

Sinnvolle Anwendung endokrinologischer Tests

Bonne utilisation de tests endocrinologiques

Mirjam Christ-Crain, Ursula Schild, Beat Müller

Quintessenz

● Hormone unterliegen einer Feedbackregulation und werden meist pulsatil und / oder zyklisch sezerniert. Deshalb sind isoliert gemessene Hormonwerte oft irreführend. Funktionelle Tests können hier in der Differentialdiagnose weiterhelfen.

● Gewisse Tests werden aufgrund der Entwicklung sensitiverer basaler Hormon-Assays nicht mehr so häufig angewandt – wie zum Beispiel der TRH-Test in der Abklärung von Schilddrüsendiffunktionen. Andererseits wurden neue Assays entwickelt, die auf einfache Weise die diagnostische Zuverlässigkeit verbessern können.

● Dabei ist vor allem die mitternächtliche Messung von Kortisol im Speichel bei der Cushing-Abklärung sowie die Messung der freien, fraktionierten Metanephine im Plasma bei der Diagnose des Phäochromozytoms wichtig. Bei Verdacht auf einen Hyperaldosteronismus wird die Messung der Aldosteron-Renin-Ratio immer mehr zum «firstline»-Screening-Test. Der Insulinhypoglykämietest ist nach wie vor der Goldstandard zur Diagnose einer Nebenniereninsuffizienz und kann, kombiniert mit LHRH und THR-Test, auch zur Abklärung der restlichen Hypophysenachsen eingesetzt werden. Eine gute Alternative in der Praxis zur Beurteilung der Nebennierenfunktion ist der Synacthentest.

● Der Durstversuch hilft bei der Abklärung des Diabetes insipidus und der Fastentest bei der Insulinomdiagnostik. Beide Tests können jeweils in einer einfacheren, kürzeren Variante in ambulantem Setting und bei pathologischem Resultat in einer längeren, komplizierteren Variante mit Hospitalisation des Patienten durchgeführt werden. Weitere Tests, die zur Durchführung die Überweisung an einen Spezialisten benötigen, sind der Pentagastrintest bei der Abklärung des medullären Schilddrüsenkarzinoms, der Glukose-Suppressionstest zur Diagnostik der Akromegalie sowie der GRF-Arginintest zur Feststellung eines Wachstumshormonmangels.



CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 1127 oder im Internet unter www.smf-cme.ch

Quintessence

● *Les hormones sont soumises à une régulation par feedback et sont la plupart du temps sécrétées de manière pulsatile et/ou cyclique. Les concentrations d'hormones dosées isolément sont donc souvent trompeuses. Des tests fonctionnels peuvent alors aider au diagnostic différentiel.*

● *Certains tests ne sont plus si souvent utilisés en raison de l'existence d'assays d'hormones basales plus sensibles, comme le test à la TRH dans le diagnostic des dysfonctions thyroïdiennes. D'autres assays ont d'autre part été mis au point pour améliorer simplement la fiabilité diagnostique.*

● *Sont importants surtout le dosage du cortisol à minuit dans la salive pour le diagnostic d'un Cushing, ou celui de la métanéphrine libre, fractionnée dans le plasma pour le diagnostic du phéochromocytome. En cas de suspicion d'hyperaldostéronisme, le calcul du quotient aldostérone-rénine devient toujours plus un test de screening «first line». Le test insuline-hypoglycémie est toujours le standard or du diagnostic d'une insuffisance surrénalienne et, avec les tests LHRH et TRH, il peut s'utiliser également pour le diagnostic de l'axe hypophysaire. Une bonne alternative en pratique pour évaluer la fonction surrénalienne est le test au Synacthen.*

● *Le test de soif contribue au diagnostic du diabète insipide et le test de jeûne au diagnostic de l'insulinome. Ces deux tests peuvent s'effectuer selon une variante simple, brève, en ambulatoire, et si le résultat est pathologique, selon une variante plus longue, plus compliquée, au cours d'une hospitalisation du patient. D'autres tests imposant le recours au spécialiste sont le test à la pentagastrine pour le diagnostic du carcinome médullaire de la thyroïde, le test de suppression du glucose pour le diagnostic de l'acromégalie et le test d'arginine-GRF pour celui d'un manque d'hormone de croissance.*

Traduction Dr G.-A. Berger

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 1128 ou sur internet sous www.smf-cme.ch

Übersicht

1. Tests bei Verdacht auf Cushing-Syndrom.
2. Tests bei Verdacht auf Hyperaldosteronismus.
3. Tests bei Verdacht auf Phäochromozytom.
4. Tests bei Verdacht auf Nebenniereninsuffizienz.
5. LHRH Test bei Hypogonadismus.
6. TRH Test bei Schilddrüsendysfunktionen.
7. Durstversuch.
8. Fastentest.
9. Kalzium-Belastungstest.
10. Pentagastrintest.
11. HGH-Suppressstions-Test.
12. Tests bei Verdacht auf Wachstumshormonmangel.

Einführung

Hormone unterliegen in der Regel einer Feedbackregulation und werden oft pulsatil und/oder zyklisch sezerniert. Deshalb sind isoliert gemessene, erhöhte oder erniedrigte Hormonwerte oft irreführend beziehungsweise diagnostisch nicht wegweisend. Funktionelle Tests können in der Differentialdiagnose ausgewählter Endokrinopathien weiterhelfen. In der Folge werden wir für die wichtigsten endokrinologischen Tests jeweils auf die Hauptindikation (Testprinzip), die praktische Vorbereitung und Durchführung, Nebenwirkungen und Kontraindikationen sowie die Auswertung eingehen [1]. Die angegebenen Normwerte basieren auf den Erfahrungen der Autoren und können abhängig vom Labor und verwendetem Assay leicht unterschiedlich ausfallen. Die Durchführung und Interpretation der Tests ist mitunter komplex und anspruchsvoll, weswegen die Konsultation eines Facharztes für Endokrinologie empfohlen wird.

1. Tests bei Verdacht auf Cushing-Syndrom

Als Screeningteste bei Verdacht auf Cushing-Syndrom werden vor allem die 24-Stunden-Kortisolurie und seit neustem die mitternächtliche Kortisolmessung im Speichel durchgeführt.

24-Stunden-Kortisolurie

- Testprinzip: Wegen starker Schwankung der Kortisolspiegel in Abhängigkeit von der Tageszeit ist eine integrale Kortisolmessung besser geeignet als die Erfassung von Einzelwerten.
- Durchführung: Der Patient erhält einen Urinbehälter nach Hause (kein Zusatz nötig, HCl ist kein Störfaktor). Urinsammlung wird von morgens 08 Uhr (erster Morgenurin wird verworfen) bis am Folgetag wieder 08 Uhr (erster Morgenurin wird noch gesammelt) durchgeführt.

- Auswertung: Je nach Assay sind die *Cutoffs* unterschiedlich. An der Klinik der Autoren schliesst ein 24-Stunden-Kortisolwert <500 nmol/L einen Hyperkortizismus mit einer grossen Zuverlässigkeit aus (Sensitivität und Spezifität $>95\%$).
- *Caveats*: Die Kortisolsammeldauer ist unzuverlässig. Eine Kontrolle der tatsächlichen Sammeldauer mit der Kreatininurie ist zu empfehlen: Faustregel: Kreatinin im Urin = 100 (schlanke Personen) – 250 (sehr muskulöse Personen) $\mu\text{mol/kg/d}$. Richtwert Männer 11,7–17,6 mmol/L; Frauen 7,0–9,5 mmol/L.

Speichelkortisol

- Testprinzip: Misst freies, ungebundenes Kortisol und nützt so die bei Cushing-Syndrom aufgehobene zirkadiane Tages-Rhythmik aus.
- Durchführung: Der Patient erhält eine tamponähnliche Salivette, die er um 23 Uhr zwei Minuten im Mund behalten und anschliessend im Plastikbehälter im Kühlschrank aufbewahren sollte bis zum nächsten Morgen.
- Auswertung: Ein Wert $<3,6$ nmol/L schliesst mit grosser Zuverlässigkeit (Sensitivität und Spezifität $>95\%$) einen Hyperkortizismus aus [2].
- *Caveats*: Verfügbarkeit des sensitiven Kortisolassays.

Dexamethason-Suppressionstest

- Testprinzip: Bei intaktem Regelkreis supprimiert Dexamethason die CRH- und ACTH-Sekretion, so dass das endogene Kortisol absinkt.
- Durchführung: Die Patienten werden angewiesen, zwischen 23 und 24 Uhr eine Tablette (1 mg) Dexamethason einzunehmen. Blutentnahme (BE) um 08 Uhr des Folgetags im nüchternen Zustand.
- Nebenwirkungen (NW) / Kontraindikationen (KI): Schwangerschaft und Stillzeit.
- Auswertung: Der Kortisolwert um 08 Uhr sollte <50 nmol/L sein, womit ein Cushing-Syndrom mit grosser Zuverlässigkeit ausgeschlossen ist.
- *Caveats*: Relativ schlechte Spezifität mit falsch positiven Resultaten bei bis zu einem Viertel der Patienten! Der Test ist deshalb unserer Ansicht nach weniger als «firstline»-Screening-Test geeignet [3].

Dexamethason-CRH-Test

- Testprinzip: Differentialdiagnose von autonomem, hypophysärem versus stressbedingtem Hyperkortizismus. Dabei wird die Eigenschaft von autonomen ACTH-produzierenden Hypophysentumoren ausgenützt, indem sich diese weniger durch Dexamethason supprimieren, jedoch vermehrt durch CRH stimulieren lassen.

- Durchführung: Tag 1 und 2: Dexamethason 0,5 mg um 12, 18, 24 und 06 Uhr. Tag 3: ab Mitternacht nüchtern. Testdurchführung Tag 3:
0': Blutentnahme (BE) Serum 7,5 ml, EDTA 7,5 ml auf Eis
30': CRH 1 µg/kg Körpergewicht i.v. über 1 Minute
45': BE Serum 7,5 ml, EDTA 7,5 ml auf Eis.
- NW/KI: Während intravenöser Gabe von CRH metallischer Geschmack im Mund, Flush und Atemnot möglich; allergische Reaktionen sind beschrieben. Schwangerschaft und Stillzeit.
- Auswertung: Ein Kortisolwert >38 nmol/L 15' nach CRH spricht mit hoher Sensitivität und Spezifität für das Vorliegen eines ACTH-abhängigen Hyperkortizismus. Ein gleichzeitiger ACTH-Wert >15 ng/L unterstützt den Verdacht auf Morbus Cushing.
- NW/KI: Hypotension (regelmässige BDMessung nötig), Schwangerschaft, Stillzeit, herabgesetzte Fahrtauglichkeit.
- Auswertung: Eine ARR <40 pmol/L/mU/L schliesst einen Hyperaldosteronismus mit grosser Sicherheit aus, während bei einer ARR >80 mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Hyperaldosteronismus vorliegt. Beachtenswert ist der Einfluss der Begleitmedikation beziehungsweise der antihypertensiven Therapie: Die ARR wird erhöht durch Betablocker (2 Wochen pausieren) und in geringerem Masse durch nicht steroidale Antirheumatika (NSAID) und Methyldopa. Die ARR wird erniedrigt durch Aldactone (4 Wochen absetzen), ACE-Hemmer, AT-II-Antagonisten und in geringerem Masse durch Kalziumantagonisten. Oft kann jedoch die antihypertensive Therapie nicht abgesetzt werden, vor allem bei sehr hohen Blutdruckwerten. Amlodipin (Norvasc®), Cardura, Hytrin oder Loniten haben einen vernachlässigbaren Einfluss auf die ARR. Ist zudem die ARR, z.B. unter Betablockade, <40 pmol/L/mU/L, so ist ein Hyperaldosteronismus sicher ausgeschlossen. Umgekehrt ist eine erhöhte ARR unter ACE-Hemmertherapie (mit oder ohne Diuretika) umso verdächtiger auf das Vorliegen einer Autonomie, worauf der Captopriltest beruht.

2. Tests bei Verdacht auf Hyperaldosteronismus

24-Stunden-Aldosteronurie (analog 24-Stunden-Kortisolurie)

- Testprinzip: Wegen starker Tagesschwankungen ist eine integrale Aldosteronmessung besser geeignet als die Erfassung von Einzelwerten.
- Durchführung: Analog 24-Stunden-Kortisolurie.
- Auswertung: Ein 24-Stunden-Aldosteronwert <33 nmol/d schliesst einen Hyperaldosteronismus mit grosser Zuverlässigkeit aus. Eine salzarme Diät (<100–200 mmol Na/Tag) führt zu einer funktionell hohen Aldosteronproduktion.
- *Caveats*: Analog 24-Stunden-Kortisolurie.

Aldosteron-Renin-Ratio (ARR) vor und nach Captopril

Die ARR wird bei Patienten mit V.a. Hyperaldosteronismus (vor allem bei Hypertonie und gleichzeitig Hypokaliämie <4 mmol/L) immer mehr zum «firstline»-Screening-Test.

- Testprinzip: Die autonome Aldosteronproduktion führt zu einer Suppression des physiologischen Triggers Renin. Eine erhöhte ARR ist eines der ersten Zeichen für einen Hyperaldosteronismus. Die Spezifität wird erhöht durch die Messung der ARR nach Gabe eines ACE-Hemmers (Captopril, «Captopriltest»).
- Durchführung: (Patient sitzend oder liegend):
0': BE Renin/Aldosteron (Serum 5,5 ml, EDTA 2,7 ml),
anschliessend 1 Tablette Captopril (Lopirin®) 25 mg per os.
120': BE Renin / Aldosteron (Serum 5,5 ml, EDTA 2,7 ml). Bei beiden BE wird die ARR berechnet.

3. Tests bei Verdacht auf Phäochromozytom

24-Stunden-Katecholamin- und Metanephrinurie (analog 24-Stunden-Kortisolurie)

- Testprinzip: Vor allem wegen Stressabhängigkeit ist eine integrale Katecholaminmessung besser geeignet als die Erfassung von Einzelwerten.
- Durchführung: Analog 24-Stunden-Kortisolurie.
- Auswertung: Adrenalin ist normalerweise <110 nmol/d (<22 nmol/mmol Kreatinin), Noradrenalin <75 nmol/d (<45 nmol/mmol Kreatinin), die Metanephrine <1500 nmol/d (<200 nmol/mmol Kreatinin) und die Normetanephrine <4500 nmol/d (<250 nmol/mmol Kreatinin).
- *Caveats*: Analog 24-Stunden-Kortisolurie.
- Sonstiges: Bei Inzidentalom kann die 24-Stunden-Urinuntersuchung auch kombiniert werden mit der gleichzeitigen Bestimmung der 24-Stunden-Kortisol-, -Aldosteron- und Katecholaminurie im angesäuerten Urin (d.h. mit 20 ml 6molarem HCl-Zusatz). Die Bestimmung der freien, fraktionierten Metanephrine aus dem Plasma via HPLC wird in letzter Zeit als zuverlässigerer Marker zum Ausschluss eines Phäochromozytoms propagiert [4].

Glukagon-Clonidintest

Dieser kann in der Differentialdiagnose des Phäochromozytom hilfreich sein. Er kann kombiniert oder getrennt durchgeführt werden. Die Indikation für den Glukagontest ist vor allem ein starker klinischer Verdacht trotz normalen Katecholaminwerten. Der Clonidintest ist vor allem bei grenzwertig erhöhten Katecholaminwerten hilfreich, weil die Supprimierbarkeit der Katecholamine getestet wird.

- Testprinzip: Normalerweise stimuliert Glukagon die Sekretion von Adrenalin und Noradrenalin, während Clonidin die Sekretion hemmt. Bei einem Phäochromozytom kommt es durch die Glukagon- und Clonidingabe zu einer überschüssigen Stimulation sowie ausbleibender Suppression der Katecholamine.
- Durchführung: Folgende Medikamente müssen mindestens 48 h vor dem Test gestoppt werden: Diuretika, Betablocker, Theophyllin, Ventolin, Panadol, trizyklische Antidepressiva, des weiteren keine koffeinhaltigen Getränke, kein Alkohol.
0': BE Adrenalin, Noradrenalin auf Eis (7,5 ml Li-Hep-Plasma), anschliessend Glukagon 1 mg i.v. über 15 Sekunden.
1', 2' und 5': jeweils BE Adrenalin, Noradrenalin auf Eis (7,5 ml Li-Hep-Plasma).

Unmittelbar anschliessend Clonidintest:

- 0': BE Adrenalin, Noradrenalin auf Eis (7,5 ml Li-Hep-Plasma). 2 Tabletten zu 0,15 mg Catapresan® per os.
- 120' und 180': BE Adrenalin, Noradrenalin auf Eis (7,5 ml Li-Hep-Plasma).
- NW/KI: Beim Vorliegen eines Phäochromozytoms kann es als Folge der Glukagongabe zu einer hypertonen Krise kommen. Falls der BD >200 mm Hg steigt, kann Regitin 5-10 mg i.v. zur Senkung verwendet werden. Als Folge der Catapresangabe sind Hypotonie, Müdigkeit, herabgesetzte Fahrtauglichkeit möglich. Allergische Reaktionen gegen die Wirkstoffe Glukagon und Catapresan® wurden beschrieben.
- Auswertung: Verdacht auf Phäochromozytom bei einem Anstieg der Katecholamine nach Glukagongabe auf >300% und/oder absoluter Anstieg >10000 pmol/L sowie fehlende Suppression nach Clonidingabe, d.h. Summe der basalen Katecholamine >5000, nach 3 h >2750 pmol/L und/oder Abnahme der Katecholamine <40%.
- Sonstiges: Normwerte für die Metanephrine bei Glukagon-Clonidintest gibt es nicht, werden aber zurzeit an unserer Klinik evaluiert.

4. Tests bei Verdacht auf Nebenniereninsuffizienz

Synacthenteste

Zum Erfassen einer primären Nebenniereninsuffizienz ist der 250-µg-Synactentest geeignet. Von einigen Autoren wird zum Erfassen der sekundären Nebenniereninsuffizienz der 1-µg(sog. «low dose»-)Synacthentest empfohlen, da eine sekundäre Nebenniereninsuffizienz durch einen zu starken ACTH-Stimulus überdeckt und verpasst werden kann [5]. Leider sind jedoch keine 1-µg-ACTH-Ampullen kommerziell erhältlich und müssen durch entsprechende Verdünnung in 0,9% NaCl selber hergestellt werden.

- Testprinzip: ACTH stimuliert in der gesunden Nebenniere die Biosynthese von Mineralo- und Glukokortikosteroiden.
- Durchführung:
0': BE Kortisol, anschliessend 250 µg beziehungsweise 1 µg ACTH i.v., je nach Indikation.
30': BE Kortisol.
60' (nur bei 250-µg-Test): BE Kortisol.
- NW/KI: Allergische Reaktionen gegen den Wirkstoff ACTH sind von der früher gebräuchlichen, therapeutischen Anwendung von ACTH beschrieben, in unserer Erfahrung beim Synacthentest aber noch nie aufgetreten.
- Auswertung: Kortisol sollte beim 250-µg-Test nach 30' beziehungsweise 60' >550 nmol/L, beim 1-µg-Test nach genau 30' >500 nmol/L ansteigen.

Insulinhypoglykämietest

Der Insulinhypoglykämietest zählt nach wie vor als Goldstandard zur Erfassung einer primären und sekundären Nebenniereninsuffizienz.

- Testprinzip: Eine Hypoglykämie wirkt als Stressfaktor und stimuliert dabei via CRH die ACTH- und Kortisolsekretion des Körpers.
- Durchführung: Vor dem Test ist ein EKG zur Abklärung allfälliger Kontraindikationen nötig (siehe unten).
0': BE Kortisol, HGH, ACTH, Plasmaglukose (PG), anschliessend Insulin i.v. 0,05-0,15 IU/kg (je nach Insulinresistenz), evtl. je nach PG-Wert Dosis nach 30' wiederholen.
Ziel: PG <2 mmol/L plus Hypoglykämiesymptome (neuroglykopenische Symptome: am besten gemessen, indem der Patient 100 minus konsekutive 7 rechnen muss; vegetative Symptome: Schwitzen, Zittern, Hungergefühl). Typischerweise treten diese Symptome 15 bis 45 Minuten nach Insulingabe auf.
20', 30', 45', 60' und 90': je BE Kortisol, HGH, ACTH, PG.
- Nach Testende 50 g Glukose geben sowie 50 mg Hydrocortone und ca. 30' überwachen.
- NW/KI: Es liegt in der Absicht des Tests, dass vegetative sowie neuroglykopenische Hypoglykämiesymptome wie Zittern, Hungergefühl, Schwitzen, Müdigkeit und Konzentra-

tionsschwierigkeiten auftreten. Sehr selten sind Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen bis zu hypoglykämischem Koma, Rhythmusstörungen und Angina pectoris bei vorhandener koronarer Herzkrankheit (KHK). Kontraindikationen sind deshalb eine bekannte KHK, bekannte Rhythmusstörungen sowie Epilepsie.

- Auswertung: Der normale Kortisolpeak als Reaktion auf die Hypoglykämie ist >550 nmol/L; ACTH steigt normalerweise >150 ng/L beziehungsweise 3- bis 5fach an.
- Sonstiges: Der Test kann zur Evaluation aller hypophysären Achsen erweitert werden. Dabei wird zum gleichen Zeitpunkt wie Insulin zusätzlich TRH (200 µg i.v.) zur Testung der Schilddrüsenfunktion und LHRH (100 µg i.v.) zur Testung der Gonadenachse eingesetzt. Weiterhin führt die Insulin-Hypoglykämie auch zu einer maximalen Stimulation der Wachstumshormonachse.
- Normalwerte: TSH 30' nach TRH 2–25 mU/L; PRL $>2 \times \uparrow$;
- LH nach LHRH $>3 \times \uparrow$; FSH nach LHRH $>2 \times \uparrow$;
- GH peak >5 ng/ml.

Routinemässig wird an unserer Klinik der kombinierte Insulinhypoglykämietest ein Jahr nach Hypophysenoperationen durchgeführt.

5. GnRH-Test bei Hypogonadismus

Bei der Laborconstellation tiefer Testosteronspiegel und tiefnormaler Gonadotropine beim älteren Mann kann der GnRH-Test die Differentialdiagnose zwischen sekundärem Hypogonadismus bei Hypophysenadenom und altersbedingtem Abfall der Testosteronspiegel (sog. Klimakterium virile; gemischt primär-tertiäre Ätiologie) verbessern [6].

- Testprinzip: Bei einer Läsion auf hypophysärer Ebene kommt es nach Gabe von GnRH nur zu einem ungenügenden Anstieg der Gonadotropine LH und FSH. Bei hypothalamischer Läsion und somit intakter hypophysärer Reserve kommt es als Reaktion auf GnRH zu einer übersteigerten LH- und FSH-Antwort.
- Durchführung: 100 µg GnRH i.v.; Messung von LH und FSH vor sowie 30' und 60' nach Gabe von GnRH.
- NW/KI: keine zu erwarten.
- Auswertung: Ein maximaler Anstieg von LH und FSH nach GnRH auf >15 mU/L (LH) beziehungsweise >10 mU/L (FSH) schliesst mit einer 100%igen Sensitivität und einer 75%igen Spezifität ein Hypophysenadenom aus. In diesen Fällen kann auf die Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels verzichtet werden. Bei einem Anstieg <15 beziehungsweise 10 mU/L sollte zur weiteren Abklärung und Ausschluss eines Hypophysenadenoms eine MRT des Schädels durchgeführt werden.

6. TRH-Test bei Schilddrüsen-dysfunktionen

Sowohl eine endogene als auch exogene TSH-Suppression kann negative Auswirkungen auf Herz und Knochen haben und die Gesamtmortalität bei der älteren Bevölkerung erhöhen. Deshalb ist es wichtig, das Ausmass der TSH-Suppression richtig zu erkennen und eine suppressive Eltroxintherapie richtig zu titrieren. Verglichen mit den älteren, 1.- und 2.-Generations-TSH-Assays (funktionelle Sensitivität $>0,01$ mU/L) erlaubt der TRH-Test eine feinere Abstufung der TSH-Suppression. Im Gegensatz zu den 1.- und 2.-Generationssays zeigen aber die neueren, 3.- und 4.-Generationsassays (funktionelle Sensitivität $\leq 0,01$ mU/L) eine sehr gute Korrelation zwischen basalen und stimulierten TSH-Werten auf. Falls ein sensitiver 3.- oder 4.-Generations-TSH-Assay zur Verfügung steht, bringt der TRH-Test deshalb keine zusätzliche diagnostische Information [7]. Falls jedoch «nur» ein 1.- oder 2.-Generations-Assay vorhanden ist, erlaubt der TRH-Test ein vorsichtigeres Titrieren der TSH-Suppression bei Patienten mit suppressiver Eltroxin-Therapie wie z.B. bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom.

- Testprinzip: Die Gabe von TRH stimuliert die Sekretion von TSH. Bei einer vollständigen TSH-Suppression bleibt der TSH-Anstieg nach TRH aus; bei einer partiellen TSH-Suppression kommt es nach TRH zu einem TSH-Anstieg.
- Durchführung: TRH 200 µg i.v. (beziehungsweise 2 mg nasal; 40 mg oral); BE mit TSH Messung vor und 30' nach (bei oralem TRH-Test zusätzlich 3-Stunden-Wert) TRH-Gabe.
- NW/KI: selten Nausea, ansonsten keine zu erwarten.
- Auswertung: Suppressive Eltroxin-Therapie bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom: Der TSH-Wert sollte nach TRH bei «high risk»-Situation 0,01–0,05 mU/L, bei «low-risk» Situation 0,1–0,3 mU/L betragen.

7. Der Durstversuch

Der Durstversuch wird eingesetzt zur Differentialdiagnose der psychischen Polydipsie und des Diabetes insipidus.

- Testprinzip: Bei langem Dursten kommt es physiologischerweise (und deshalb auch bei psychischer Polydipsie) zu einer ansteigenden Urinosmolarität und kontinuierlicher Abnahme des Urinvolumens. Bei langdauernder psychischer Polydipsie mit extremen Trinkmengen kann wegen einer Ausschwemmung des renalen Salzgradienten der Test auch falsch positiv ausfallen. Bei entsprechendem klinischen Verdacht sollte der tubuläre Salzgradient durch die Gabe von Minirin® über 1 Woche retabliert werden.

- Durchführung: Bei der einfacheren Variante sollte der Patient ab 20 Uhr am Vorabend dursten; der Quotient Urinosmolarität/Serumosmolarität im 2. Morgenurin sollte normalerweise $>2,5$ sein. Bei einem Quotienten $<2,5$ muss der kontrollierte Durstversuch durchgeführt werden, bei dem die Patienten während 8 h (von 8–16 Uhr) unter überwachten Bedingungen dursten. Abbruchkriterien sind eine Urinosmolarität >600 , ein Urinvolumen <90 ml/3 h, eine Gewichtsabnahme von $>3-5\%$, starker BD-Abfall oder Pulsanstieg und febrile Temperaturen. Zur Differentialdiagnose nephrogener versus zentraler Diabetes insipidus kann um 16 h Minirin® 2 µg i.v. gegeben werden.
- NW/KI: Dehydratation.
- Auswertung: Eine normale Reaktion nach 8 h ist ein Quotient Urinosmolarität/Serumosmolarität >2 , eine Gewichtsabnahme $<2\%$ und eine kontinuierliche Abnahme des Urinvolumens.
- Die Urinosmolarität 1–2 h nach Minirin® steigt typischerweise beim nephrogenen Diabetes insipidus $<10\%$ an und beim zentralen Diabetes insipidus $>50\%$ an.

8. Der Fastentest

Bei einer unklaren Nüchtern-Hypoglykämie (Plasmaglukose $<2,2$ mmol/L und hypoglykämischen Symptomen und Besserung der Symptome nach Einnahme von Kohlenhydraten) wird zur Objektivierung der Hypoglykämien und zum Ausschluss eines Insulinoms der Fastentest durchgeführt.

- Testprinzip: Physiologischerweise kommt es beim Fasten zu einem Abfall der Insulin- und Glukosewerte (Quotient Insulin/Glukose abfallend). Bei Patienten mit Insulinom und autonomer Insulinproduktion bleiben die Insulinspiegel hoch, während die Glukosespiegel stark abfallen.
- Durchführung: Bei der einfacheren Variante ist der Patient ab dem Mittagessen nüchtern. Bei einer Plasmaglukose $<3,8$ mmol/L am nächsten Morgen wird der aufwendigere Fastentest während einer 3tägigen Hospitalisation durchgeführt. Hierbei ist der Patient 3 Tage nüchtern (ausser 2–3 L kohlenhydratfreier Flüssigkeit), BE (PG, Insulin, C-Peptid) 6stündlich beziehungsweise 2stündlich falls PG $<3,3$ mmol/L, stündlich falls PG $<2,8$ mmol/L. Abbruchkriterien sind eine PG $<2,2$ mmol/L plus neuroglykopenische Symptome (serielle 100–7-Rechnung, siehe Insulinhypoglykämietest).
- NW/KI: Neuroglykopenische und vegetative Hypoglykämie-Symptome können und müssen zur Diagnosestellung auftreten.
- Auswertung: Normal ist ein Insulin (pmol/L)/Glukose (mmol/L) Quotient <30 , ein Insulinspiegel <22 pmol/L, und ein C-Peptid-Spiegel <200 pmol/L.

9. Der Kalzium-Belastungstest

Zur weiteren Abklärung bei erhöhten oder hochnormalen Kalzium- und Parathormon (PTH)-Werten wird der Kalzium-Belastungstest durchgeführt [8].

- Testprinzip: Bei intaktem Regelkreis führt die Kalziumgabe zu einer Suppression von PTH.
- Durchführung: BE vor und 2 h nach Gabe von 1 g Kalzium per os.
- NW/KI: keine zu erwarten.
- Auswertung: Die exogene Kalziumgabe führt normalerweise zu einem mindestens 50%igen Abfall des PTH-Wertes.

10. Der Pentagastrintest

Zur Diagnose und Verlaufskontrolle bei medullärem Schilddrüsenkarzinom wird der Pentagastrintest durchgeführt [9].

- Testprinzip: Die Gabe von Gastrin oder Pentagastrin führt bei Patienten mit medullärem (kalzitoninproduzierendem) Schilddrüsenkarzinom zu einer gesteigerten Kalzitoninfreisetzung.
- Durchführung: 0': basale BE Kalzitonin, anschliessend Pentagastrin 0,5 µg/kg Körpergewicht i.v. 2', 5', 10': BE Kalzitonin (Serum 5,5 ml).
- NW/KI: Übelkeit, Flush, Schwindel während Gabe von Pentagastrin sind möglich.
- Auswertung: Beim Gesunden kommt es zu einem Kalzitoninanstieg auf <30 ng/L. Bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom oder C-Zellhyperplasie sind die basalen Werte erhöht und/oder es kommt zu einer Stimulation >30 ng/L.

11. Der Glukose-Suppressionstest

Testprinzip: Durch die Glukosegabe kommt es beim Gesunden zu einer Suppression von Wachstumshormon. Bei Patienten mit autonomer Wachstumshormonproduktion (Akromegalie) ist dieser Mechanismus aufgehoben, typischerweise kommt es sogar zu einem Anstieg der Wachstumshormonausschüttung.

- Durchführung: 0': BE GH und PG, anschliessend 75 g Glukose in 300 ml Tee geben. 60' und 120': BE GH
- NW/KI: Hyperglykämie, ansonsten keine zu erwarten.
- Auswertung: Der Glukoseanstieg führt normalerweise zu einer Suppression der GH-Werte nach 60' und 120' auf 1–2,6 ng/L (je nach Literaturquelle). Bei Akromegalie fehlende Suppression oder Anstieg des Wertes.

12. Tests bei Verdacht auf Wachstumshormonmangel

Der Goldstandard zur Diagnose des Wachstumshormonmangels ist der Insulinhypoglykämietest (siehe Tests bei V.a. NN-Insuffizienz). Alternativ vor allem bei Kontraindikationen für den Insulinhypoglykämietest kann der GRF-Arginintest (GHRH-Arginintest) durchgeführt werden [10].

- Testprinzip: Beide, Arginin und GHRH stimulieren die Sekretion von GH, ersteres über eine Bremsung der Somatostatinsekretion. Durch die doppelte Stimulation wird die Zuverlässigkeit des Tests erhöht.
- Durchführung:
0': BE GH, anschliessend Arginininfusion (ml = $2,4 \times$ Körpergewicht) über 30' und

GHRH 1 ml/50 kg Körpergewicht über 1' i.v. 30', 45' und 90': BE zur Bestimmung von GH.

- NW/KI: Leichte Übelkeit möglich, allergische Reaktionen gegen Arginin und GHRH sind beschrieben.

- Auswertung: Ein Anstieg von GH $>5 \mu\text{g/L}$ gilt als normal. Bei einem geringeren Anstieg kann die Indikation für eine Wachstumshormontherapie diskutiert werden. Die Daten hierzu sind jedoch kontrovers [11].

Verdankung

Frau Ursula Schild wurde von Novo Nordisk Pharma AG im Rahmen der Förderung für endokrine Randgebiete unterstützt, was die Ausarbeitung detaillierter Testprotokolle und Patienteninformationen ermöglichte.

Literatur

- 1 Dufour DR, Jubiz WA. Dynamic Procedures in Endocrinology. In: Becker KL (ed): Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia;2001, pp 2260-81.
- 2 Putignano P, Toja P, Dubini A, Giraldi FP, Corsello SM, Cavagnini F. Midnight salivary cortisol versus urinary free and midnight serum cortisol as screening tests for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4153-7.
- 3 Findling JW, Raff H, Aron DC. The low-dose dexamethasone suppression test: a reevaluation in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1222-6.
- 4 Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:553-8.
- 5 Dickstein G. The assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in pituitary disease: are there short cuts? *J Endocrinol Invest* 2003;26:25-30.
- 6 Christ-Crain M, Meier C, Huber P, Zimmerli L, Muller B. Value of GnRH Testing in the Differential Diagnosis of Androgen Deficiency in Elderly Men. (submitted).
- 7 Christ-Crain M, Meier C, Roth CB, Huber P, Staub JJ, Muller B. Basal TSH levels compared with TRH-stimulated TSH

levels to diagnose different degrees of TSH suppression: diagnostic and therapeutic impact of assay performance. *Eur J Clin Invest* 2002;32:931-7.

- 8 Tohme JF, Bilezikian JP, Clemens TL, Silverberg SJ, Shane E, Lindsay R. Suppression of parathyroid hormone secretion with oral calcium in normal subjects and patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:951-6.
- 9 Karges W, Dralle H, Raue F, Mann K, Reiners C, Grussendorf M, et al. Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter: German evidence-based consensus recommendation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112:52-8.
- 10 Popovic V, Pekic S, Doknic M, Micic D, Damjanovic S, Zarkovic M, Aimaretti G, Corneli G, Ghigo E, Deiguez C, Casanueva FF 2003 The effectiveness of arginine + GHRH test compared with GHRH + GHRP-6 test in diagnosing growth hormone deficiency in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 59:251-7.
- 11 Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J, Baum HB, Baumann GP, Biller BM, et al. Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset gh deficiency: effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2048-56.

Korrespondenz:

Dr. med. Mirjam Christ-Crain
Klinik für Endokrinologie,
Diabetologie und
klinische Ernährung
Universitätskliniken
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
christmj@bluewin.ch