellen eines neuroendokrinen Tumors, die CRH paraneoplastisch sezernieren, nicht durch CRH steuerbar sind.

Kontraindikationen:

Allergie gegen Cortirelin oder sonstige Bestandteile des Stimulationspräparats. Nicht empfohlen in der Schwangerschaft oder Stillzeit. Eingeschränkte Beurteilbarkeit bei Glukokortikoidtherapie.

Testdauer:

Ca. zwei Stunden



Blutentnahmen und Testintervention:

1	2	3	4	5	6
-15 Minuten	0 Minuten	15 Minuten	30 Minuten	60 Minuten	90 Minuten
ACTH, Cortisol	ACTH, Cortisol	ACTH, Cortisol	ACTH, Cortisol	ACTH, Cortisol	ACTH, Cortisol
	Direkt nach 2. Blutentnahme Cortirelin i. v.				

Vorbereitung:

- Untersuchung morgens vor 9 Uhr und liegend durchführen.
- Patienten über zeitlichen Aufwand und zu erwartende Nebenwirkungen informieren.
- Venenverweilkanüle legen.

Testdurchführung:

Es werden jeweils 6 Serum- und 6 EDTA-Proben benötigt. Blutentnahmen erfolgen zu regelmäßigen Zeitpunkten (-15, 0, 15, 30, 60 und 90 Minuten nach CRH-Injektion). Zum Zeitpunkt 0 werden 100 µg CRH (Cortirelin), alternativ 1 µg/kg Körpergewicht, als Bolus über ca. 30 Sekunden injiziert.

Nebenwirkungen:

Anaphylaktische Reaktion, Geruchs- und Geschmacksstörungen, vorübergehendes Wärmegefühl, Flush, Blutdruckabfall, Tachykardie, Harndrang, Angina pectoris, Dyspnoe, Schwindel. Selten Hypophysenapoplex.

Interpretation:

V. a. kortikotropen Insuffizienz: Nach Stimulation mit CRH sollten die ACTH-Konzentration um 50% und die Cortisolkonzentration auf mindestens 7,2 µg/dl (72 µg/l, 200 nmol/l) ansteigen. Ein verminderter Anstieg spricht für eine kortikotrope Insuffizienz. Die diagnostische Spezifität der Untersuchung ist allerdings gering.

DD zwischen zentralem Cushing-Syndrom und ektopem ACTH-Syndrom: Bei kortikotropem Hypophysenadenom (Set-Point Disease) sollte ACTH trotz Hypercortisolismus durch CRH stimulierbar sein. Ein Anstieg von unter 35% des Ausgangswerts spricht für eine ektope paraneoplastische Sekretion.

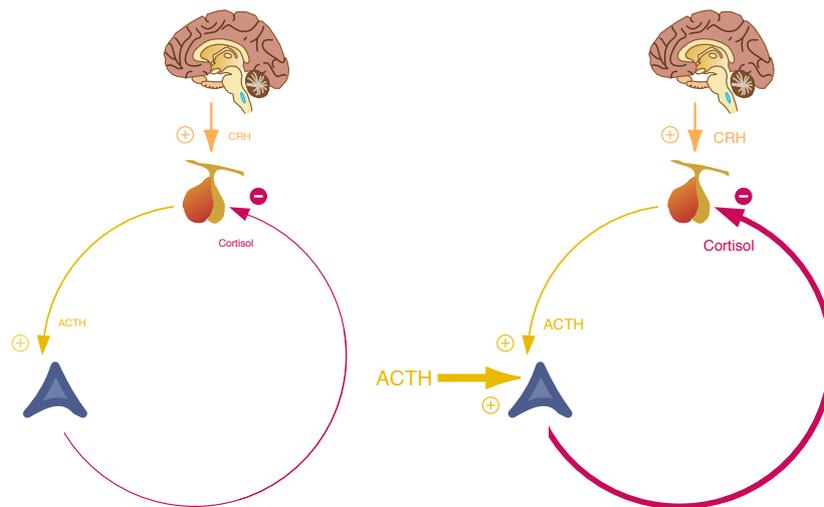


1.2.2 ACTH-Test (Synacthen-Test, Standardvariante)

Indikation:

V. a. Addison-Syndrom (unabhängig von der Ätiologie).

Physiologisches Testprinzip:



ACTH stimuliert die Sekretion von Cortisol (und einigen weiteren Steroidhormonen) aus der Zona fasciculata der Nebennierenrinde. Durch die hochdosierte Gabe eines ACTH-Bolus kann die kortikale Sekretionsreserve ermittelt werden.

Kontraindikationen:

Allergie gegen Tetracosactid oder sonstige Bestandteile des Stimulationspräparats, Schwangerschaft und Stillzeit. Eingeschränkte Beurteilbarkeit bei Glukokortikoidtherapie.

Testdauer:

Ca. eine Stunde

Blutentnahmen und Testintervention:

1	2
0 Stunden	1 Stunde
ACTH, Cortisol	Cortisol
Direkt anschließend Synacthen i. v.	



Vorbereitung:

- Untersuchung morgens vor 9 Uhr.
- Pat. sollte seit dem Vorabend nüchtern sein und während der Untersuchung liegen oder ruhig sitzen.
- Patienten über zeitlichen Aufwand und zu erwartende Nebenwirkungen informieren.
- Venenverweilkanüle legen.

Testdurchführung:

Es werden 2 Serumproben benötigt. Blutentnahmen erfolgen unmittelbar vor und eine Stunde nach Injektion mit 250 µg ACTH (z. B. Synacthen®). Die Dosis liegt bei 125 µg für Säuglinge bis zu einem Lebensalter von 12 Monaten. Optional: Zusätzliche Probe für basale ACTH-Konzentration.

Nebenwirkungen:

Hungergefühl, anaphylaktische Reaktion, Beeinträchtigungen der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen.

Interpretation:

Nach Stimulation mit ACTH sollte die Cortisolkonzentration auf mindestens 18 µg/dl (180 µg/l, 500 nmol/l) oder um 7 µg/dl (70 µg/l, 200 nmol/l) ansteigen. Ein verminderter Anstieg spricht für eine primäre Nebennierenrindeninsuffizienz. Aufgrund rascher Atrophie der Nebennieren durch dynamische Kompensation ist die Antwort auch bei kortikotroper Insuffizienz vermindert.



1.2.3 ACTH-Test (Synacthen-Test, Low-Dose-Variante)

Indikation:

V. a. Addison-Syndrom (insbesondere zentrale und leichte Varianten).

Physiologisches Testprinzip:

ACTH stimuliert die Sekretion von Cortisol aus der Zona fasciculata der Nebennierenrinde. Durch die niedrigdosierte Gabe eines ACTH-Bolus können leichte und zentrale Störung des HPA-Regelkreises, auch nach längerer Steroidtherapie, mit einer höheren Sensitivität als beim Standard-ACTH-Test (s. o.) diagnostiziert werden (Dickstein, et al., 1991) (Abdu, Elhadd, Neary, & Clayton, 1999).

Kontraindikationen:

Allergie gegen Tetracosactid oder sonstige Bestandteile des Stimulationspräparats, Schwangerschaft und Stillzeit. Stark eingeschränkte Beurteilbarkeit bei Glukokortikoidtherapie.

Testdauer:

Ca. 45 Minuten

Blutentnahmen und Testintervention:

1	2	3
0 Minuten	20 Minuten	30 Minuten
ACTH, Cortisol	Cortisol	Cortisol
Direkt anschließend Synacthen i. v.		

Vorbereitung:

- Untersuchung morgens vor 9 Uhr.
- Pat. sollte seit dem Vorabend nüchtern sein und während der Untersuchung liegen oder ruhig sitzen.
- Patienten über zeitlichen Aufwand und zu erwartende Nebenwirkungen informieren.
- Venenverweilkanüle legen.

Testdurchführung:

Es werden 3 Serumproben benötigt. Blutentnahmen erfolgen unmittelbar vor sowie 20 und 30 Minuten nach intravenöser Injektion mit 1 µg ACTH (z. B. Synacthen®). Optional: Zusätzliche Probe für basale ACTH-Konzentration.

Die niedrige 1-µg-Synacthen-Dosis kann z. B. durch Verdünnung aus der 250-µg-Standardampulle mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt werden.



Nebenwirkungen:

Hungergefühl, anaphylaktische Reaktion, Beeinträchtigungen der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen.

Interpretation:

Nach Stimulation mit ACTH sollte die Spitzen-Cortisolkonzentration zu einem beliebigen Zeitpunkt auf mindestens 22 µg/dl (217 µg/l, 600 nmol/l) ansteigen. Ein verminderter Anstieg spricht für eine sekundäre oder leichte primäre Nebennierenrindeninsuffizienz. Aufgrund rascher Atrophie der Nebennieren durch dynamische Kompensation ist die Antwort auch bei kortikotroper Insuffizienz vermindert.

Anmerkung:

Die 1 µg-Lösung kann aus der Standardlösung zu 250 µg durch Verdünnung hergestellt werden. 0,2 ml der normalen 250 µg/ml Ampulle werden mit 10 ml NaCl (0,9%) verdünnt, so dass man eine Konzentration von 5 µg/ml erhält. Davon werden dann nochmal 0,2 ml in 1 ml NaCl verdünnt, so dass man eine endgültige Testlösung mit 1 µg / ml bekommt. Die Zwischenlösung kann auch verwendet werden, um mehrere Testlösungen (z. B. für simultane Tests am selben Tage) herzustellen.

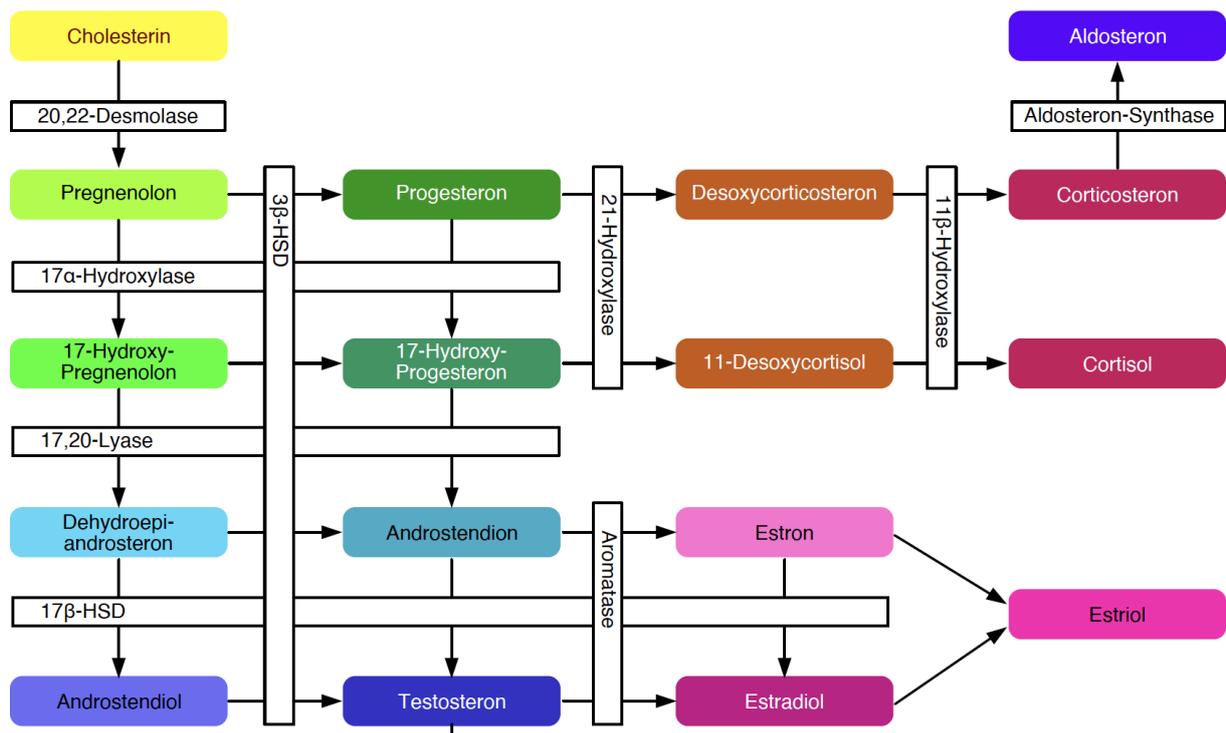


1.2.4 ACTH-Test auf Zwischenprodukte der Steroidbiosynthese

Indikation:

V. a. adrenogenitales Syndrom.

Physiologisches Testprinzip:



Nach Stimulation mit ACTH kommt es nicht nur zum Anstieg der Cortisolkonzentration, sondern auch der Spiegel der Vorstufen und Zwischenprodukte in der Steroidbiosynthese. Deren Anstieg ist überproportional, wenn die Summenaktivität des nachgeschalteten „Downstream“-Enzyms vermindert ist.

Kontraindikationen:

Allergie gegen Tetracosactid oder sonstige Bestandteile des Stimulationspräparats, Schwangerschaft und Stillzeit. Eingeschränkte Beurteilbarkeit bei Glukokortikoidtherapie.

Testdauer:

Ca. eine Stunde



Blutentnahmen und Testintervention:

1	2
0 Minuten	60 Minuten
gewünschte Zwischenprodukte*, optional ACTH und Cortisol	gewünschte Zwischenprodukte*, optional Cortisol
Direkt anschließend Synacthen i. v.	

*Progesteron, 17-Hydroxypregnenolon (17-OH-Preg), 17-Hydroxyprogesteron (17-OH-P), DHEA, DHEA-S, Androstendion ($\Delta 4$) und/oder 11-Desoxycortisol (11DF, Substanz S).

Vorbereitung:

- Untersuchung morgens vor 9 Uhr.
- Pat. sollte seit dem Vorabend nüchtern sein und während der Untersuchung liegen oder ruhig sitzen.
- Patienten über zeitlichen Aufwand und zu erwartende Nebenwirkungen informieren.
- Venenverweilkanüle legen.

Testdurchführung:

Es werden 2 Serumproben benötigt. Blutentnahmen erfolgen unmittelbar vor und eine Stunde nach Injektion mit 250 μg ACTH (z. B. Synacthen[®]). Optional: Zusätzliche Probe für basale ACTH-Konzentration.

Nebenwirkungen:

Hungergefühl, anaphylaktische Reaktion, Beeinträchtigungen der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen.

Interpretation:

Referenzbereiche für gesunde Frauen (Ueland, et al., 2022; Siegel, Finegold, Lanes, & Lee, 1990):

Steroid	Basalwert	60 Minuten
Progesteron (P)	0,23–3,50 nmol/l ¹ 0,07–1,10 ng/ml	0,77–5,72 nmol/l 0,24–1,80 ng/ml
17-Hydroxypregnenolon (17-OH-Preg)	3,2–19,0 nmol/l 1,06–6,31 $\mu\text{g/l}$ 106–631 ng/dl	5,6–41,0 nmol/l 1,86–13,61 $\mu\text{g/l}$ 186–1361 ng/dl
17- Hydroxyprogesteron (17-OH-P)	0,28–5,7 nmol/l 0,09–1,88 $\mu\text{g/l}$	1,01–10,54 nmol/l 0,33–3,48 $\mu\text{g/l}$
DHEA	3,5–75,0 nmol/l 1,0–21,6 $\mu\text{g/l}$	8,6–115,0 nmol/l 2,5–33,1 $\mu\text{g/l}$
Androstendion ($\Delta 4$)	1,2–8,5 nmol/l 0,34–2,43 $\mu\text{g/l}$	1,6–11,0 nmol/l 0,46–3,15 $\mu\text{g/l}$
11-Desoxycortisol (11-DOC)	0,26–1,7 nmol/l 0,1–0,6 $\mu\text{g/l}$	0,78–5,1 nmol/l 0,3–1,8 $\mu\text{g/l}$

¹ Zyklusabhängig



Referenzbereiche für gesunde Männer (Ueland, et al., 2022):

Steroid	Basalwert	60 Minuten
Progesteron (P)	≤ 0,64 nmol/l ≤ 0,2 ng/ml	nicht definiert
17-Hydroxypregnenolon (17-OH-Preg)	3,2–19,0 nmol/l 1,06–6,31 µg/l 106–631 ng/dl	5,6–41,0 nmol/l 1,86–13,61 µg/l 186–1361 ng/dl
17- Hydroxyprogesteron (17-OH-P)	0,78–3,4 nmol/l 0,26–1,12 µg/l	2,84–6,29 nmol/l 0,94–2,08 µg/l
DHEA	3,5–75,0 nmol/l 1,0–21,6 µg/l	8,6–115,0 nmol/l 2,5–33,1 µg/l
Androstendion (Δ4)	1,2–4,9 nmol/l 9,34–1,40 µg/l	1,3–7,3 nmol/l 0,37–2,09 µg/l
11-Desoxycortisol (11-DOC)	0,26–1,7 nmol/l 0,1–0,6 µg/l	0,78–5,1 nmol/l 0.3–1,8 µg/l

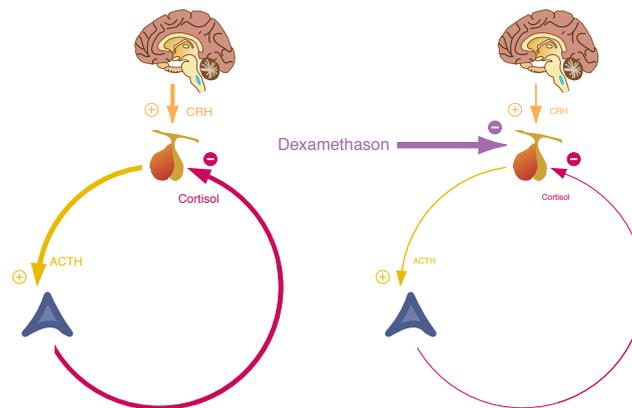


1.2.5 Dexamethason-Hemmtest (Standard-Kurztest)

Indikation:

V. a. Cushing-Syndrom

Physiologisches Testprinzip:



Das glukokortikoid wirksame Dexamethason imitiert die negative Rückkoppelung durch Cortisol und supprimiert auf diese Weise die ACTH-Sekretion, ohne selbst einer Kreuzreaktion mit den üblichen Assays für Cortisol zu unterliegen.

Kontraindikationen:

Laufende Glukokortikoidtherapie. Relativ: Entgleister Diabetes mellitus

Testdauer:

Ca. 10 Stunden

Blutentnahmen und Testintervention:

	1
Vortag	Testtag
	ACTH, Cortisol
Spätabends Dexamethason-Einnahme	

Vorbereitung:

Standardverfahren (gemäß der internationalen Literatur, z. B. für Studienzwecke):

Am Vortage zwischen 23 und 24 Uhr Einnahme von 1,5 mg Dexamethason pro m² Körperoberfläche p. o. (2 mg/m² KOF bei Therapie mit Östrogenen, Barbituraten oder Hydantoin)

Hochsensitiver Suchtest:

Am Vortage zwischen 23 und 24 Uhr Einnahme von 1 mg Dexamethason p. o.



Testdurchführung:

Blutentnahme am Testtage zwischen 8 und 9 Uhr. Bestimmung von Cortisol (und möglichst auch ACTH, um im selben Schritt auch Aufschluss über die Natur des Cushing-Syndroms zu gewinnen). Serumprobe zur möglichen Nachbestimmung der Dexamethasonkonzentration (s. u.) asservieren.

Nebenwirkungen:

Ggf. Anstieg des Blutzuckers

Interpretation:

Ein Abfall der Serum-Cortisolkonzentration auf unter 1,8 µg/dl (18 µg/l, 50 nmol/l) spricht gegen ein Cushing-Syndrom. Bei vermindertem Abfall wäre die Bestimmung der Dexamethason-Serumkonzentration aus der asservierten Serumprobe zu erwägen, um ein falsch positives Ergebnis durch schnelle Metabolisierung auszuschließen.

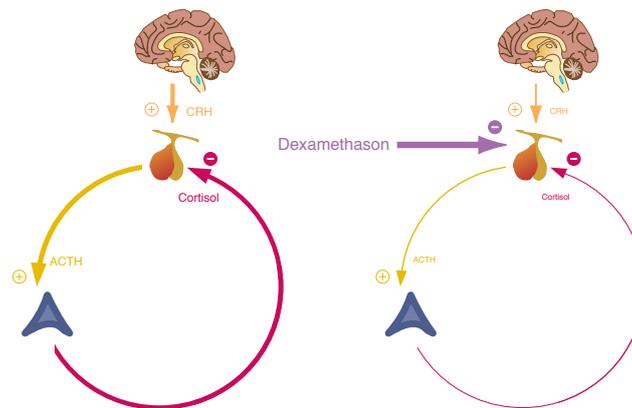


1.2.6 Dexamethason-Hemmtest (Hochdosierter Kurztest)

Indikation:

Bei bereits bestätigtem Cushing-Syndrom Differentialdiagnostik zwischen M. Cushing und ektope ACTH-Syndrom.

Physiologisches Testprinzip:



Das glukokortikoid wirksame Dexamethason imitiert die negative Rückkoppelung durch Cortisol und supprimiert auf diese Weise die ACTH-Sekretion, ohne selbst einer Kreuzreaktion mit den üblichen Assays für Cortisol zu unterliegen.

Kontraindikationen:

Laufende Glukokortikoidtherapie. Relativ: Entgleister Diabetes mellitus

Testdauer:

Ca. 1 Tag

Blutentnahmen und Testintervention:

1	2
Tag 1	Tag 2
Vormittags ACTH, Cortisol (ggf. DHEA-S)	Vormittags ACTH, Cortisol (ggf. DHEA-S und Dexamethason)
Spätabends Dexamethason-Einnahme (8 mg)	

Vorbereitung:

Medikamentöse Ovulationshemmer sollten für mindestens 6 Wochen pausiert sein. Blutentnahme zur Bestimmung von ACTH und Cortisol (und ggf. DHEA-S) am ersten Tage zwischen 8 und 9 Uhr. Anschließend um 23 Uhr des ersten Tages Einnahme von 8 mg Dexamethason.



Testdurchführung:

Am zweiten Tage zwischen 8 und 9 Uhr erneute Bestimmung von Cortisol (und ggf. auch ACTH und DHEA-S). Serumprobe zur möglichen Nachbestimmung der Dexamethasonkonzentration (s. u.) asservieren.

Nebenwirkungen:

Ggf. Anstieg des Blutzuckers

Interpretation:

Bei zentralem M. Cushing fällt die Cortisolkonzentration auf unter 50% des Ausgangswertes vom ersten Tage ab. Eine Suppression von weniger als 50% spricht für ein ektopes ACTH-Syndrom.

Anmerkung:

Auch mit dem hochdosierten Dexamethason-Suppressionstest ist in ca. 20% der Fälle eine sichere Differenzierung nicht möglich. Eine Kombination verschiedener Verfahren kann die Trennschärfe der Diagnostik erhöhen.

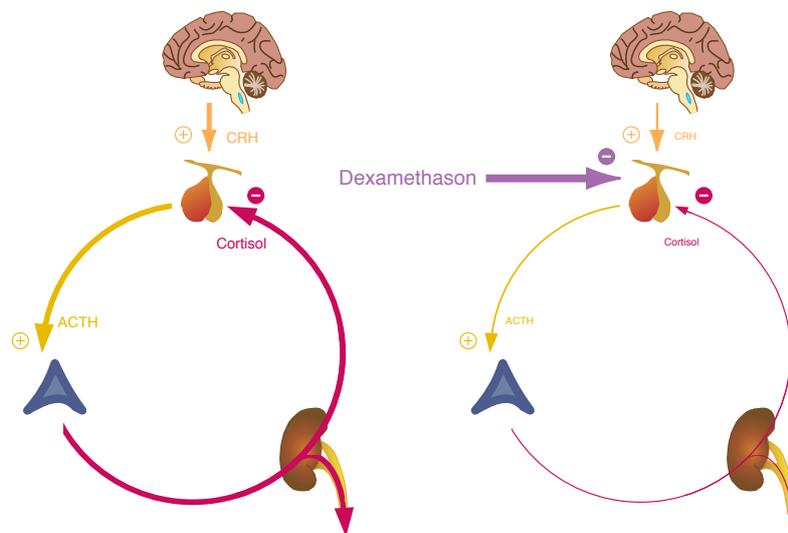


1.2.7 Dexamethason-Hemmtest (Langtest, Liddle-Test)

Indikation:

Differentialdiagnose zwischen zentraler ACTH-Produktion (z. B. bei M. Cushing) und ektope ACTH-Syndrom bei ACTH-abhängigem Cushing-Syndrom

Physiologisches Testprinzip:



Das glukokortikoid wirksame Dexamethason imitiert die negative Rückkoppelung durch Cortisol und supprimiert auf diese Weise die ACTH-Sekretion, ohne selbst einer Kreuzreaktion mit den üblichen Assays für Cortisol zu unterliegen.

Kontraindikationen:

Laufende Glukokortikoidtherapie. Relativ: Entgleister Diabetes mellitus

Testdauer:

6 Tage



Probenentnahmen und Testintervention:

B1			B2		B3
U1	U2	U3	U4	U5	
Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6
ACTH, Serum-Cortisol			ACTH, Serum-Cortisol		ACTH, Serum-Cortisol
Urin-Cortisol Urin-Kreatinin	Urin-Cortisol Urin-Kreatinin	Urin-Cortisol Urin-Kreatinin	Urin-Cortisol Urin-Kreatinin	Urin-Cortisol Urin-Kreatinin	
	4 x tgl. Dexamethason-Einnahme (à 0,5 mg)	4 x tgl. Dexamethason-Einnahme (à 0,5 mg)	4 x tgl. Dexamethason-Einnahme (à 2 mg)	4 x tgl. Dexamethason-Einnahme (à 2 mg)	

Testdurchführung:

Urinsammlung auf Cortisol und Kreatinin über 5 x 24 Stunden (Mitbestimmung der Kreatininausscheidung zur Beurteilung der Qualität der Urinsammlung. Abweichungen zwischen den Tagen sollten unter 10% liegen.)

Tag 1: Zwischen 08:00 und 09:00 Blutentnahme zur Bestimmung des Serumkortisols. Beginn der ersten Sammelperiode über 24 Stunden.

Tag 2 und 3: Einnahme von 0,5 mg Dexamethason alle 6 Stunden p. o. an den Testtagen 3 und 4 (06:00, 12:00, 18:00 und 24:00).

Tag 4: Zwischen 08:00 und 09:00 Blutentnahme zur Bestimmung des Serumkortisols. Einnahme von 2 mg Dexamethason alle 6 Stunden p. o. (06:00, 12:00, 18:00 und 24:00).

Tag 5: Einnahme von 2 mg Dexamethason alle 6 Stunden p. o. (06:00, 12:00, 18:00 und 24:00).

Tag 6: Zwischen 08:00 und 09:00 Blutentnahme zur Bestimmung des Serumkortisols.

Nebenwirkungen:

Ggf. Anstieg des Blutzuckers

Interpretation:

Eine Suppression der Serum- und Urin-Cortisolkonzentration auf unter 50% des Ausgangswertes ist nur beim zentralen Cushing-Syndrom zu erwarten, während sie beim ektope ACTH-Syndrom unterbleibt.

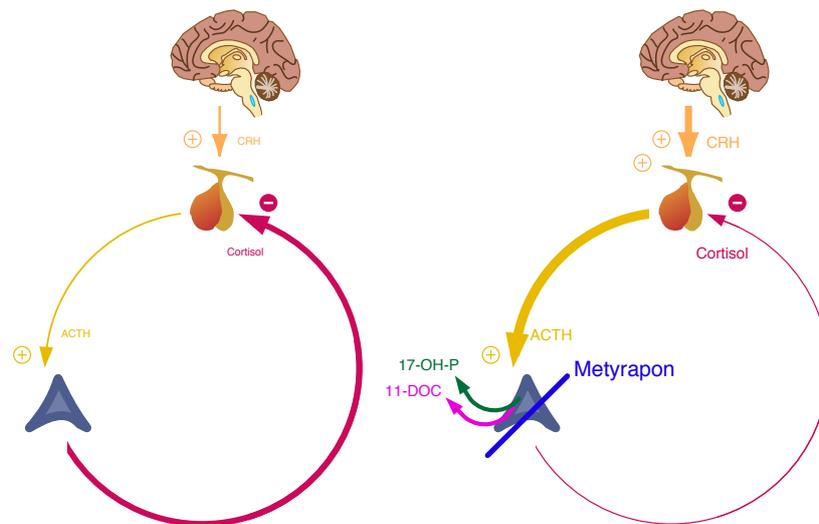


1.2.8 Metyrapontest

Indikation:

- V. a. kortikotrope Insuffizienz
- Differentialdiagnose des ACTH-abhängigen Cushing-Syndroms

Physiologisches Testprinzip:



Metyrapon hemmt mit der 11β -Hydroxylase den letzten Schritt der Cortisol-Biosynthese. Durch die resultierende Disinhibition kommt es physiologischerweise zu einem Anstieg der ACTH-Konzentration, sekundär auch zum Anstieg von 11-Desoxycortisol (11-DOC), 17-Hydroxyprogesteron (17-OH-P) und 17-Hydroxpregnenolon.

Kontraindikationen:

Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz, Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder, Schwangerschaft. Eingeschränkte Beurteilbarkeit bei Glukokortikoidtherapie.

Testdauer:

Ca. 8 Stunden mit Vorbereitung



Blutentnahmen und Testintervention:

	1
<i>Vortag</i>	<i>Testtag</i>
	Morgens ACTH, Cortisol, 11-DOC, 17-OH-P, 17-OH-Pregnenolon (ggf. Corticosteron, Aldosteron)
Mitternachts Einnahme von Metyrapon	Anschließend Hydrocortisongabe

Vorbereitung:

Bei V. a. kortikotrope Insuffizienz stationäre Aufnahme erforderlich (Risiko einer Addison-Krise).

Testdurchführung:

Einnahme von 30 mg Metyrapon pro kg Körpergewicht (max. 3 g) um Mitternacht. Am Folgetage zwischen 07:30 Uhr und 08:00 Blutentnahme mit Bestimmung von ACTH, Cortisol, 11-DOC, 17-OH-P und 17-Hydroxypregnenolon (ggf. auch von Corticosteron oder Aldosteron). Anschließend Gabe von 50 mg Hydrocortison oder Cortisonacetat.

Nebenwirkungen:

Geschmacksstörungen, gastrointestinale Beschwerden, Auslösung einer Addison-Krise möglich.

Interpretation:

Bei Gesunden fällt die Cortisolkonzentration auf unter 8 µg/dl (80 µg/l, 220 nmol/l) ab, während die Konzentration von ACTH auf über 200 pg/ml (200 ng/l, 44 pmol/l) und der Spiegel von 11-DOC auf über 70 µg/l (200 nmol/l) ansteigen.

Ein geringerer Abfall der Cortisolkonzentration (Quotient zwischen inhibierter und basaler Cortisolkonzentration > 0,6) und ein gesteigerter Anstieg der 11-DOC-Konzentration (> 220-fach) sprechen für einen Morbus Cushing.

Bei kortikotroper Insuffizienz ist der Anstieg der ACTH- und 11-DOC-Konzentrationen vermindert. Androgenproduzierende Tumoren zeigen meist keine Reaktion auf den Metyrapontest.

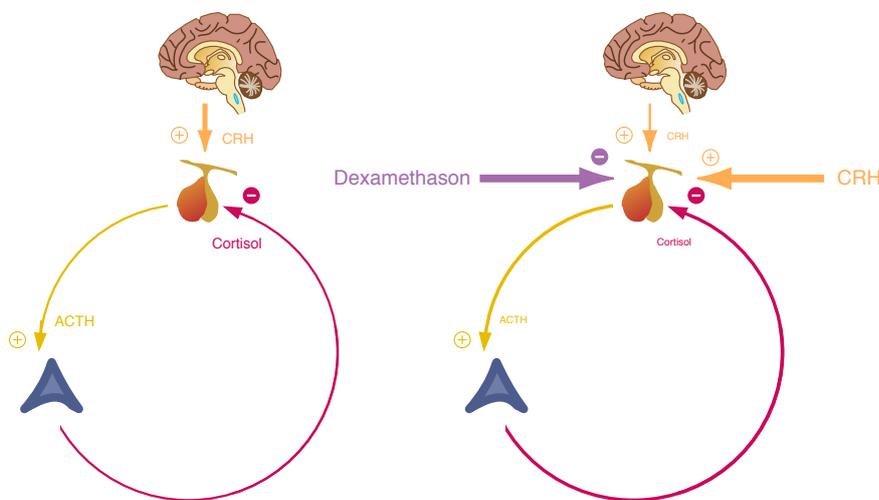


1.2.9 Dexamethason-CRH-Test

Indikation:

Anwendung vorwiegend in der Psychoendokrinologie: Diagnostik funktioneller hypothalamischer und/oder hypophysärer Funktionsstörungen, insbesondere zur Differentialdiagnose bei Depression oder posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS/PTSD).

Physiologisches Testprinzip:



Das glukokortikoid wirksame Dexamethason imitiert die negative Rückkoppelung durch Cortisol und supprimiert auf diese Weise die ACTH-Sekretion, ohne selbst einer Kreuzreaktion mit den üblichen Assays für Cortisol zu unterliegen. Gleichzeitig stimuliert CRH die ACTH-Sekretion. Diese Stimulation ist normalerweise messbar, jedoch geringfügig, da über Dexamethason zugleich gebremst wird.

Kontraindikationen:

Laufende Glukokortikoidtherapie. Relativ: Entgleister Diabetes mellitus

Voraussetzungen:

Kein Hinweis auf organische endokrine Funktionsstörung.

Testdauer:

2 Tage



Blutentnahmen und Testintervention:

	1	2	3	4	5
<i>Vortag</i>	<i>Testtag</i>				
	15:00 Uhr	15:30 Uhr	15:45 Uhr	16:00 Uhr	16:15 Uhr
	ACTH, Cortisol	ACTH, Cortisol	ACTH, Cortisol	ACTH, Cortisol	ACTH, Cortisol
Spätabends Einnahme von Dexamethason	Direkt anschließend CRH i. v.				

Vorbereitung:

Am Vorabend (23 Uhr) Einnahme von 1,5 mg Dexamethason p. o.

Testdurchführung:

- Spätestens am Untersuchungstage Anlage einer Venenverweilkanüle (Braunüle®).
- 15:00 Uhr: Erste Blutentnahme (ACTH + Cortisol)
- Anschließend Gabe von 100 µg CRH i. v.
- 15:30 Uhr: Blutentnahme (ACTH + Cortisol)
- 15:45 Uhr: Blutentnahme (ACTH + Cortisol)
- 16:00 Uhr: Blutentnahme (ACTH + Cortisol)
- 16:15 Uhr: Blutentnahme (ACTH + Cortisol)

Nebenwirkungen:

Ggf. Anstieg des Blutzuckers

Interpretation:

- Bei Gesunden niedrige Ausgangskonzentrationen (Cortisol < 1,8 µg/dl / < 18 µg/l) und geringfügiger Anstieg der ACTH- und Cortisolkonzentration nach CRH-Gabe (ACTH < 15 pg/ml / < 15 ng/l, Cortisol < 3 µg/dl / < 30 µg/l)
- Bei corticotroper Insuffizienz kein Anstieg.
- Bei Depression stärkerer Anstieg („Ausbrechen aus Dexamethason-Suppression“, ACTH ≥ 15 pg/ml / ≥ 15 ng/l, Cortisol ≥ 3 µg/dl / ≥ 30 µg/l)
- Bei PTBS/PTSD sehr geringfügiger Anstieg der ACTH-Konzentration (< 10 pg/ml / < 10 ng/l), Cortisolanstieg etwas stärker als bei Gesunden (2 – 4 µg/dl / 20 – 40 µg/l)



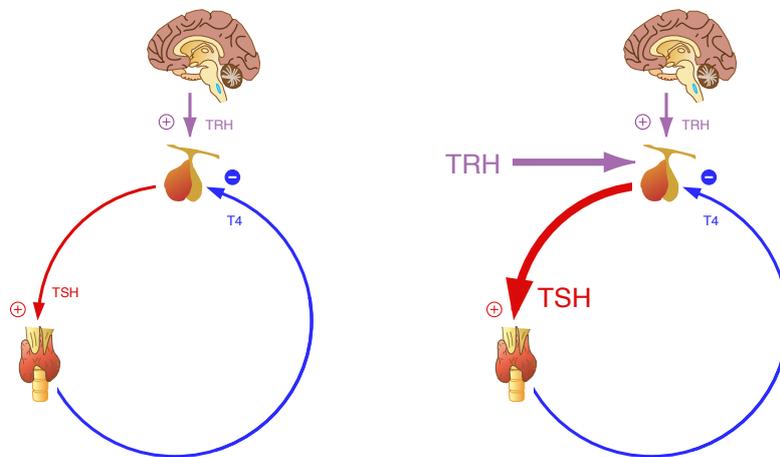
1.3 Schilddrüsen-Homöostase (HPT-Achse)

1.3.1 TRH-Test

Indikation:

- V. a. thyreotrope Insuffizienz
- V. a. hypothalamische Insuffizienz (TRH-Defizienz)
- V. a. Schilddrüsenhormonresistenz

Physiologisches Testprinzip:



TRH stimuliert die Sekretion von TSH aus dem Hypophysenvorderlappen.

Kontraindikationen:

Allergie gegen Protirelin oder sonstige Bestandteile des Stimulationspräparats, akutes Koronarsyndrom, instabile Angina pectoris, Epilepsie, obstruktive Lungenerkrankung. Wegen erhöhten Risikos eines Hypophysenapoplexes: Makroadenom der Hypophyse, Schwangerschaft
Voraussetzungen:

Wegen der zirkadianen Rhythmik der TSH-Sekretion sollte der Test zwischen 9 und 17 Uhr durchgeführt werden. Eine TSH-suppressive Therapie mit L-T4 oder anderen Schilddrüsenhormonen sollte für mehrere Wochen abgesetzt sein.

Testdauer:

Ca. 45 Minuten mit Vorbereitung (bei V. a. hypothalamische Insuffizienz etwas mehr als eine Stunde, zur Differentialdiagnose einer sekundären Hyperthyreose ca. zwei Stunden)



Blutentnahmen und Testintervention:

1	2	3	4	5
0 Minuten	30 Minuten	60 Minuten	90 Minuten	120 Minuten
TSH	TSH	TSH	TSH	TSH
Direkt anschließend Protirelin i. v.				
		Optional bei V. a. hypothalamische Insuffizienz	Optional zur DD sekundärer Hyperthyreosen	Optional zur DD sekundärer Hyperthyreosen

Vorbereitung:

- Patienten über zeitlichen Aufwand und zu erwartende Nebenwirkungen informieren.
- Venenverweilkanüle legen.

Testdurchführung:

Es werden je nach Fragestellung 2 bis 5 Serumproben benötigt. Blutentnahmen zur TSH-Bestimmung erfolgen unmittelbar vor und 30 Minuten nach Injektion mit 200 µg TRH (Protirelin). Bei Kindern ab einem Alter von 2 Wochen liegt die empfohlene Dosis bei 1 µg pro kg Körpergewicht.

Bei V. a. hypothalamische Insuffizienz erfolgt eine dritte Blutentnahme nach einer Stunde, zur Differentialdiagnose zwischen TSH-om und Schilddrüsenhormonresistenz zusätzlich eine vierte und fünfte Blutentnahme nach 90 Minuten und zwei Stunden.

Nebenwirkungen:

Anaphylaktische Reaktion, Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel, Harndrang, Flush, Wärmegefühl, metallischer Geschmack auf der Zunge, abdominelle Missempfindungen, Blutdruckanstieg, Tachykardie, Angina pectoris. Selten Hypophysenapoplex.

Interpretation:

Ein Anstieg der TSH-Konzentration um mindestens 2,5 µIU/ml (2,5 mIU/l), ausgehend von einer normalen Basalkonzentration, spricht gegen eine thyreotrope Insuffizienz. Die maximale TSH-Konzentration wird normalerweise nach 20 Minuten erreicht. Normalerweise kommt es durch TRH-Gabe auch zu einem mäßigen Anstieg der Prolaktinkonzentration.

Ein Anstieg von über 25 µIU/ml (25 mIU/l) spricht für eine Schilddrüsenhormonresistenz, ein fehlender oder verminderter Anstieg für ein TSH-produzierendes Hypophysenadenom (Beck-Peccoz, Lania, Beckers, Chatterjee, & Wemeau, 2013).

Bei hypothalamischer Insuffizienz (TRH-Defizienz) ist ein Anstieg zu beobachten, allerdings verzögert (Maximale TSH-Konzentration nach ca. 60 Minuten).

1.3.2 L-Thyroxin-Resorptionstest

Indikation:

V. a. Malabsorption für Schilddrüsenhormonpräparate

Physiologisches Testprinzip:

Schilddrüsenhormone werden physiologischerweise über bestimmte Transportproteine aus dem Gastrointestinaltrakt in die Blutbahn resorbiert. Nach Verabreichung einer höheren Dosis an L-Thyroxin lässt sich ein Anstieg der FT4-Serumkonzentration feststellen.

Kontraindikationen:

Hyperthyreose, Ketoazidose, Zustand unmittelbar vor oder nach abdomineller Operation, Allergie gegen einen der Bestandteile der L-Thyroxintablette (dann ist das Handelspräparat zu wechseln).

Testdauer:

10 Stunden zuzüglich Vorbereitung.

Vorbereitung:

- Patienten über zeitlichen Aufwand und zu erwartende Nebenwirkungen informieren.
- Venenverweilkanüle legen.
- Patient muss nüchtern sein (mind. 6 Stunden)

Testdurchführung:

Es werden 19 Serumproben benötigt, alle für die FT4-Bestimmung, drei für eine zusätzliche TSH-Bestimmung. Blutentnahmen erfolgen in den ersten drei Stunden in 15-minütigen Abständen, anschließend in stündlichen Intervallen.

15 Minuten nach der ersten Blutentnahme (mit TSH und FT4-Bestimmung) nimmt der Patient unter Beobachtung 4 µg L-Thyroxin pro kg Körpergewicht mit einem großen Glas Wasser ein. Anschließend erfolgt die zweite Blutentnahme (mit TSH und FT4-Bestimmung), danach 11 weitere konsekutive Blutentnahmen (nur FT4) in 15-minütigen Abständen. Stündlich nach 4, 5, 6, 7, 8, 9 und 10 Stunden erfolgen weitere Blutentnahmen zur FT4-Bestimmung bis zum Ende des Tests.

Wichtig ist, dass die Reihenfolge der Proben nachgehalten wird (Auftragsnummern notieren, falls möglich **zusätzlich** auch im Auftrag die Uhrzeit angeben).



Optional können bei bestimmten Fragestellungen auch in allen anderen Blutproben TSH und ggf. FT3 bestimmt werden. Für die meisten Fragestellungen ist das aber nicht notwendig.

Lfd. Nummer	Zeitpunkt	Blutentnahme
0	0 min	<input type="checkbox"/> FT4 <input type="checkbox"/> TSH <input type="checkbox"/>
1	15 min: Levothyroxingabe (s. o.)	<input type="checkbox"/> FT4 <input type="checkbox"/> TSH <input type="checkbox"/>
2	30 min	<input type="checkbox"/> FT4 <input type="checkbox"/> TSH <input type="checkbox"/>
3	45 min	<input type="checkbox"/> FT4 <input type="checkbox"/> TSH <input type="checkbox"/>
4	60 min	<input type="checkbox"/> FT4 <input type="checkbox"/> TSH <input type="checkbox"/>
5	75 min	<input type="checkbox"/> FT4 <input type="checkbox"/> TSH <input type="checkbox"/>
6	90 min	<input type="checkbox"/> FT4 <input type="checkbox"/> TSH <input type="checkbox"/>
7	105 min	<input type="checkbox"/> FT4 <input type="checkbox"/> TSH <input type="checkbox"/>
8	120 min	<input type="checkbox"/> FT4 <input type="checkbox"/> TSH <input type="checkbox"/>
9	135 min	<input type="checkbox"/> FT4 <input type="checkbox"/> TSH <input type="checkbox"/>
10	150 min	<input type="checkbox"/> FT4 <input type="checkbox"/> TSH <input type="checkbox"/>
11	165 min	<input type="checkbox"/> FT4 <input type="checkbox"/> TSH <input type="checkbox"/>
12	180 min	<input type="checkbox"/> FT4 <input type="checkbox"/> TSH <input type="checkbox"/>
13	4 h	<input type="checkbox"/> FT4 <input type="checkbox"/> TSH <input type="checkbox"/>
14	5 h	<input type="checkbox"/> FT4 <input type="checkbox"/> TSH <input type="checkbox"/>
15	6 h	<input type="checkbox"/> FT4 <input type="checkbox"/> TSH <input type="checkbox"/>
16	7 h	<input type="checkbox"/> FT4 <input type="checkbox"/> TSH <input type="checkbox"/>
17	8 h	<input type="checkbox"/> FT4 <input type="checkbox"/> TSH <input type="checkbox"/>
18	9 h	<input type="checkbox"/> FT4 <input type="checkbox"/> TSH <input type="checkbox"/>
19	10 h	<input type="checkbox"/> FT4 <input type="checkbox"/> TSH <input type="checkbox"/>

Nebenwirkungen:

Abgesehen von den Nebenwirkungen der Nüchternheit sind keine zu erwarten.

Interpretation:

Aus den Zeitintervallen und Serumkonzentrationen wird mit der Trapezoidgleichung die Fläche unter der FT4-Kurve berechnet. Bei Gesunden liegt die Fläche zwischen 15.500 und 18.500 ng * sec / dl. Normalerweise steigt auch die FT4-Konzentration um 0,43 bis 0,57 ng/dl an (Dietrich, Gieselbrecht, Holl, & Boehm, 2006).

Eine verminderte Fläche oder ein geringerer Anstieg sprechen für eine Malabsorption. Aus der graphischen Abbildung der Kurve kann auch ein Hinweis auf eine möglicherweise verzögerte



Magenentleerung gewonnen werden. Das Maximum der FT4-Konzentration wird normalerweise nach ca. 90 bis 180 Minuten erreicht.



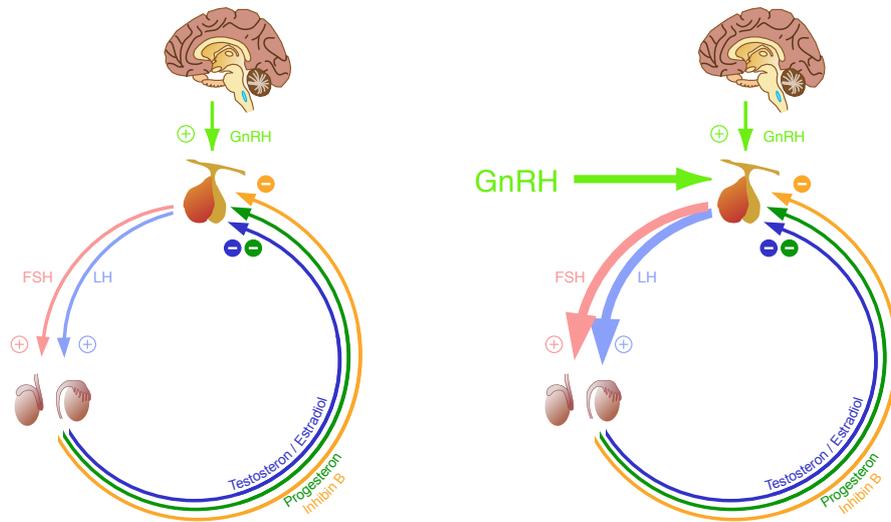
1.4 Gonadotrope Regelkreise (HPG-Achse)

1.4.1 GnRH-Test

Indikation:

V. a. gonadotrope Insuffizienz

Physiologisches Testprinzip:



GnRH-Pulse stimulieren die Sekretion von FSH und LH aus dem Hypophysenvorderlappen.

Kontraindikationen:

Allergie gegen Gonadorelin oder sonstige Bestandteile des Stimulationspräparats, Schwangerschaft.
Test in der Stillzeit nicht verwertbar.

Testdauer:

Etwas mehr als eine Stunde

Blutentnahmen und Testintervention:

1	2	3	4
0 Minuten	15 Minuten	30 Minuten	60 Minuten
LH, FSH	LH, FSH	LH, FSH	LH, FSH
Direkt anschließend GnRH i. v.			



Vorbereitung:

- Patienten über zeitlichen Aufwand und zu erwartende Nebenwirkungen informieren.
- Venenverweilkanüle legen.
- Untersuchung im Liegen oder im Sitzen.

Testdurchführung:

Es werden 4 Serumproben benötigt. Blutentnahmen erfolgen unmittelbar vor sowie 15, 30 und 60 Minuten nach Injektion eines Bolus mit 100 µg GnRH (LHRH, Relefact®). Bei Kindern beträgt die empfohlene Dosis 60 µg / m² Körperoberfläche.

Nebenwirkungen:

Anaphylaktische Reaktion, selten Hypophysenapoplex. Bei Frauen Induktion einer Ovulation möglich.

Interpretation:

Ein Anstieg der LH- und FSH-Konzentration um mindestens den Faktor 3 nach ca. 30 Minuten bei zugleich unauffälliger Basalkonzentration spricht gegen eine gonadotrope Insuffizienz. Bei Frauen ist in der Lutealphase ein stärkerer Anstieg als in der folliculären Phase zu erwarten.

Anmerkung:

Die Anwendung von GnRH kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.



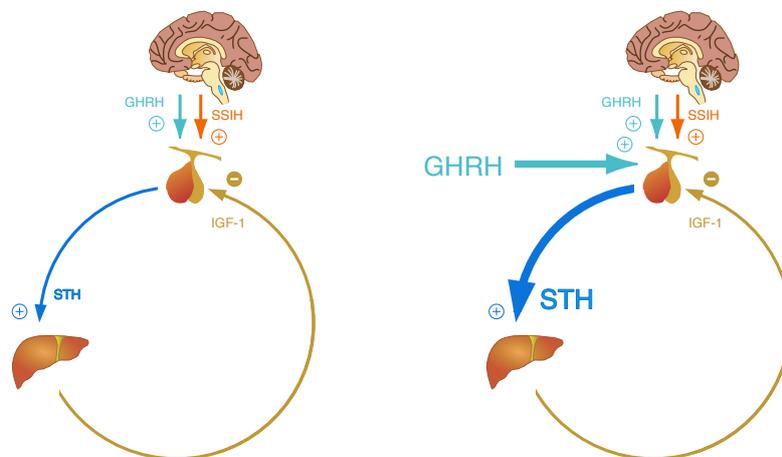
1.5 Wachstumshormon-IGF-1-System

1.5.1 GHRH-Test

Indikation:

V. a. somatotrope Insuffizienz, Differenzierung zwischen hypothalamischem und hypophysärem Wachstumshormonmangel.

Physiologisches Testprinzip:



GHRH stimuliert die Sekretion von Wachstumshormon (STH, GH, HGH) aus dem Hypophysenvorderlappen.

Kontraindikationen:

Allergie gegen Somatorelin oder sonstige Bestandteile des Stimulationspräparats, Schwangerschaft, Stillzeit.

Voraussetzungen:

Eine allfällige Therapie mit Wachstumshormon sollte mindestens eine Woche vor Testdurchführung abgesetzt werden.

Testdauer:

2,5 Stunden



Blutentnahmen und Testintervention:

1	2	3	4	5	6	7
-15 Minuten	0 Minuten	15 Minuten	30 Minuten	60 Minuten	90 Minuten	120 Minuten
STH (HGH)	STH (HGH)	STH (HGH)	STH (HGH)	STH (HGH)	STH (HGH)	STH (HGH)
	Direkt anschließend Somatorelin i. v.					

Vorbereitung:

- Pat. sollte aufgeklärt und für mindestens 6 Stunden nüchtern sein.
- 15 bis 30 Minuten vor der Injektion mit GHRH und während der gesamten Testdauer sollte der Patient liegen.
- Venenverweilkanüle legen.

Testdurchführung:

Es werden jeweils 7 Serumproben benötigt. Blutentnahmen erfolgen zu regelmäßigen Zeitpunkten (-15, 0, 15, 30, 60, 90 und 120 Minuten nach GHRH-Injektion). Zum Zeitpunkt 0 wird 1 µg GHRH (Somatorelin) pro kg Körpergewicht als Bolus über ca. 30 Sekunden injiziert.

Nebenwirkungen:

Anaphylaktische Reaktion, Geruchs- und Geschmacksstörungen, Flush, Wärmegefühl, Blutdruckschwankungen, Änderungen der Herzfrequenz, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Angina pectoris.

Interpretation:

Nach GHRH-Applikation steigt die STH- (HGH-) Konzentration normalerweise auf über 15 ng/ml (15 µg/l) an. Ein verminderter Anstieg spricht für einen hypophysären Wachstumshormonmangel. Bei hypothalamischem Wachstumshormonmangel kann der Anstieg normal sein, verzögert oder erst nach mehrmaliger Stimulation auftreten. Das Maximum wird dabei meist erst in der letzten Probe (nach 120 Minuten) erreicht. Die Spezifität des Tests ist gering.

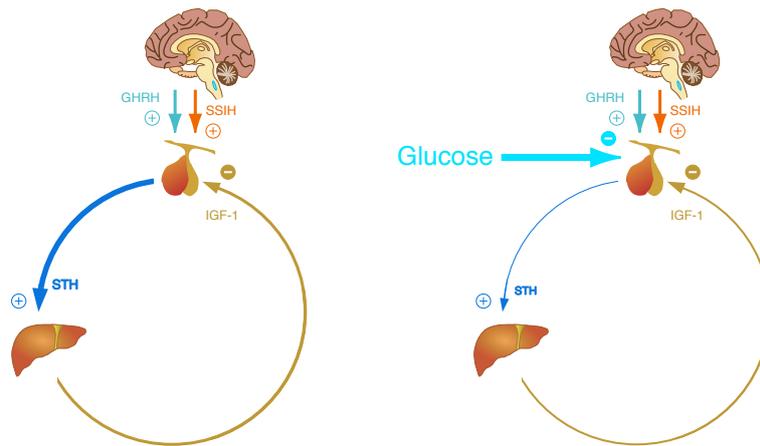


1.5.2 Oraler Glukosetoleranztest (oGTT) auf Wachstumshormon (HGH-Suppressionstest)

Indikation:

V. a. Akromegalie mit Wachstumshormon im Graubereich

Physiologisches Testprinzip:



Niedrige Glukosekonzentrationen stimulieren (s. Insulin-Hypoglykämie-Test), hohe hemmen die Wachstumshormonsekretion aus dem Hypophysenvorderlappen.

Kontraindikationen:

Bestehender Diabetes mellitus, gastrointestinale Erkrankungen mit veränderter Resorption, z. B. Magen-Darm-Resektion. Der Test ist nicht auswertbar unter Therapie mit Somatostatin-Analoga.

Testdauer:

Ca. 3 Stunden

Blutentnahmen und Testintervention:

1	2	3	4	5	6	7
0 Minuten	30 Minuten	60 Minuten	90 Minuten	120 Minuten	150 Minuten	180 Minuten
STH (HGH), Glukose	STH (HGH), Glukose	STH (HGH), Glukose	STH (HGH), Glukose	STH (HGH), Glukose	STH (HGH), Glukose	STH (HGH), Glukose
Direkt anschließend Glukose p. o.						



Vorbereitung:

- Kohlenhydratreiche Ernährung (≥ 150 g KH pro Tag) für mindestens drei Tage vor Testbeginn
- 8 bis 12 Stunden vor Testbeginn Nahrungs-, Nikotin- und Alkoholkarenz

Testdurchführung:

Test im Sitzen oder Liegen durchführen. Zum Zeitpunkt 0 Trinken einer Lösung mit 75 g Glucose in 250 – 300 ml Wasser innerhalb von 5 Minuten (bei Kindern 1,75 g/kg KG). Insgesamt 7 venöse Blutentnahme zu den Zeitpunkten 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten. Bestimmung des Blutzuckers und der STH-Konzentration in den Proben.

Nebenwirkungen:

Übelkeit, Schwindel

Interpretation:

Unter Suppression mit Glukose sollte die Wachstumshormonkonzentration bei Frauen auf unter 0,4 $\mu\text{g/l}$ (0,4 ng/ml) und bei Männern auf unter 0,2 $\mu\text{g/l}$ (0,2 ng/ml) bzw. in den nicht messbaren Bereich abfallen. Bei hinreichendem Abfall und normaler IGF-1-Konzentration im alters- und geschlechtsspezifischen Referenzbereich ist eine Akromegalie ausgeschlossen. Eine fehlende oder unzureichende Suppression spricht für eine autonome Sekretion, ebenso ein paradoxer Anstieg der STH-Konzentration.

Falsch positive Ergebnisse können bei verschiedenen Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Lebererkrankungen, Niereninsuffizienz und Anorexia nervosa auftreten.



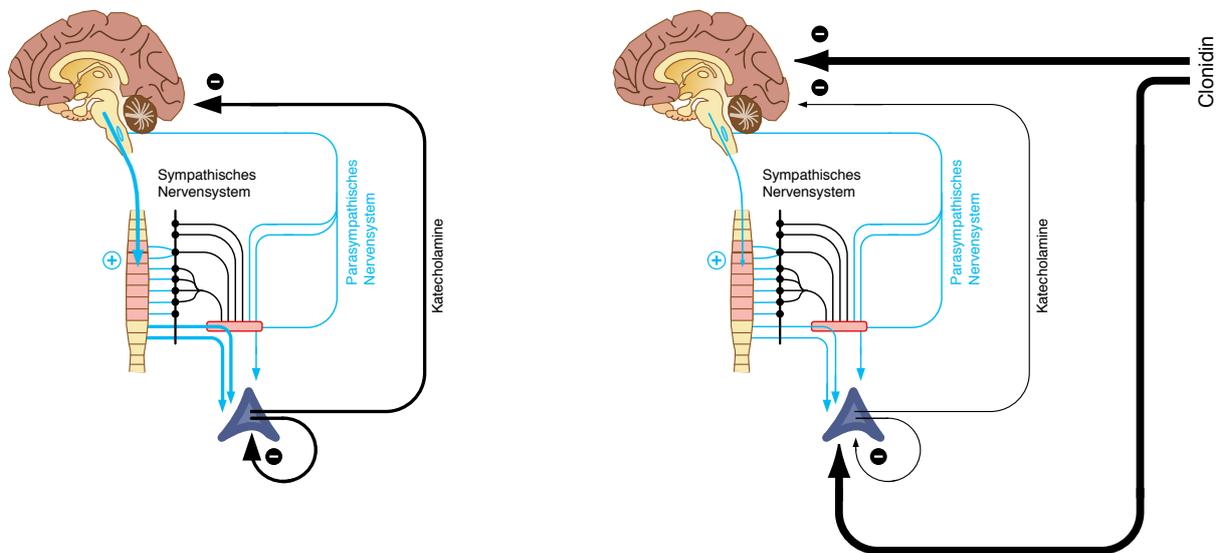
1.6 Nebennierenmark und sympathisches Nervensystem

1.6.1 Clonidin-Suppressionstest

Indikation:

V. a. Phäochromozytom oder Paragangliom

Physiologisches Testprinzip:



Clonidin stimuliert präsynaptische und zentrale α_2 -Rezeptoren und hemmt auf diese Weise die Sekretion von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark und aus Grenzstrangganglien

Kontraindikationen:

Hypotension, Bradykardie

Testdauer:

Ca. 5 Stunden

Blutentnahmen und Testintervention:

1	2
0 Minuten	180 Minuten
Adrenalin und Noradrenalin im Plasma	Adrenalin und Noradrenalin im Plasma
Direkt anschließend Clonidin	

Optionale Blutentnahme nach 90 Minuten.



Vorbereitung:

- Patienten über zeitlichen Aufwand und zu erwartende Nebenwirkungen informieren.
- Venenverweilkanüle legen.
- Anschließend und vor der ersten Blutentnahme zwei Stunden Bettruhe.
- Eisbad für EDTA- oder Lithiumröhrchen vorbereiten (benötigtes Material laborabhängig und dort zu erfragen)

Testdurchführung:

Während des gesamten Tests muss Bettruhe eingehalten werden. Blutentnahme in spezielle EDTA- oder Lithium-Röhrchen zu den Zeitpunkten 0 und 180 Minuten. Unmittelbar nach Zeitpunkt 0 werden 300 µg Clonidin verabreicht. Alle Proben müssen sofort auf Eis gegeben und schnellstmöglich in das Zentrallabor gebracht werden.

Nebenwirkungen:

Müdigkeit, Hypotension, Bradykardie

Interpretation:

Die Plasmakonzentrationen für Adrenalin und Noradrenalin sollten im Laufe von 180 Minuten auf unter 50% des Ausgangswertes und in den Referenzbereich absinken. Eine mangelnde Suppression spricht für eine autonome Katecholaminsekretion. Für eine optionale Zwischenprobe nach 90 Minuten gelten laborspezifische Referenzbereiche.

Anmerkung:

Die/der Patient/-in ist darüber aufzuklären, dass sie/er am Tage des Tests weder aktiv am Straßenverkehr teilnehmen noch alleine nach Hause gehen sollte.



1.7 Renin-Angiotensin-2-Aldosteron-System (RAAS)

1.7.1 Kochsalzbelastungstest

Indikation:

V. a. Conn-Syndrom

Physiologisches Testprinzip:

Ein Anstieg des extrazellulären Volumens hemmt die Aldosteronsekretion aus der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde.

Kontraindikationen:

Herzinsuffizienz, höhergradige Niereninsuffizienz, hypertensive Entgleisung.

Testdauer:

Ca. vier Stunden

Blutentnahmen und Testintervention:

1	2
0 Minuten	240 Minuten
Renin, Aldosteron	Renin, Aldosteron
Direkt anschließend NaCl-Infusion	

Vorbereitung:

- Patienten über zeitlichen Aufwand und zu erwartende Nebenwirkungen informieren.
- Durchführung morgens nüchtern, möglichst ohne interferierende Medikation
- Zwei Venenverweilkanülen legen

Testdurchführung:

Es werden vier Blutproben benötigt (zweimal EDTA für Renin und zweimal Serum für Aldosteron). Nach Legen der Zugänge Abnahme der jeweils ersten Proben für Renin und Aldosteron, anschließend Infusion von 2 l NaCl 0,9 % kontinuierlich über 4 Stunden (Flussrate 500 ml/Stunde). Alle 30 Minuten Blutdruck messen. Nach 240 Minuten zweite Blutabnahme für Renin und Aldosteron. Die Probe für Renin muss eingefroren und baldmöglichst in das Labor verbracht werden.

Nebenwirkungen:

Blutdruckanstieg, kardiale Dekompensation.



Interpretation:

Physiologischerweise fallen die Renin- und Aldosteronkonzentrationen ab. Ein Abfall des Aldosteronspiegels auf unter 50 ng/l (139 pmol/l) schließt einen Hyperaldosteronismus mit hinreichender Wahrscheinlichkeit aus. Eine Aldosteronkonzentration von über 100 ng/l (278 pmol/l) weist einen primären Hyperaldosteronismus nach.



1.7.2 Aldosteron-Orthostasetest

Indikation:

Bei nachgewiesenem primärem Hyperaldosteronismus Differentialdiagnose zwischen aldosteronproduzierendem Adenom (APA, Conn-Adenom) und idiopathischem Hyperaldosteronismus (IHA).

Physiologisches Testprinzip:

Durch orthostatische Belastung steigt physiologischerweise die Angiotensin-II-Konzentration an und stimuliert die Aldosteronsekretion. Diese Stimulation ist auch bei IHA (Set-Point Disease) nachweisbar, fehlt aber in der Regel bei APA (autonome Sekretion). Bei APA kann es durch die sinkende Ko-Stimulation durch ACTH sogar zu abfallenden Aldosteronkonzentrationen kommen.

Testdauer:

Ca. zwei Tage

Blutentnahmen und Testintervention:

0	1	2
<i>Tag 1</i>	<i>Tag 2, Morgens</i>	<i>Tag 2, nach 180 Minuten</i>
	Renin, Aldosteron	Renin, Aldosteron
Bettruhe ab Mitternacht	Anschließend Stehen oder Gehen über 3 Stunden	

Vorbereitung:

- Stationäre Aufnahme indiziert
- Bettruhe ab Mitternacht
- Venenverweilkanüle legen.

Testdurchführung:

2 Blutentnahmen, jeweils auf Renin und Aldosteron:

- Erste Blutentnahme am Ende einer mehrstündigen Bettruhe am Morgen zwischen 7 und 9 Uhr.
- Anschließend Einnehmen einer aufrechten Position (idealerweise Stehen oder Gehen, notfalls auch Sitzen) über 3 Stunden
- Danach zweite Blutentnahme.

Interpretation:

Bei Gesunden: Renin- und Aldosteronkonzentrationen basal unauffällig, nach Orthostase innerhalb der spezifizierten Referenzbereiche ansteigend.



Bei APA: Aldosteron basal erhöht, nach Orthostase kein weiterer Anstieg, mitunter auch fallende Konzentration. Renin basal supprimiert und in Orthostase nicht oder nur geringfügig ansteigend. Abfall der Aldosteronkonzentration um über 100 ng/dl spricht mit hoher Spezifität für APA.

Bei IHA: Aldosteron basal leicht erhöht, nach Orthostase deutlich ansteigend. Renin basal supprimiert und in Orthostase nicht oder nur geringfügig ansteigend.

Anmerkung:

Eine gleichzeitige Cortisolbestimmung dient der Plausibilitätskontrolle. Die Cortisolkonzentration sollte während des Tests wegen der bestehenden zirkadianen Rhythmik abfallen. Bei Stress-Situationen ist die Cortisolkonzentration erhöht; Hier ist die Verwertbarkeit des Orthostasetests (wegen der Ko-Stimulation der Aldosteronsekretion durch ACTH) reduziert.



1.8 Hypothalamus und Hypophyse

1.8.1 Kombiniertes Hypophysenstimulationstest

Indikation:

V. a. HVL-Insuffizienz

Physiologisches Testprinzip:

Dieser Test kombiniert mehrere Einzeltests der hypophysären Funktion mit Releasing-Hormonen (s. o.).

Kontraindikationen:

Allergie gegen die Testsubstanzen oder verwendete Hilfsstoffe, Makroadenom der Hypophyse, Krampfleiden, Schwangerschaft und Stillzeit.

Testdauer:

Ca. drei Stunden

Vorbereitung:

- Patienten über zeitlichen Aufwand und zu erwartende Nebenwirkungen informieren.
- Der Patient sollte für mindestens zwei Stunden nüchtern sein.
- Venenverweilkanüle legen.

Testdurchführung:

Es werden jeweils 8 Serum- und 5 EDTA-Proben benötigt. Blutentnahmen erfolgen zu regelmäßigen Zeitpunkten (-15, 0, 15, 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten nach CRH-Injektion). Zum Zeitpunkt 0 Minuten werden 100 µg CRH, TRH, GnRH und GHRH injiziert.

Stimulans	CRH	CRH	TRH	TRH	GnRH	GnRH	GHRH
Messgröße	ACTH	Cortisol	TSH	PRL	LH	FSH	HGH (STH)
-15 Minuten	•	•	–	•	–	–	•
0 Minuten	•	•	•	•	•	•	•
+15 Minuten	•	•	–	–	–	–	•
+30 Minuten	•	•	•	•	•	•	•
+45 Minuten	–	–	–	–	•	•	–
+60 Minuten	•	•	–	–	–	–	•
+90 Minuten	–	–	–	–	–	–	•
+120 Minuten	–	–	–	–	–	–	•



Nebenwirkungen:

Anaphylaktische Reaktion, Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel, Flush, Wärmegefühl, Blutdruck- und Pulsschwankungen, Dyspnoe, Geruchs- und Geschmacksstörungen, abdominelle Missempfindungen, Übelkeit, Erbrechen, Harndrang, Angina pectoris. Selten Hypophysenapoplex. Bei Frauen Induktion einer Ovulation möglich.

Interpretation:

s. Einzeltests (CRH-, GHRH, GnRH- und TRH-Test)



1.8.2 Insulin-Hypoglykämietest

Indikation:

V. a. hypothalamische Funktionsstörung

Physiologisches Testprinzip:

Die aus der Insulingabe resultierende Hypoglykämie führt zu einer Stress-Situation, die zur Aktivierung der kortikotropen, somatotropen und laktotropen Regelkreise führt.

Kontraindikationen:

Krampfleiden, KHK, Herzinsuffizienz, bekannte Arrhythmien, bekanntes Addison-Syndrom, Kinder unter 4 Jahren, Schwangerschaft

Testdauer:

Ca. 5 Stunden mit Vorbereitung

Vorbereitung:

Während des Tests ist eine kontinuierliche ärztliche Überwachung erforderlich. Eine stationäre Aufnahme ist empfehlenswert. Der Patient soll seit dem Vorabend nüchtern bleiben.

Testdurchführung:

- Venenverweilkanüle zwei Stunden vor Testbeginn (idealerweise am Vorabend) legen, bei schwierigen Venenverhältnissen zweite Kanüle für einen sicheren Zugang.
- 20 ml-Spritze mit 20%iger Glukoselösung muss vor Testbeginn aufgezogen werden und bereitliegen.
- Anlage einer Infusion mit 0,9% NaCl-Lösung
- Blutentnahmen nach u. a. Tabelle.
- Nach der zweiten Blutentnahme Injektion von 0,1 IE Normalinsulin / kg Körpergewicht als Bolus (bei hoher Insulinsensitivität 0,05 IE / kg, bei Insulinresistenz 0,15 IE / kg).
- Der Blutzucker sollte auf Werte unter 40 mg/dl (2,2 mmol/l) **und** auf unter 50% des Ausgangswertes abfallen **oder** der Patient sollte bei sinkendem Blutzucker neuroglukopenische Symptome (s. „Nebenwirkungen“) zeigen.
- Ggf. Nachinjektion nach 45 Minuten bei unzureichender Hypoglykämie
- Bei schweren neuroglukopenischen Symptomen (Krampfanfall, Somnolenz, Koma, Arrhythmien oder Schock) **sofort** Blutabnahme für BZ und Hormone, **anschließend** Injektion von 1 – 2 ml 20% Glukose / kg Körpergewicht über 3 Minuten, anschließend Infusion von 10 mg Glukose pro kg Körpergewicht und Minute.



Endokrine Funktionstests

- Überwachung bis mindestens 60 Minuten nach Testende und zur Normalisierung des Blutzuckers.
- EKG-Überwachung während des Tests empfohlen.

Messgröße	Schnell-BZ	Glukose	ACTH	Cortisol	PRL	HGH (STH)	RR, Puls
-60 Minuten	•	•	–	–	–	–	•
-30 Minuten	•	•	•	•	•	•	•
0 Minuten	•	•	•	•	•	•	•
+15 Minuten	•	•	•	•	•	•	•
+20 Minuten	•	•	–	–	–	–	•
+25 Minuten	•	•	–	–	–	–	•
+30 Minuten	•	•	•	•	•	•	•
+45 Minuten	•	•	•	•	•	•	•
+60 Minuten	•	•	•	•	•	•	•
+90 Minuten	•	•	–	–	–	•	•
+120 Minuten	•	•	–	–	–	•	•

Nebenwirkungen:

Hungergefühl, Müdigkeit, Schweißausbrüche und leichte Bewusstseinsstörungen sind physiologische Folgen der neuroglukopenischen Symptomatik und zeigen eine hinreichende Blutzuckersenkung durch Insulin an. Es kann allerdings auch zu Komplikationen wie Koma, Krampfanfällen, Späthypoglykämien, schweren Hypokaliämien und malignen Arrhythmien kommen.

Interpretation:

Der Test ist nur verwertbar, wenn der Blutzucker auf unter 40 mg/dl (2,2 mmol/l) **und** auf unter 50% des Ausgangswertes abfällt **oder** der Patient bei sinkendem Blutzucker neuroglukopenische Symptome entwickelt.

Bei Erwachsenen weist ein Anstieg der HGH- (STH-) Konzentration um weniger als 3 ng/ml (3 µg/l) eine somatotrope Insuffizienz nach. Im Kindesalter sollte die STH-Konzentration nach 30 – 45 Minuten auf mindestens 10 ng/ml (10 µg/l) ansteigen. Ein verzögerter Anstieg oder ein Anstieg auf 5 – 10 ng/ml (5 – 10 µg/l) spricht für eine partielle somatotrope Insuffizienz ein Anstieg auf weniger als 5 µg/l für eine komplette Insuffizienz.

Ein Anstieg der ACTH-Konzentration auf mindestens 150 pg/ml (150 ng/l, 33 pmol/l) und der Cortisolkonzentration auf mind. 200 pg/ml (200 µg/l, 500 nmol/l) spricht gegen eine kortikotrope Insuffizienz. Auch eine Differenz der Cortisolkonzentration von über 100 pg/ml (100 µg/l, 225 nmol/l) spricht für eine normale kortikotrope Funktion.



1.8.3 Durstversuch

Indikation:

V. a. Diabetes insipidus (DI)

Physiologisches Testprinzip:

Trotz mehrstündigen Durstens ist die Osmoregulation normalerweise in der Lage, die Osmolalität und teilweise auch das Volumen des Plasmas konstant zu halten.

Kontraindikationen:

Hypernatriämie, Schwere Allgemeinerkrankungen, Hypotension, manifester Diabetes insipidus, Diuretikatherapie

Testdauer:

12 Stunden

Vorbereitung:

Keine besondere Vorbereitung notwendig, stationäre Aufnahme jedoch erforderlich.

Testdurchführung:

- Venenverweilkanüle legen
- Beginn des Tests um 6 Uhr morgens, ab diesem Moment keine Flüssigkeitsaufnahme mehr (kleine Portionen flüssigkeitsarmer Kost unbedenklich)
- Stündlich Blutdruck und Puls überprüfen
- Zu Testbeginn und anschließend alle zwei Stunden (d. h. 06:00, 08:00, 10:00, 12:00, 14:00 und 16:00) Körpergewicht erfassen und Urinproben abnehmen. Urinmenge aufzeichnen, Urinosmolalität bestimmen.
- Alle vier Stunden (08:00, 12:00 und 16:00) Blut abnehmen und hierin Serumosmolalität und Serum-Natriumkonzentration bestimmen.
- Nach 10 Stunden (16:00) 4 µg Desmopressinacetat s. c. verabreichen
- Anschließend um 17:00 und 18:00 Körpergewicht, Blutdruck und Puls erfassen sowie Urinproben abnehmen.
- Um 18:00 abschließende Blutentnahme für Serumosmolalität und Serum-Natriumkonzentration.
- Vorzeitiger Abbruch des Tests bei symptomatischer Hypotension oder Gewichtsverlust von mehr als 5%.



Zeitpunkt	Osmolalität		Natrium		Copeptin	Körpermasse	RR
	Urin	Serum	Serum	Serum	Serum		
06:00 Uhr	•	•	–	–	–	•	•
07:00 Uhr	–	–	–	–	–	–	•
08:00 Uhr	•	•	•	•	•	•	•
09:00 Uhr	–	–	–	–	–	–	•
10:00 Uhr	•	•	–	–	–	•	•
11:00 Uhr	–	–	–	–	–	–	•
12:00 Uhr	•	•	•	•	–	•	•
13:00 Uhr	–	–	–	–	–	–	•
14:00 Uhr	•	•	–	–	–	•	•
15:00 Uhr	–	–	–	–	–	–	•
16:00 Uhr	•	•	•	•	•	•	•
16:00 Uhr: Gabe einer Ampulle Desmopressinacetat (4 µg, z. B. Minirin®), s.c.							
17:00 Uhr	•	•	–	–	–	•	•
18:00 Uhr	•	•	•	•	–	•	•

Achtung: Durstversuch abbrechen bei Gewichtsverlust von mehr als 5% oder symptomatischer Hypotension

Nebenwirkungen:

Durst, Müdigkeit, Gewichtsabnahme, Hypernatriämie. Selten Schock und Nierenversagen.

Interpretation:

Normalerweise kommt es zu einem geringfügigen Gewichtsverlust. Die Serumnatriumkonzentration und die Osmolalität des Serums bleiben dabei normal und im Wesentlichen unverändert, die Urinosmolalität steigt auf ca. 900 – 1200 mosmol/kg an und die Urinmenge geht zurück.

Bei einem Diabetes insipidus bleiben Urinosmolalität und Urinmenge konstant, während die Serumosmolalität ansteigt. In der Regel kommt es dabei zu einem signifikanten Gewichtsverlust. Bei zentralem Diabetes insipidus kann der Urin in der Regel nur auf unter 250 mosmol/kg konzentriert werden.

Bei primärer Polydipsie besteht eine mäßiggradige Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit des Urins (450 – 700 mosmol/kg).

Wenn Serum- und Urinosmolalität gleich bleiben, hat der Patient getrunken.

Bei Hinweisen auf einen Diabetes insipidus hilft der abschließende Minirintest zur Differentialdiagnose zwischen zentralem Diabetes insipidus und der renalen Form, die durch eine ADH-Resistenz gekennzeichnet ist. Bei zentralem DI geht nach Miniringabe die Urinproduktion zurück und die Serumosmolalität bleibt nun konstant oder fällt sogar leicht ab. Bei ADH-Resistenz setzen sich Gewichtsverlust und Urinproduktion fort.



Anmerkung:

Durch zusätzliche Copeptinbestimmung kann die Trennschärfe des Tests noch erhöht werden. Dazu wird die Copeptinkonzentration zweimalig, einmal bei der ersten Blutentnahme um 8 Uhr und einmal um 16 Uhr bestimmt. Aus den Ergebnissen wird der Copeptin-Index als

$$CI = \frac{\Delta[Copeptin] (16 \text{ Uhr} - 08 \text{ Uhr})}{\text{Serum-} [Na^+] (16 \text{ Uhr})} \cdot 1000 [pmol/mol]$$

errechnet. Spricht der Durstversuch für einen DI, unterstützt ein $CI < 20 \text{ pmol/mol}$ mit einer Sensitivität von 95% und einer Spezifität von 100% die Diagnose eines zentralen Diabetes insipidus, ein $CI \geq 20 \text{ pmol/mol}$ die einer primären Polydipsie.



1.9 Insulin-Glukose-Homöostase

1.9.1 Oraler Glukosetoleranztest (oGTT) auf Glukose

Indikation:

V. a. Diabetes oder pathologische Glukosehomöostase: Erstgradige Verwandte von Angehörigen mit Typ-2-Diabetes, Übergewicht mit BMI > 27 kg/m², Hypertension mit RR > 140/90 mmHg, Dyslipoproteinämie mit HDL < 35 mg/dl oder Nüchtern-Triglyceriden > 250 mg/dl, früher bestehender Gestationsdiabetes oder Entbindung eines makrosomalen Kindes, makrovaskuläre Erkrankungen (Daikeler, Waibel, & Use, 2017).

Physiologisches Testprinzip:

Eine orale Glukosegabe führt zur kurzzeitigen und begrenzten Auslenkung des Blutzuckers nach oben. Stärkere Abweichungen sprechen für eine mangelnde reaktive Insulinsekretion oder eine Insulinresistenz.

Kontraindikationen:

Bestehender Diabetes mellitus, gastrointestinale Erkrankungen mit veränderter Resorption, z. B. Magen-Darm-Resektion

Testdauer:

Ca. 2 Stunden (3 Stunden in der Schwangerschaft)

Blutentnahmen und Testintervention:

0	1*	2	3*
0 Minuten	60 Minuten	120 Minuten	180 Minuten
Glukose	Glukose	Glukose	Glukose
Direkt anschließend 75 g Glukose p. o. (bei Kindern 1,75 g/kg KG)			

*optional, Standard bei der Untersuchung auf einen möglichen Gestationsdiabetes

Vorbereitung:

- Kohlenhydratreiche Ernährung (≥150 g KH pro Tag) für mindestens drei Tage vor Testbeginn
- 8 bis 12 Stunden vor Testbeginn Nahrungs-, Nikotin- und Alkoholkarenz
- Venenverweilkanüle legen.

Testdurchführung:

Test im Sitzen oder Liegen durchführen. Zum Zeitpunkt 0 Trinken einer Lösung mit 75 g Glukose in 250 – 300 ml Wasser innerhalb von 5 Minuten. Die Dosis bei Kindern beträgt 1,75 g / kg

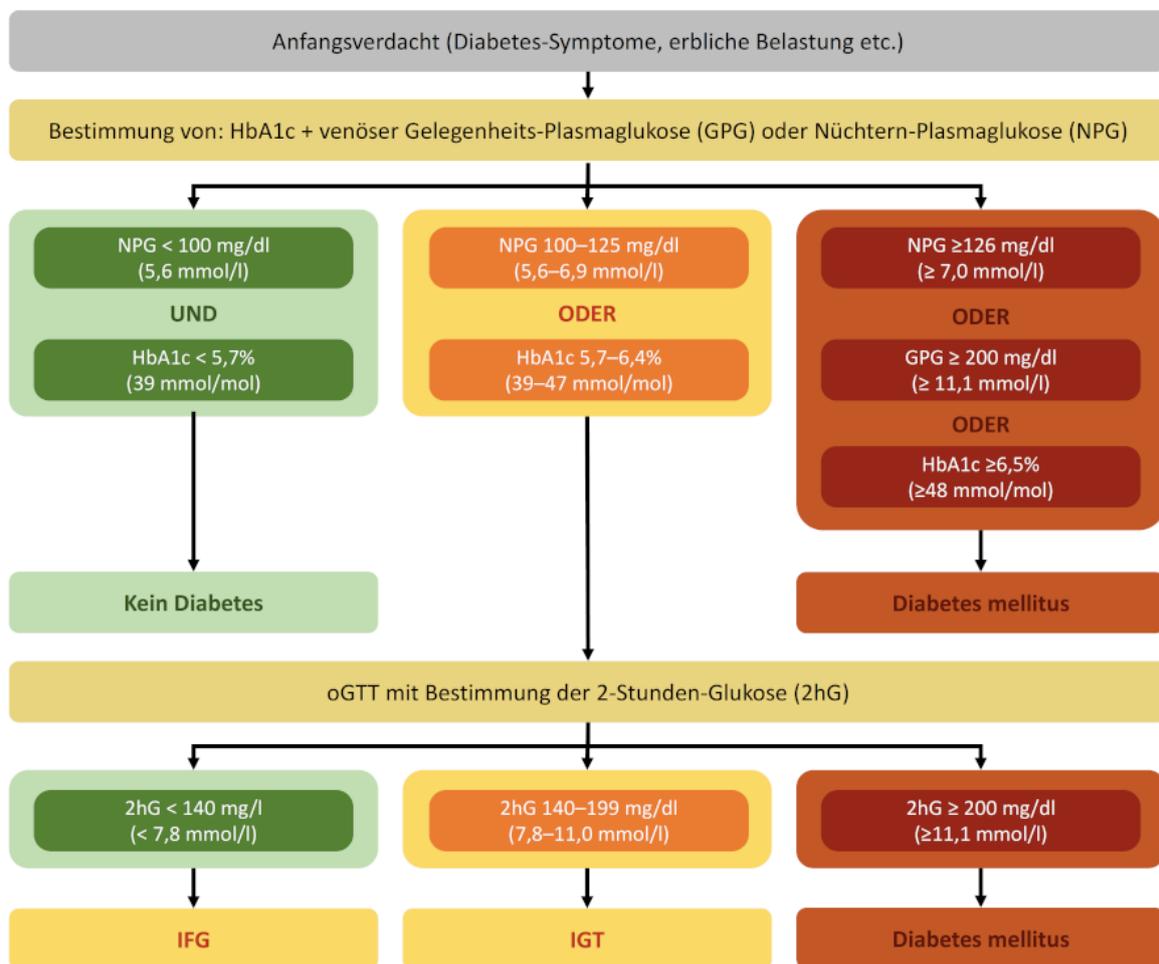
Endokrine Funktionstests

Körpergewicht (maximal jedoch 75 g). Venöse Blutentnahme zu den Zeitpunkten 0 und 120 Minuten. Möglichst rasche Blutzuckerbestimmung aus den Proben. Soll eine Screening-Untersuchung auf einen Gestationsdiabetes durchgeführt werden, erfolgen zusätzliche Glukosebestimmungen nach 60 und 180 Minuten.

Nebenwirkungen:

Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, ggf. hyperglykämie Entgleisung und/oder Hypokaliämie

Interpretation:



Verändert nach (Dietrich, Schifferdecker, Schatz, & Klein, 2021) und (Petersmann, et al., 2019)

In der Schwangerschaft sollte die Nüchtern-Glukosekonzentration unter 92 mg/dl (5,1 mmol/l) betragen, der 1-Stunden-Wert unter 180 mg/dl (10 mmol/l), der 2-Stunden-Wert unter 153 mg/dl (8,5 mmol/l) und der 3-Stunden-Wert unter 140 mg/dl (7,8 mmol/l).



1.9.2 Verlängerter oraler Glukosetoleranztest mit verkürztem Messintervall (fsOGT)

Indikation:

V. a. reaktive Hypoglykämien

Physiologisches Testprinzip:

Bei gestörter zeitlicher Dynamik der Insulinsekretion (z. B. bei fehlender phasischer früher Insulinsekretion oder Inkretininsuffizienz) kann es zu einer überschießenden späten Insulinausschüttung (kompensatorisch gesteigerte Integralantwort) mit konsekutiven späten Hypoglykämien nach Glukosebelastung kommen.

Kontraindikationen:

Bestehender Diabetes mellitus, gastrointestinale Erkrankungen mit veränderter Resorption, z. B. Magen-Darm-Resektion

Testdauer:

Ca. vier Stunden

Blutentnahmen und Testintervention:

Nur diese Proben für Berechnung des Matsuda-DeFronzo-Index notwendig								
0	1	2	3	4	5	6	7	8
<i>0 Minuten</i>	<i>30 Minuten</i>	<i>60 Minuten</i>	<i>90 Minuten</i>	<i>120 Minuten</i>	<i>150 Minuten</i>	<i>180 Minuten</i>	<i>210 Minuten</i>	<i>240 Minuten</i>
Glukose	Glukose	Glukose	Glukose	Glukose	Glukose	Glukose	Glukose	Glukose
Insulin	Insulin	Insulin	Insulin	Insulin	Insulin	Insulin	Insulin	Insulin
Proinsulin*	Proinsulin*	Proinsulin*	Proinsulin*	Proinsulin*	Proinsulin*	Proinsulin*	Proinsulin*	Proinsulin*
C-Peptid*	C-Peptid*	C-Peptid*	C-Peptid*	C-Peptid*	C-Peptid*	C-Peptid*	C-Peptid*	C-Peptid*
Direkt anschließend 75 g Glukose p. o. (bei Kindern 1,75 g/kg KG)								

*optional, je nach Fragestellung

Vorbereitung:

- Kohlenhydratreiche Ernährung (≥ 150 g KH pro Tag) für mindestens drei Tage vor Testbeginn
- 8 bis 12 Stunden vor Testbeginn Nahrungs-, Nikotin- und Alkoholkarenz
- Venenverweilkanüle legen.



Testdurchführung:

Test im Sitzen oder Liegen durchführen. Zum Zeitpunkt 0 Trinken einer Lösung mit 75 g Glucose in 250 – 300 ml Wasser innerhalb von 5 Minuten. Die Dosis bei Kindern beträgt 1,75 g / kg Körpergewicht (maximal jedoch 75 g). In der Regel 9 venöse Blutentnahmen erfolgen zu den Zeitpunkten 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 und 240 Minuten. Rasche Blutzuckerbestimmung aus den Proben, zusätzlich aus allen Proben Bestimmung von Insulin. Je nach Fragestellung ggf. zusätzliche Proben für Proinsulin und C-Peptid asservieren. Soll nur der Matsuda-DeFronzo-Index berechnet werden, genügen 5 Blutentnahmen in 30-minütigen Abständen über insgesamt 2 Stunden.

Nebenwirkungen:

Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, ggf. hyperglykämie Entgleisung und/oder Hypokaliämie

Interpretation:

Eine monophasische Insulinsekretion und ein Abfall der Glukosekonzentration jenseits von zwei Stunden sprechen für eine reaktive Hypoglykämie. Die Berechnung und Interpretation des Matsuda-DeFronzo-Index ist unten unter „Hungerversuch“ beschrieben.



1.9.3 Intravenöser Glukosetoleranztest (ivGTT)

Indikation:

Alternativtest zum oGTT bei Störungen der Glukoseresorption.

Physiologisches Testprinzip:

Eine intravenöse Glukosegabe führt zur kurzzeitigen und begrenzten Auslenkung des Blutzuckers nach oben. Stärkere Abweichungen sprechen für eine mangelnde reaktive Insulinsekretion oder eine Insulinresistenz. Bei Gesunden ist der Blutzuckeranstieg beim ivGTT stärker als beim oGTT, da die Stimulation der Insulinsekretion durch den intraluminalen Anstieg der Glukosekonzentration im Magen-Darm-Trakt (Inkretineffekt) wegfällt.

Kontraindikationen:

Bestehender Diabetes mellitus

Testdauer:

Eine Stunde

Blutentnahmen und Testintervention:

0	1	2	3	4	5	6	7
<i>0 Minuten</i>	<i>5 Minuten</i>	<i>10 Minuten</i>	<i>20 Minuten</i>	<i>30 Minuten</i>	<i>40 Minuten</i>	<i>50 Minuten</i>	<i>60 Minuten</i>
Glukose	Glukose	Glukose	Glukose	Glukose	Glukose	Glukose	Glukose
Insulin*	Insulin*	Insulin*	Insulin*	Insulin*	Insulin*	Insulin*	Insulin*
Proinsulin*	Proinsulin*	Proinsulin*	Proinsulin*	Proinsulin*	Proinsulin*	Proinsulin*	Proinsulin*
C-Peptid*	C-Peptid*	C-Peptid*	C-Peptid*	C-Peptid*	C-Peptid*	C-Peptid*	C-Peptid*
Direkt anschließend 20% Glukose innerhalb von 3 Minuten i. v.**							

*optional, je nach Fragestellung

**s. „Testdurchführung“ für genaue Dosis

Vorbereitung:

- Kohlenhydratreiche Ernährung (≥150 g KH pro Tag) für mindestens drei Tage vor Testbeginn
- 8 bis 12 Stunden vor Testbeginn Nahrungs-, Nikotin- und Alkoholkarenz
- Venenverweilkanüle legen.



Testdurchführung:

Es erfolgen 8 Blutentnahmen. Die erste Blutprobe wird unmittelbar vor Testbeginn nüchtern abgenommen. Anschließend werden 0,33 g Glukose pro kg Körpergewicht (bei Insulinresistenz 0,5 g pro kg KG) in Form einer 20%-igen Glukoselösung innerhalb von ca. 3 Minuten injiziert. Konsekutive Blutentnahmen erfolgen nach 5, 10, 20, 30, 40, 50 und 60 Minuten. Möglichst rasche Blutzuckerbestimmung aus den Proben, bei bestimmten Fragestellungen zusätzlich Bestimmung von Insulin, Proinsulin und/oder C-Peptid.

Nebenwirkungen:

Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, ggf. hyperglykämie Entgleisung und/oder Hypokaliämie

Interpretation:

Anders als beim oGTT erreicht der Glukosespiegel sofort nach dem Ende der Injektion den Spitzenwert (Peak). Anschließend fällt die Glukosekonzentration $[G]$ exponentiell mit

$$[G] = [G]_0 e^{-kt}$$

ab. Aus den Konzentrationen wird der Assimilationskoeffizient k berechnet. Dies kann z. B. mit Hilfe der Halbwertszeit $t_{1/2}$ in Form von

$$k = \frac{\ln 2}{t_{1/2}}$$

geschehen. Bei Gesunden liegt k zwischen 1,2% und 2,2%, ein Wert unter 1,0% spricht für einen Diabetes mellitus, Werte zwischen 1,0% und 1,2% für eine pathologische Glukosehomöostase im Sinne eines Prädiabetes.

1.9.4 Matsuda-DeFronzo-Index

→ Siehe „Hungerversuch“



1.9.5 Hungerversuch (Fastentest)

Indikation:

Funktionstest zum Nachweis und zur Differenzialdiagnostik von spontanen Hypoglykämien unter Nahrungskarenz.

Physiologisches Testprinzip:

Patientinnen und Patienten mit Insulinom entwickeln Hypoglykämien, weil ein Tumor autonom, d.h. unabhängig von den üblich wirksamen regulatorischen Einflüssen, Insulin, Proinsulin, oder Konversions-Intermediate (teil-prozessiertes Proinsulin) produziert. Ziel des Hungerversuches ist es, das Auftreten von Hypoglykämien während einer 48-stündigen Fastenperiode zu provozieren (oder auszuschließen) und im Falle niedriger Blutzuckerwerte, eine autonome Insulinsekretion (und damit ein Insulinom) nachzuweisen. Bei anderen Hypoglykämie-Ursachen sinkt bei niedrigen Blutzuckerwerten die Insulinsekretionsrate, während sie bei Insulinom (autonome Sekretion) unbeeinflusst weitergeht. Das heißt, dass die Unterschiede zwischen Insulinompatienten und Menschen mit einem gesunden endokrinen Pankreas umso deutlicher zu Tage treten, je länger die Hypoglykämie anhält. Die diagnostische Trennschärfe des Tests steigt also, wenn man mindestens über 30 Minuten Plasma-Glukose-Werte von < 40 mg/dl aufrechterhält, auch wenn das für die Patienten u. U. unangenehm werden kann.

Kontraindikationen:

- Unbehandeltes Addison-Syndrom
- Unbehandelte manifeste Hypothyreose
- Unbehandelte Hypophyseninsuffizienz
- Schwangerschaft
- Relative Kontraindikationen: Krampfleiden, KHK, Herzinsuffizienz, bekannte Arrhythmien, Kinder unter 4 Jahren

Testdurchführung:

1. Zunächst Blutentnahme (BE) mit Bestimmung von Insulin, C-Peptid (KKB: kleines EDTA-Röhrchen) sowie Glucose (KKB: kleines Na-FI-Röhrchen, gelb) → Blutentnahme definiert Start des Tests (Zeitpunkt 0)
2. Anschließend Durchführung eines 75g oGGT (Trinken einer Testlösung mit 75g Glucose/300 ml innerhalb von 5 min)
3. Nun während des Tests Blutentnahme in regelmäßigen Zeitintervallen mit Bestimmungen von Insulin, C-Peptid sowie Glucose
 - 1. BE nach 30 min (Zeitpunkt 0,5)
 - 2. BE nach 60 min (Zeitpunkt 1)
 - 3. BE nach 90 min (Zeitpunkt 1,5)
 - 4. BE nach 120 min (Zeitpunkt 2)



Endokrine Funktionstests

- ... etc. nun stündlich (für die ersten 8 Stunden)
- 4. Nach den ersten 8 Stunden sind BE in 4-Stunden-Intervallen ausreichend, solange BZ > 60 mg/dl
- 5. Wenn BZ < 60 mg/dl BE alle 2 Stunden
- 6. Wenn BZ < 50 mg/dl BE stündlich
- 7. Wenn BZ < 45 mg/dl alle 30 min
- 8. Wenn BZ < 40 mg/dl oder wenn symptomatische Hypoglykämie auftritt (Zittern, Kaltschweißigkeit, Tachykardie etc.) Testabbruch mit letzter BE → **Entscheidende BE** für die Differentialdiagnostik
 - Hierbei auch Testung auf Sulfonylharnstoffe
 - Ergänzend bei Abbruch Ketontestung

Protokoll:

Zeit [h] nach Beginn	Uhrzeit	Plasma-Glukose [mg/dl] (kapillar)	Messung von Insulin/ C-Peptid	Insulin [mU/l]	C-Peptid [nmol/l]	„Amended“ Insulin/ Glukose-Verhältnis ^b	Bemerkungen (Symptome, Behandlung)
0 ^a			<input type="checkbox"/>				
0,5			<input type="checkbox"/>				
1			<input type="checkbox"/>				
1,5			<input type="checkbox"/>				
2			<input type="checkbox"/>				
3			<input type="checkbox"/>				
4			<input type="checkbox"/>				
5			<input type="checkbox"/>				
6			<input type="checkbox"/>				
8			<input type="checkbox"/>				
12			<input type="checkbox"/>				
16			<input type="checkbox"/>				
20			<input type="checkbox"/>				
24			<input type="checkbox"/>				
28			<input type="checkbox"/>				
32			<input type="checkbox"/>				
36			<input type="checkbox"/>				
40			<input type="checkbox"/>				
44			<input type="checkbox"/>				
48			<input type="checkbox"/>				
Nach Ergometrie			<input type="checkbox"/>				

^aZeitpunkt 0 (unmittelbar nach Blutentnahme): OGTT 75 g/300 ml (innerhalb 5 min trinken lassen). ^b: Insulin [mU/l]/(Glukose [mg/dl] – 30 mg/dl); nur sinnvoll bei (oder kurz vor) Abbruch

Ggf. zusätzlich notwendige Blutentnahmen sind gesondert zu protokollieren.

Wichtige Anmerkungen:

- Zu Beginn und Ende des Tests wird zusätzlich pro-Insulin bestimmt (KKB: kleines EDTA-Röhrchen, wird ins IML / Gatermann versandt)
- BE der ersten 8 Stunden sowie die letzte BE bei Testabbruch gehen direkt (!) ins Labor (gekühlt)
- die restlichen Blutnahmen werden kühl gestellt



- parallel zu allen BE auch BZ-Messung mittels Kapillarblut bzw. Fingerblut, ggf. zusätzlich über CGM-Gerät

Technik der Blutentnahmen:

Kapillare Plasma-Glukose-Konzentration: sofortige Messung

Vollblut: Zu allen im Protokoll vorgesehenen Zeitpunkten (Monovette 4,5 ml). 30 min gerinnen lassen (Zimmertemperatur); Zentrifugation. Abfüllen des Serums (Überstand) in 3–4 0,5 ml-Portionen (Eppendorf-Cups), Lagerung gefroren (–28 °C) bis zur Messung. Bei Abbruch bitte auch Ketonkörper messen (Hydroxybutyrat, Teststreifenmethode).

Berechnungen und Auswertung:

1. HOMA-Beta, HOMA-IR, SPINA-GBeta, SPINA-GR, SPINA-DI
 - Ziel: Testung der Betazellfunktion, der Insulinsensitivität und der Kreisverstärkung des Regelkreises
2. Matsuda-DeFronzo-Index aus Werten der ersten 2 Stunden (Matsuda & DeFronzo, 1999)
 - Ziel: Abschätzung der Insulinsensitivität unter dynamischen Bedingungen (im OGTT)
 - Berechnung:

$$ISI = \frac{10000}{\sqrt{G_0 I_0 \frac{15G_0 + 30G_{30} + 30G_{60} + 30G_{90} + 15G_{120}}{120} \cdot \frac{15I_0 + 30I_{30} + 30I_{60} + 30I_{90} + 15I_{120}}{120}}}$$

$$IGI = \frac{I_{30} - I_0}{G_{30} - G_0}$$

$$DI = IGI \cdot ISI$$

Zur Berechnung stehen Excel-Tabellen zur Verfügung

(KKB: M-Server\Innere\Allgemein\Endokrinologie\Berechnungen\Matsuda-Index).

- Interpretation:
Matsuda-Index (ISI) < 2,5 spricht für Insulinresistenz (und damit für reaktive Hypoglykämie), Referenzbereich 2,7–9,6
Insulinogenic-Index (IGI) < 0,4 spricht für gestörte Betazellfunktion
Dispositions-Index (DI) < 1 spricht für Störung der integrierten Glukosehomöostase
3. „Amended“-Insulin/Glucose-Ratio (AIGR) kurz vor Abbruch (Nauck & Meier, 2012)
 - Ziel: Testung der Betazellfunktion



2 Statische Funktionstests

Statische Funktionstests kommen ohne die Verabreichung einer Testsubstanz aus. Sie bestimmen die Funktionsreserve der Homöostase aus der Beziehung zwischen einzelnen Zustandsgrößen in einem definierten Gleichgewichtszustand. Statische Funktionstests ergänzen dynamische Funktionstests. Sie liefern Informationen über andere Teileigenschaften des Regelkreises, insbesondere über das Gleichgewichtsverhalten und langfristige Adaptationsprozesse.

2.1 Schilddrüsen-Homöostase (HPT-Achse)

2.1.1 Sekretionsleistung der Schilddrüse (SPINA-GT)

Indikation:

Diagnosestellung von Frühformen primärer Funktionsstörungen der Schilddrüse sowie von kombinierten primären und sekundären Funktionsstörungen. Differentialdiagnose zwischen primären und sekundären Funktionsstörungen.

Physiologisches Testprinzip:

TSH stimuliert die T4-Sekretion in nichtlinearer Weise (Michaelis-Menten-Kinetik). Aus den Gleichgewichtskonzentrationen für (F)T4 und TSH kann über „Strukturparameter-Inferenz“ im Umkehrschluss auf die Sekretionsleistung der Schilddrüse, d. h. die maximale Sekretionsrate unter stimulierten Bedingungen geschlossen werden.

Voraussetzungen:

TSH und FT4 sollten gleichzeitig abgenommen werden. Die Berechnung ist nicht sinnvoll, wenn eine Substitutionstherapie mit L-Thyroxin erfolgt.

Benötigte Laborparameter:

- TSH
- FT4 oder TT4

Berechnung:

$$\hat{G}_T = \frac{\beta_T(D_T + [TSH])(1 + K_{41}[TBG] + K_{42}[TTR])[FT_4]}{\alpha_T[TSH]}$$

für Berechnung aus TSH- und FT4-Spiegeln oder alternativ

$$\hat{G}_T = \frac{\beta_T(D_T + [TSH])[TT_4]}{\alpha_T[TSH]}$$



für Berechnung aus TSH- und TT4-Konzentrationen. Konstante Parameter sind im Anhang wiedergegeben.

Interpretation:

Referenzbereich: 1,41 – 8,67 pmol/s (Dietrich, et al., 2016).

Erhöhte Werte sprechen für primäre Hyperthyreose, erniedrigte Werte für primäre Hypothyreose. Bei sekundären Funktionsstörungen ist SPINA-GT unverändert. Sensitivität und Spezifität des Verfahrens sind hoch.

2.1.2 Summenaktivität peripherer Dejodinasen (SPINA-GD)

Indikation:

- Diagnose einer Step-Up-Hypodejodierung, z. B. bei Typ-1-Allostase wie Non-Thyroidal-Illness-Syndrom (NTIS), Euthyroid Sick Syndrome (ESS) oder Thyroid Allostasis in Critical Illness, Tumours, Uraemia and Starvation (TACITUS) oder bei genetischen Syndromen
- Diagnose einer Step-Up-Hyperdejodierung, z. B. bei Jodmangel, polymorphen Varianten von Dejodinasen oder bei Typ-2-Allostase (metabolisches Syndrom, Delir, psychiatrische Erkrankungen)
- Differentialdiagnose zwischen echter Hyperthyreose durch verstärkte Synthese von Schilddrüsenhormonen und Freisetzungsthyreotoxikose, z. B. bei subakuter Thyreoiditis

Physiologisches Testprinzip:

Die Umwandlung („Konversion“) von T4 nach T3 geschieht durch Step-Up-Dejodinasen (Dejodinasen Typ 1 und Typ 2). Aus den Gleichgewichtskonzentrationen für FT3 und FT4 kann über „Strukturparameter-Inferenz“ im Umkehrschluss auf die Summenaktivität, d. h. die maximale Umsatzrate, peripherer Dejodinasen geschlossen werden.

Voraussetzungen:

FT4 und FT3 sollten gleichzeitig abgenommen werden. Die Berechnung ist nicht sinnvoll, wenn eine Substitutionstherapie mit Liothyronin erfolgt.

Benötigte Laborparameter:

- FT4
- FT3

Berechnung:

$$\hat{G}_D = \frac{\beta_{31}(K_{M1} + [FT_4])(1 + K_{30}[TBG])[FT_3]}{\alpha_{31}[FT_4]}$$



Konstante Parameter sind im Anhang wiedergegeben.

Interpretation:

Referenzbereich: 20 – 40 nmol/s.

Erhöhte Werte sprechen für eine gesteigerte Aktivität von Dejodinasen, z. B. bei Jodmangel, Typ-2-Allostase oder polymorphen Varianten. SPINA-GD ist auch (als Kompensationsmechanismus) bei beginnender Hypothyreose und bei Jodmangel erhöht.

Erniedrigte Werte sprechen für eine verminderte Dejodinasenaktivität, z. B. bei Typ-1-Allostase, polymorphen Varianten von Dejodinasen oder unter Amiodarontherapie.

Bei echten Hyperthyreosen ist SPINA-GD in der Regel höher als bei Freisetzungsthyreotoxikosen.

2.1.3 TSH-Index nach Jostel (TSHI, JTI)

Indikation:

Diagnosestellung einer thyreotropen Insuffizienz (Persani, et al., 2018)

Physiologisches Testprinzip:

Der TSH-Index nach Jostel basiert auf dem logarithmischen Standardmodell der Schilddrüsenhomöostase. Er integriert TSH- und FT₄-Konzentrationen und einen Korrekturkoeffizienten (β) und bildet sie auf einen Parameter ab.

Voraussetzungen:

TSH und FT₄ sollten gleichzeitig abgenommen werden.

Benötigte Laborparameter:

- TSH
- FT₄

Berechnung:

Standardform:

$$TSHI = \ln([TSH]) + \beta[FT_4]$$

Standardisierter TSH-Index (z-Transformation):

$$sTSHI = \frac{TSHI - 2,7}{0,676}$$

Interpretation:



Endokrine Funktionstests

Referenzbereich für TSHI: 1,3 – 4,1

Referenzbereich für sTSHI: –2 – +2

Verminderte Werte sprechen für thyreotrope Insuffizienz. Die Spezifität des Testverfahrens ist gering.



2.1.4 Thyrotroph Thyroid Hormone Sensitivity Index (TTSI, TT4RI)

Indikation:

Diagnosestellung einer Schilddrüsenhormonresistenz

Physiologisches Testprinzip:

Der TTSI basiert auf einem sehr einfachen linearen Modell der Schilddrüsenhomöostase. Er integriert TSH- und FT4-Konzentrationen und bildet sie auf einen Parameter ab.

Voraussetzungen:

TSH und FT4 sollten gleichzeitig abgenommen werden.

Benötigte Laborparameter:

- TSH
- FT4

Berechnung:

$$TTSI = \frac{100[TSH][FT_4]}{l_U}$$

l_U : Obergrenze des Referenzintervalls für die FT4-Konzentration

Interpretation:

Referenzbereich: 100 – 150

Erhöhte Werte sprechen für eine Schilddrüsenhormonresistenz.



2.2 Renin-Angiotensin-2-Aldosteron-System (RAAS)

2.2.1 SUSPUP und SUSPPUP

Indikation:

Screening auf (primären oder sekundären) Hyperaldosteronismus

Physiologisches Testprinzip:

Aldosteron stimuliert in den distalen Tubuli und den Sammelrohren die Rückresorption von Natrium und die Exkretion von Kalium. Mit Hilfe der SUSPUP- und SUSPPUP-Quotienten kann die Wirkung mineralokortikoid wirksamer Substanzen auf den Elektrolythaushalt abgeschätzt werden.

Voraussetzungen:

Gleichzeitige Bestimmung der Natrium- und Kaliumkonzentrationen im Serum und im Spontanurin

Benötigte Laborparameter:

- Natriumkonzentration im Serum
- Natriumkonzentration im Spontanurin
- Kaliumkonzentration im Serum
- Kaliumkonzentration im Spontanurin

Berechnung:

$$SUSPUP = \frac{\frac{[Na^+]_s}{[Na^+]_u}}{\frac{[K^+]_s}{[K^+]_u}}$$

$$SUSPPUP = \frac{\frac{[Na^+]_s}{[Na^+]_u}}{\frac{([K^+]_s)^2}{[K^+]_u}}$$

Interpretation:

Referenzbereich für SUSPUP: 3,6 – 22,6

Referenzbereich für SUSPPUP: 0,6 – 5,3 (Willenberg, et al., 2009)

Erhöhte Werte sprechen für vermehrte mineralokortikoide Stimulation der distalen Tubuli und der Sammelrohre, z. B. bei Hyperaldosteronismus.



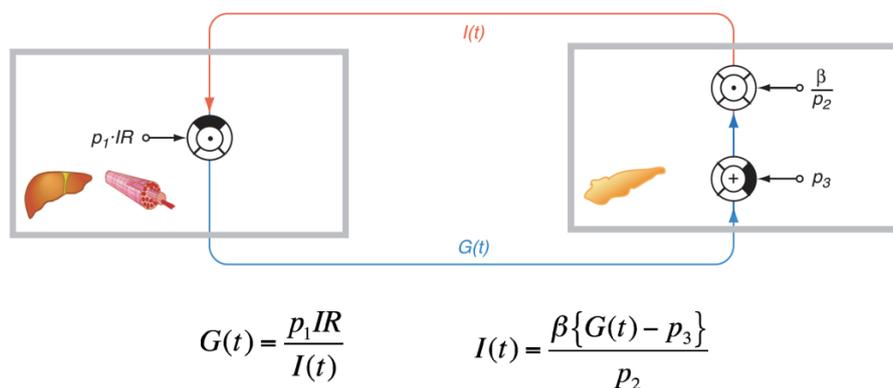
2.3 Insulin-Glukose-Homöostase

2.3.1 Homeostasis Model Assessment (HOMA)

Indikation:

Diagnosestellung der Insulinresistenz, Differentialdiagnose von frühen Störungen der Glukosehomöostase (Matsumoto, Yano, Ueki, & Miyake, 1998).

Physiologisches Testprinzip:



Dem Verfahren liegt ein einfaches Modell der Insulin-Glukose-Homöostase zu Grunde, das nach zwei Parametern, einem Schätzmaß für die Insulinresistenz (HOMA-IR) und einem Schätzer für die Betazellfunktion (HOMA-Beta) aufgelöst wird (Hosker, et al., 1985).

Voraussetzungen:

Gleichzeitige Bestimmung von Insulin und Glukose im Nüchternzustand

Vorbereitung:

Mindestens 6 Stunden Fasten, d. h. insbesondere Verzicht auf kohlenhydrathaltige Nahrungsmittel und Getränke. Wegen der Interkonversion zwischen den Grundnährstoffen sollte zugleich auch auf fett- und proteinhaltige Nahrung verzichtet werden.

Benötigte Laborparameter:

- Glukose
- Insulin

Berechnung:

$$HOMA-IR = \frac{[Glukose] \times [Insulin]}{p_1}$$



$$HOMA-Beta = \frac{p_2 \times [Insulin]}{[Glukose] - p_3} \%$$

Konstante Parameter sind im Anhang wiedergegeben. Die Insulinkonzentration wird in $\mu\text{IU/ml}$ oder mIU/l erwartet.

Interpretation:

Ein HOMA-IR-Wert von unter 2,5 spricht für eine hinreichende Insulinsensitivität und gegen eine Insulinresistenz. Je größer HOMA-IR desto ausgeprägter die Insulinresistenz. HOMA-Beta ist normalerweise kompensatorisch an die Insulinempfindlichkeit angepasst, also erhöht bei Insulinresistenz. Ist HOMA-Beta bei Insulinresistenz normal (um 100%) drohen ein Prädiabetes oder ein Diabetes mellitus Typ 2. Die Spezifität der Testverfahren ist gering.



2.3.2 Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI)

Indikation:

Diagnosestellung der Insulinsensitivität, Differentialdiagnose von frühen Störungen der Glukosehomöostase.

Physiologisches Testprinzip:

Das Verfahren beruht ähnlich wie die HOMA-Indices auf der Beziehung zwischen nüchtern bestimmten Insulin- und Glukosekonzentrationen, verwendet jedoch ein anderes Berechnungsverfahren (Katz, et al., 2000).

Voraussetzungen:

Gleichzeitige Bestimmung von Insulin und Glukose im Nüchternzustand.

Vorbereitung:

Mindestens 6 Stunden Fasten, d. h. insbesondere Verzicht auf kohlenhydrathaltige Nahrungsmittel und Getränke. Wegen der Interkonversion zwischen den Grundnährstoffen sollte zugleich auch auf fett- und proteinhaltige Nahrung verzichtet werden.

Benötigte Laborparameter:

- Glukose
- Insulin

Berechnung:

$$QUICKI = \frac{1}{\log[Insulin] + \log[Glukose]}$$

Die Insulinkonzentration wird in $\mu\text{IU/ml}$ oder mIU/l erwartet, die Glukosekonzentration in mg/dl .

Interpretation:

Der QUICKI-Index korreliert mit der Metabolic Clearance Rate in Clamp-Untersuchungen. Ein Wert von über 0,4 spricht für eine hinreichende Insulinsensitivität und gegen eine Insulinresistenz. Je geringer der QUICKI-Index desto ausgeprägter ist die Insulinresistenz.



2.3.3 Amended Insulin-Glucose Ratio (AIGR)

Indikation:

Differentialdiagnose der Hypoglykämie (Nauck & Meier, 2012).

Physiologisches Testprinzip:

Dem Verfahren liegt ein einfaches Modell der Insulin-Glukose-Homöostase zugrunde.

Voraussetzungen:

Gleichzeitige Bestimmung von Insulin und Glukose am Ende eines Hungerversuchs.

Vorbereitung:

→ Siehe „Hungerversuch“

Benötigte Laborparameter:

- Glukose
- Insulin

Berechnung:

$$AIGR = \frac{[Insulin]}{[Glukose] - T_G}$$

T_G : Glukose-Schwellenkonzentration (s. nachfolgende Tabelle und Anhang)

Interpretation:

Werte über dem maßeinheitenspezifischen Cut-Off-Wert sprechen für eine autonome Insulinproduktion durch ein Insulinom.

Maßeinheit				
Insulin	pmol/l	mIU/l	pmol/l	mIU/l
Glukose	mmol/l	mmol/l	mg/dl	mg/dl
T_G				
	1,7 mmol/l	1,7 mmol/l	30 mg/dl	30 mg/dl
Cut-Off				
AIGR	53,6 pmol/mmol	8,9 mIU/mmol	3,0 pmol*dl/mg*I	0,5 mIU*dl/mg*I

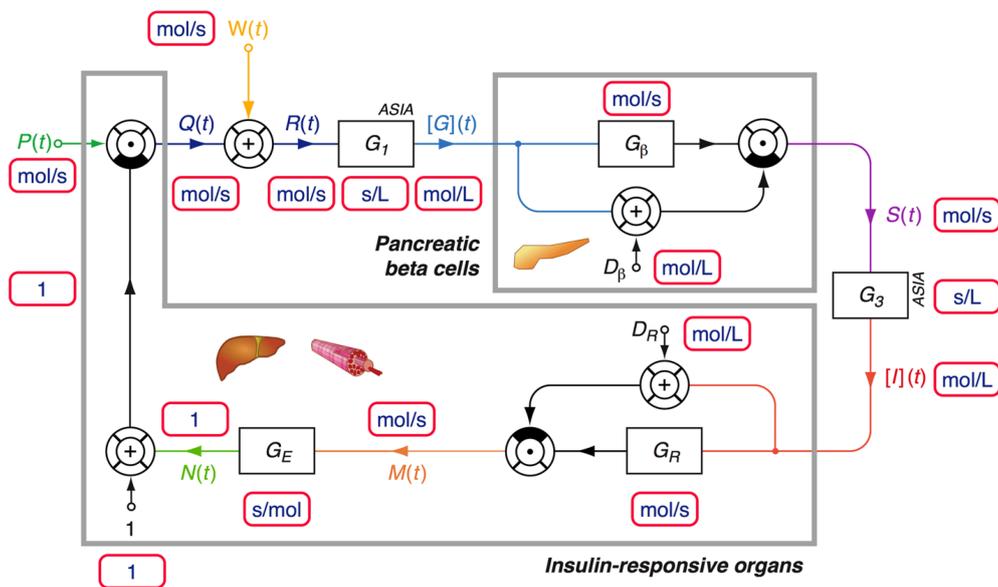


2.3.4 Sekretionsleistung der Betazellen (SPINA-GBeta)

Indikation:

Ermittlung der Betazellfunktion zur Differentialdiagnose früher Störungen der Glukosehomöostase (Dietrich, et al., 2022).

Physiologisches Testprinzip:



Das Berechnungsverfahren beruht auf einem modernen nichtlinearen Modell der Insulin-Glukosehomöostase, das nach der Sekretionsleistung der Betazellen, d. h. nach der maximalen Sekretionsrate unter stimulierten Bedingungen (G_β) aufgelöst wird.

Voraussetzungen:

Gleichzeitige Bestimmung von Insulin und Glukose im Nüchternzustand. Berechnung nicht sinnvoll unter Insulintherapie.

Vorbereitung:

Mindestens 6 Stunden Fasten, d. h. insbesondere Verzicht auf kohlenhydrathaltige Nahrungsmittel und Getränke. Wegen der Interkonversion zwischen den Grundnährstoffen sollte zugleich auch auf fett- und proteinhaltige Nahrung verzichtet werden.

Benötigte Laborparameter:

- Glukose
- Insulin



Berechnung:

$$\hat{G}_\beta = \frac{[Insulin] \cdot (D_\beta + [Glukose])}{G_3 \cdot [Glukose]}$$

Konstante Parameter sind im Anhang wiedergegeben. Die Insulinkonzentration wird in pmol/l erwartet, die Glukosekonzentration in mmol/l. Die Messwerte sind ggf. umzurechnen.

Interpretation:

Der Referenzbereich für SPINA-GBeta liegt, auf der Grundlage der NHANES-Studie, bei 0,65–3,69 pmol/s. Es ist allerdings zu beachten, dass die Betazellfunktion von der Insulinsensitivität abhängt. Sie steigt an bei niedrigem SPINA-GR (und hohem HOMA-IR), um die Insulinresistenz auszugleichen (dynamische Kompensation).

Das Verfahren ist zuverlässiger als HOMA-Beta.



2.3.5 Rekonstruierte Insulin-Rezeptorverstärkung (SPINA-GR)

Indikation:

Ermittlung der Insulinsensitivität zur Differentialdiagnose früher Störungen der Glukosehomöostase (Dietrich, et al., 2022).

Physiologisches Testprinzip:

Das Berechnungsverfahren beruht auf dem nichtlinearen Modell der Insulin-Glukosehomöostase, das auch SPINA-GBeta zugrundeliegt.

Voraussetzungen:

Gleichzeitige Bestimmung von Insulin und Glukose im Nüchternzustand.

Vorbereitung:

Mindestens 6 Stunden Fasten, d. h. insbesondere Verzicht auf kohlenhydrathaltige Nahrungsmittel und Getränke. Wegen der Interkonversion zwischen den Grundnährstoffen sollte zugleich auch auf fett- und proteinhaltige Nahrung verzichtet werden.

Benötigte Laborparameter:

- Glukose
- Insulin

Berechnung:

$$\hat{G}_R = \frac{G_1 \cdot P \cdot (D_R + [Insulin])}{G_E \cdot [Insulin] \cdot [Glukose]} - \frac{D_R}{G_E \cdot [Insulin]} - \frac{1}{G_E}$$

Konstante Parameter sind im Anhang wiedergegeben. Die Insulinkonzentration wird in pmol/l erwartet, die Glukosekonzentration in mmol/l. Die Messwerte sind ggf. umzurechnen.

Interpretation:

Der Referenzbereich für SPINA-GR liegt, auf der Grundlage der NHANES-Studie, bei 1,45–8,38 mol/s. Erniedrigte Werte sprechen für Insulinresistenz.

Das Verfahren ist zuverlässiger als HOMA-IR oder QUICKI.

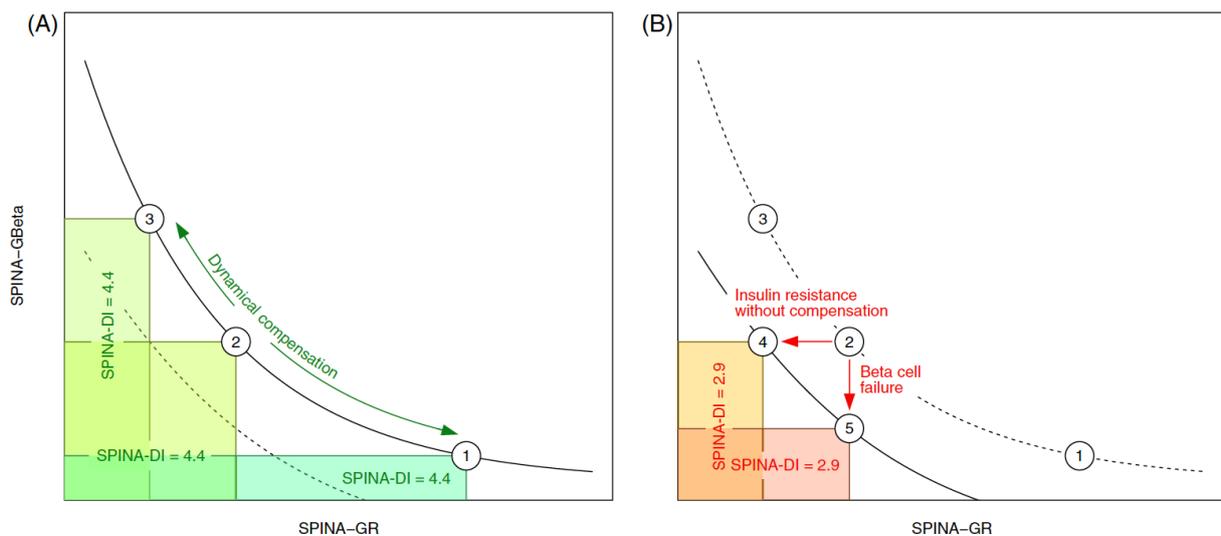


2.3.6 Statischer Dispositionsindex (SPINA-DI)

Indikation:

Maßzahl für die Gesamtleistung des Insulin-Glukose-Regelkreises (Dietrich, et al., 2024).

Physiologisches Testprinzip:



Das Berechnungsverfahren berechnet die Kreisverstärkung der Insulin-Glukose-Homöostase als Produkt aus SPINA-GBeta und SPINA-GR.

Voraussetzungen:

Gleichzeitige Bestimmung von Insulin und Glukose im Nüchternzustand.

Vorbereitung:

Mindestens 6 Stunden Fasten, d. h. insbesondere Verzicht auf kohlenhydrathaltige Nahrungsmittel und Getränke. Wegen der Interkonversion zwischen den Grundnährstoffen sollte zugleich auch auf fett- und proteinhaltige Nahrung verzichtet werden.

Benötigte Laborparameter:

- Glukose
- Insulin



Berechnung:

$$DI = \hat{G}_\beta \cdot \hat{G}_R$$

Interpretation:

Der Referenzbereich für SPINA-DI liegt, auf der Grundlage der NHANES-Studie, bei 4,01–7,65. Erniedrigte Werte sprechen für eine prädiabetische oder diabetische Stoffwechsellage, erhöhte Werte für eine Neigung zu Hypoglykämien.

Das Verfahren hat eine höhere Reliabilität als andere statische Funktionstests wie HOMA oder QUICKI und eine höhere diagnostische Trennschärfe als der oGTT-basierte Dispositionsindex nach Matsuda und DeFronzo.



3 Anhang

3.1 Konstante Parameter für gebräuchliche statische Funktionstests

Symbol	Erklärung	Wert
α_T	Verdünnungsfaktor für T4	0,1 l ⁻¹
β_T	Clearance-Exponent für T4	1,1e-6 sec ⁻¹
D_T	EC ₅₀ für TSH	2,75 mIU/L
K_{41}	Dissoziationskonstante für T4 am TBG-Molekül	2e10 L/mol
K_{42}	Dissoziationskonstante für T4 am TTR-Molekül	2e8 L/mol
α_{31}	Verdünnungsfaktor für T3	0,026 l ⁻¹
β_{31}	Clearance-Exponent für T3	8e-6 sec ⁻¹
K_{M1}	Dissoziationskonstante der Typ-1-Dejodinase	500 nmol/L
K_{30}	Dissoziationskonstante für T3 am TBG-Molekül	2e9 L/mol
[TBG]	TBG-Standardkonzentration	300 nmol/L
[TTR]	TTR-Standardkonzentration	4,5 µmol/L
β	Korrekturkoeffizient für logarithmisches Standardmodell der Schilddrüsenhomöostase	0,1345
T_G	„Glucose threshold“ (Glukose-Schwellenkonzentration)	1,7 mmol/l 30 mg/dl
p_1	Hilfsparameter der Glukoneogenese	22,5 (Glukose in mmol/l) 405 (Glukose in mg/dl)
p_2	Bremskonstante der Insulinsekretion	20 (Glukose in mmol/l) 360 (Glukose in mg/dl)
p_3	Hilfsparameter der Insulinsekretion	3,5 (Glukose in mmol/l) 63 (Glukose in mg/dl)
α_G	Verdünnungsfaktor für Glukose	0,1 l ⁻¹
β_G	Clearance-Exponent für Glukose	7,1e-4 s ⁻¹
G_1	α_G/β_G	154,93 s/l
α_I	Verdünnungsfaktor für Insulin	0,2 l ⁻¹
β_I	Clearance-Exponent für Insulin	3,4e-3 s ⁻¹
G_3	α_I/β_I	58,8 s/l
D_β	EC ₅₀ für Glukose an Betazellen	7 mmol/l
D_R	EC ₅₀ für Insulin am Rezeptor	1,6 nmol/l
G_E	Effektorverstärkung	50 s/mol
P	Konstitutive endogene Glukoseproduktion	150 µmol/s

Die übliche Berechnungs-Software und die gängigen Excel-Tabellen enthalten diese Konstanten und erfordern keine Neueingabe. Die Werte werden hier für den Fall angegeben, dass die Gleichungen manuell bzw. mittels Taschenrechners berechnet werden (oder dass geplant ist, Software zu entwickeln).



3.2 Übersicht über Varianten des oGTT

Die folgende Tabelle liefert eine Übersicht über die verschiedenen Formen des oralen Glukosetoleranztests. Details sind oben unter der jeweiligen ausführlichen Beschreibung aufgeführt.

	V.a. Diabetes mellitus Typ 2 oder pathologische Glukose-homöostase (IFG / IGT)	V.a. Insulinresistenz	V. a. Gestationsdiabetes (GDM)	V. a. PCO-Syndrom	Unklare Hypoglykämien	V. a. Akromegalie
Erforderliche Werte	Glucose (0, 60, 120 Minuten)	Glucose (0, 60, 120 Minuten) Insulin (0 Minuten)	Glucose (0, 60, 120 Minuten)	Glucose (0, 120 Minuten) Insulin (0 Minuten)	Verlängerter oGGT über 5 Std. (s. o.)	Glucose und Wachstumshormon (STH) (0, 30, 60, 90, 120, 150, 180 Minuten)
Optional		Matsuda-deFronzo-Index: Glucose + Insulin je 0, 30, 60, 90, 120 Minuten		Matsuda-deFronzo-Index (siehe links)	Matsuda-deFronzo-Index (siehe links)	



4 Literaturverzeichnis

- Abdu, T. A., Elhadd, T. A., Neary, R., & Clayton, R. N. (1999). Comparison of the Low Dose Short Synacthen Test (1 µg), the Conventional Dose Short Synacthen Test (250 µg), and the Insulin Tolerance Test for Assessment of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis in Patients with Pituitary Disease. *JCEM*, 84(3), S. 838–43.
- Beck-Peccoz, P., Lania, A., Beckers, A., Chatterjee, K., & Wemeau, J.-L. (6 2013). 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Eur Thyroid J*, S. 76–82.
- Daikeler, R., Waibel, S., & Use, G. (2017). *Diabetes - Evidenzbasierte Therapie und Diagnostik*. KT-Books.
- Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie. (2010). *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*. (H. Lehnert, Hrsg.) Stuttgart: Georg-Thieme-Verlag.
- Dickstein, G., Shechner, C., Nicholson, W. E., Rosner, I., Shen-Orr, Z., Adawi, F., & Lahav, M. (4 1991). Adrenocorticotropin stimulation test: effects of basal cortisol level, time of day, and suggested new sensitive low dose test. *JCEM*, 72(4), S. 773–8.
- Dietrich, J. W., Abood, A., Dasgupta, R., Anoop, S., Jebasingh, F. K., Spurgeon, R., . . . Boehm, B. O. (2024). A novel simple disposition index (SPINA-DI) from fasting insulin and glucose concentration as a robust measure of carbohydrate homeostasis. *Journal of Diabetes*.
- Dietrich, J. W., Dasgupta, R., Anoop, S., Jebasingh, F., Kurian, M. E., Inbakumari, M., . . . Thomas, N. (2022). SPINA Carb: a simple mathematical model supporting fast in-vivo estimation of insulin sensitivity and beta cell function. *scientific reports*, p. 17659.
- Dietrich, J. W., Gieselbrecht, K., Holl, R. W., & Boehm, B. O. (2006). Absorption kinetics of levothyroxine is not altered by proton-pump inhibitor therapy. *Hormone and Metabolic Research*, S. 57-9.
- Dietrich, J. W., Landgrafe-Mende, G., Wiora, E., Chatzitomaris, A., Klein, H., Midgley, J. E., & Hoermann, R. (2016). Calculated Parameters of Thyroid Homeostasis: Emerging Tools for Differential Diagnosis and Clinical Research. *Frontiers in Endocrinology*.
- Dietrich, J. W., Schifferdecker, E., Schatz, H., & Klein, H. H. (2021). Endokrine und Stoffwechseldiagnostik. In J. Fritze, J. Breuer, A. Popa, D. Scholtysik, J. Seifert, & M. Wich, *Die Ärztliche Begutachtung*. Berlin, Heidelberg, New York: SpringerNature.
- Droste, M. (2020). Funktionstests in der Endokrinologie. In S. Diederich, J. Feldkamp, M. Grußendorf, & M. Reincke, *Referenz Endokrinologie und Diabetologie* (S. 626–37). Stuttgart: Thieme.
- Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., Turner, R. C., & Matthews, D. R. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28, S. 412-9.



- Katz, A., Nambi, S., Mather, K., Baron, A., Follmann, D., Sullivan, G., & Quon, M. (Jul 2000). Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, S. 2402-10.
- Matsuda, M., & DeFronzo, R. A. (1999). Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*, S. 1462–70.
- Matsumoto, K., Yano, M., Ueki, Y., & Miyake, S. (4 1998). Response to van Haeften: The formula for the insulin resistance index in homeostasis model assessment. *Diabetes Care*, S. 673-4.
- Nauck, M. A., & Meier, J. J. (4. 12 2012). Diagnostic Accuracy of an “Amended” Insulin–Glucose Ratio for the Biochemical Diagnosis of Insulinomas. *Annals of Internal Medicine*, S. 767–75.
- Persani, L., Brabant, G., Dattani, M., Bonomi, M., Feldt-Rasmussen, U., Fliers, E., . . . van Trotsenburg, A. (2018). 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*, 225-37.
- Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U. A., Landgraf, R., Nauck, M., Freckmann, G., . . . Schleicher, E. (2019). Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie*, S. S111-118.
- Siegel, S. F., Finegold, D. N., Lanes, R., & Lee, P. A. (27. September 1990). ACTH Stimulation Tests and Plasma Dehydroepiandrosterone Sulfate Levels in Women with Hirsutism. *The New England Journal of Medicine*, S. 849-54.
- Ueland, G. Å., Dahl, S. R., Methlie, P., Hessen, S., Husebye, E. S., & Thorsby, P. M. (2022, 8). Adrenal steroid profiling as a diagnostic tool to differentiate polycystic ovary syndrome from nonclassic congenital adrenal hyperplasia: pinpointing easy screening possibilities and normal cutoff levels using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Fertility and Sterility*, pp. 384-91.
- Willenberg, H. S., Kolentini, C., Quinkler, M., Cupisti, K., Krausch, M., Schott, M., & Scherbaum, W. A. (1 2009). The serum sodium to urinary sodium to (serum potassium)² to urinary potassium (SUSPPUP) ratio in patients with primary aldosteronism. *European Journal of Clinical Investigation*, 39(1), S. 43-50.
- Xiang, T., Wang, Y., Lan, T., & Zhou, L. (2020). Calcium-mediated parathyroid hormone suppression test in uraemic secondary hyperparathyroidism. *Nephrology (Carlton)*, 26(2), S. 164-9.