



Klinik für Kinder-
und Jugendmedizin

Pädiatrische Endokrinologie - Hormonlabor

Leistungsverzeichnis



Universitätsklinikum
Tübingen

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung III, Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Hendrik Rosewich

Pädiatrische Endokrinologie

Das Labor ist akkreditiert nach DIN EN ISO 15189
Diese internationale Norm legt Anforderungen an die Qualität und Kompetenz für medizinische Laboratorien fest.

Probenversand und Befundauskunft
Karin Weber und das Team des Hormonlabors
Tel.: 07071 29-83411 oder 29-83796

Laborleitung
Prof. Dr. med. Gerhard Binder
Tel.: 07071 29-87137

Fachärztliche Beratung
Prof. Dr. med. Gerhard Binder
Tel.: 07071 29-87137

Prof. Dr. med. Roland Schweizer
Tel.: 07071 29-84086

Adresse
Universitätsklinik für
Kinder- und Jugendmedizin
Hormonlabor
Hoppe-Seyler-Str. 1
72076 Tübingen

Homepage im Internet
<http://www.medizin.uni-tuebingen.de/kinder/de/laborleistungen/hormonlabor/>

Inhalt		Seite/28
1.	Materialgewinnung/Probenversand	4
1.2	Kennzeichnung des Probenmaterials/Versand	5
2.	Auftragsanforderung	5
3.	Hormonbestimmungen	
3.1	WH - IGF-1 Achse	
3.1.1	IGF-1	6/7
3.1.2	IGFBP-3	8/9
3.1.3	WH/STH	10/11/12
3.1.4	IGF-2	13/14
3.1.5	IGFBP-1	14
3.1.6	IGFBP-2	15
3.1.7	GHBP*	16
3.2	Nebennierensteroide	
3.2.1	Cortisol	17/18
3.2.2	DHEAS	19/20
3.2.3	17-OHP	21
3.3	Gonadenhormone	
3.3.1	Testosteron	22/23
3.3.2	Estradiol	23
3.3.3	Inhibin B	24/25
3.4	Leptin	25
4.	Befundung	26
5.	Änderungen	26

* nicht akkreditierter Parameter

1. Materialgewinnung und Probenversand

1.1 Gewinnung von Probenmaterial

Blut zur Bestimmung von Hormonen sollte venös abgenommen werden. Hämolyse sollte bei der Blutentnahme vermieden werden. Als Abnahmegefäße sollten Monovetten® oder Vacutainer® verwendet werden.

Die Blutentnahme zur Bestimmung von Nebennieren- und Sexualhormonen, deren Blutspiegel eine zirkadiane Rhythmik haben, sollte während einer standardisierten Abnahmezeit, die zu dokumentieren ist, erfolgen. Ideal ist die morgendliche Blutentnahme vor 9:00 Uhr.

Vollblut

Vollblut ohne Zusätze kann als Primärprobenmaterial angenommen werden, wenn folgendes sichergestellt ist:

- Die Vollblutprobe sollte am Tag der Abnahme bis 15:00 Uhr im Labor eingegangen sein.
- Die Vollblutprobe sollte spätestens nach 5 Stunden verarbeitet werden. Falls die Probe auf 4 °C gekühlt wird, kann sie bis zu 16 Stunden ohne Verarbeitung verweilen.

Serum (aus Vollblut)

Zur Gewinnung von Serum sollte Vollblut ohne Zusätze entnommen werden, das danach mindestens 20 min bei Raumtemperatur (direkte Sonneneinstrahlung vermeiden!) zum Durchgerinnen ruhen sollte. Nach Zentrifugation bei 2750 x g für 7 min bei RT ist der Überstand in ein Probenröhrchen zu überführen.

Plasma (EDTA- oder Heparin-Plasma)

Das Vollblut soll in entsprechenden Röhrchen (EDTA oder Heparin) entnommen und vorsichtig gemischt werden, anschließend sollte möglichst **sofort** bei 2750 x g für 7 min bei RT zentrifugiert werden und der Überstand in ein Probenröhrchen überführt werden.

Filterpapier

Das Vollblut soll aus einer Kanüle oder direkt aus einer Punktion auf die gekennzeichneten Kreise (je 2-3 Tropfen pro Kreis) des Filterpapiers so aufgetropft werden, dass das Papier beidseitig vollständig im Kreisbereich von Blut durchtränkt wird. Das Filterpapier soll dann für 2 Stunden bei Raumtemperatur auf einer trockenen und nicht saugfähigen Unterlage getrocknet werden. Längere Lagerung der Filterpapiere bei Raumtemperatur beeinflusst nicht die Qualität der Bestimmung, es ist aber darauf zu achten, dass das Filterpapier vor Lichteinfall geschützt wird.

1.2 Kennzeichnung des Probenmaterials und Versand

Alle Proben sind zu kennzeichnen mit

- Vor- und Nachname des Patienten
- Abnahmedatum
- Uhrzeit (bei Tagesprofilen, Stimulationsuntersuchungen, Hormonen mit zirkadianer Rhythmik)

Proben können mit der Post oder jedem anderen Versanddienst verschickt werden. Es ist darauf zu achten, dass flüssiges Probenmaterial bruchfest verpackt wird. Die Proben können bei Raumtemperatur verschickt werden (Ausnahme Serum für IGFBP-3, IGFBP-1). Filterpapierproben können nach Trocknung über 2 Stunden als normale Briefpost eingeschickt werden.

2. Auftragsanforderungen

Klinikumsinterne Einsender:

Anforderungen werden im Laborinformationssystem (SWISLAB/LAURIS) erfasst, das die erforderlichen Etiketten über den angeschlossenen Barcodedrucker zur Verfügung stellt. Das ausgedruckte Patientenetikett enthält Fallnummer, Auftragsnummer, Einsendercode, Abnahmedatum und -Zeit, den Vor- und Nachnamen des Patienten und den Barcode.

Externe Einsender:

Jeder Probe ist ein ausgefüllter Anforderungsschein unseres Hormonlabors beizufügen, der telefonisch im Labor angefordert werden kann oder über unsere Internet-Homepage als Computer-Ausdruck zu erhalten ist.

Liegen keine Anforderungsscheine vor, so kann die Probe auch mit einem Begleitbrief verschickt werden, der folgende Informationen enthalten muss:

Einsender Angaben

(Arzt, Klinik, Abteilung, Adresse, Telefonnummer)

Vor- und Nachname des Patienten

Geburtsdatum des Patienten

Geschlecht des Patienten

Abnahmedatum

Uhrzeit

(Verdachts-)Diagnose

Gewünschte Untersuchung

Bei Kassenpatienten bitte Überweisungsschein beifügen!

3. Hormonbestimmungen

3.1 Wachstumshormon-IGF-1-Achse

3.11 Insulin-like growth factor-1 (IGF-1)

Indikation

Pathologisches kindliches Wachstum, Verdacht auf Wachstumshormonmangel, Verdacht auf Wachstumshormonresistenz, Verdacht auf Wachstumshormonexzess, Monitoring der Wachstumshormontherapie, Monitoring der Remission nach Resektion eines WH-produzierenden Adenoms

Material

Serum, EDTA-Plasma; Vollblut auf Filterpapier [Ref. 6]
Versand bei Raumtemperatur oder kälter
100 µl Mindestmenge, Filterpapier: 2 Spots

Methode [Ref. 1,2,3]

Radioimmunoassay
Polyklonaler Kaninchen-Ak
Rekombinanter humaner IGF-1-Standard
Assay-Varianz (Inter/Intra): 8,6 / 7,0 %
Einheit: ng/ml (= µg/l) (Umrechnungsfaktor ng/ml x 0,131 = nmol/l)
Messbereich: 7,5 - 1.500 ng/ml

Häufigkeit der Messung

Wöchentlich

Material-unabhängiger altersbezogener Referenzbereich IGF-1 (ng/ml) (Mädchen und Jungen) [Ref. 4]

Alter (J)	-2 SDS	-1 SDS	MW	+1 SDS	+2 SDS
0- 2	27	42	66	104	162
2- 4	35	55	87	136	214
4- 6	50	74	108	158	232
6- 7	77	101	133	174	228
7- 8	83	110	144	190	251
8- 9	92	126	173	237	325
9-10	104	147	209	297	422
10-11	110	160	231	335	484
11-12	118	174	256	376	552
12-13	126	186	274	403	593
13-14	135	196	286	416	605
14-15	143	205	292	417	596
15-16	150	209	293	410	574
16-17	156	212	289	395	538
17-18	156	209	279	373	499

Interpretation

1. Wachstumshormonmangel: Ein **IGF-1-Wert < -4 SDS** [Ref. 7] bezogen auf das chronologische Alter macht bei Vorliegen einer suggestiven Auxologie und Klinik und nach Ausschluss der unter Punkt 2 genannten anderen Ursachen einen Wachstumshormonmangel sehr wahrscheinlich; dieses Ergebnis entspricht in seiner Vorhersagekraft einem pathologischen Argininrest.
Ein **IGF-1-Wert < -2 SDS** [Ref. 5] bezogen auf das chronologische Alter macht bei Vorliegen einer suggestiven Auxologie und Klinik und nach Ausschluss der unter Punkt 2 genannten anderen Ursachen einen Wachstumshormonmangel wahrscheinlich.
Ein **IGF-1-Wert > -1 SDS** [Ref. 5] macht einen Wachstumshormonmangel unwahrscheinlich.
2. Alternative Ursachen für eine Verminderung der Konzentrationen von IGF-1: Hypothyreose, Mangel an Sexualhormonen bei Hypogonadismus, idiopathischer (konstitutioneller) Kleinwuchs, konstitutionelle Verzögerung von Wachstum und Pubertät, akute oder chronische Mangelernährung (z.B. akuter Infekt), chronische organische Erkrankungen, schwere Leberfunktionsstörungen, Adipositas, schlecht eingestellter Diabetes mellitus und Wachstumshormon-Resistenz im Rahmen anderer Erkrankungen.
3. Wachstumshormonexzess: Ein **IGF-1-Wert > +2 SDS** bezogen auf das chronologische Alter macht bei Vorliegen einer suggestiven Auxologie und Klinik und nach Ausschluss einer vorzeitigen Pubertätsreifeung oder prämaturnen Adrenarche einen Wachstumshormonexzess wahrscheinlich.
4. Unter Wachstumshormontherapie sollten in der Regel die IGF-1-Spiegel **< +2 SDS** sein.

Literatur:

1. Blum WF, Breier BH. Radioimmunoassays for IGFs and IGFBPs. Growth Regul. 1994 Feb;4 Suppl 1:11-9.
2. Blum WF, Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Ranke MB. Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion. J Clin Endocrinol Metab. 1993 Jun;76:1610-6.
3. Ranke MB, Schweizer R, Elmlinger MW, Weber K, Binder G, Schwarze CP, Wollmann HA. Significance of basal IGF-I, IGFBP-3 and IGFBP-2 measurements in the diagnostics of short stature in children. Horm Res. 2000;54:60-8.
4. Juul A, Bang P, Hertel NT, Main K, Dalgaard P, Jørgensen K, Müller J, Hall K, Skakkebaek NE. Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. J Clin Endocrinol Metab. 1994 Mar;78:744-52.
5. Leitlinie Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie, Oktober 2008.
6. Schütt BS, Weber K, Elmlinger MW, Ranke MB. Measuring IGF-I, IGFBP-2 and IGFBP-3 from dried blood spots on filter paper is not only practical but also reliable. Growth Horm IGF Res. 2003 Apr-Jun;13(2-3):75-80.
7. Binder G, Huller E, Blumenstock G, Schweizer R. Auxology-based cut-off values for biochemical testing of GH secretion in childhood. Growth Horm IGF Res. 2011; 21(4):212-218.

3.1.2 Insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3)

Indikation

Pathologisches kindliches Wachstum, Verdacht auf Wachstumshormonmangel, Verdacht auf Wachstumshormonresistenz, Verdacht auf Wachstumshormonexzess, Monitoring der Wachstumshormontherapie.

Material

EDTA-Plasma; Vollblut auf Filterpapier [Ref. 6]

Versand bei Raumtemperatur oder kälter

Serum

Versand auf Trockeneis

100 µl Mindestmenge, Filterpapier: 2 Spots

Methode [Ref. 1, 2, 3]

Radioimmunoassay

Polyklonaler Kaninchen-Ak

Nativer humaner IGFBP-3-Standard

Assay-Varianz (Inter/Intra): 8,4 / 6,0 %

Einheit: ng/ml (= µg/l)

Messbereich: 100 - 12.000 ng/ml

Häufigkeit der Messung

Wöchentlich

Material-unabhängiger altersbezogener Referenzbereich IGFBP-3 (ng/ml) (Mädchen und Jungen) [Ref. 4]

Alter (J)	-2 SDS	-1 SDS	MW	+1 SDS	+2 SDS
0.5 - 1	1033	1326	1703	2186	2807
1 - 2	1140	1464	1880	2414	3100
2 - 3	1467	1776	2150	2602	3150
3 - 4	1672	2024	2450	2966	3590
4 - 5	1891	2321	2849	3497	4293
5 - 6	2093	2608	3250	4050	5046
6 - 7	2161	2730	3450	4359	5509
7 - 8	2240	2857	3644	4648	5928
8 - 9	2302	2966	3821	4923	6343
9 - 10	2329	3031	3944	5132	6678
10 - 11	2372	3102	4056	5304	6936
11 - 12	2415	3167	4152	5444	7138
12 - 13	2435	3201	4209	5534	7277
13 - 14	2449	3219	4230	5559	7307
14 - 15	2456	3220	4221	5533	7254
15 - 16	2466	3214	4189	5459	7115
16 - 17	2452	3181	4125	5350	6939
17 - 18	2438	3141	4045	5210	6711

Interpretation

1. Wachstumshormonmangel:

Ein **IGFBP-3 Wert < -2 SDS** [Ref. 7] bezogen auf das chronologische Alter macht bei Vorliegen einer suggestiven Auxologie und Klinik und nach Ausschluss der unter Punkt 2 genannten anderen Ursachen einen Wachstumshormonmangel wahrscheinlich, wenn IGF-1 < -2 SDS ist.

Ein **IGFBP-3 Wert > -1 SDS in Kombination mit einem IGF-1-Wert > -1 SDS** [Ref. 7] machen einen Wachstumshormonmangel unwahrscheinlich, schließen ihn jedoch nicht vollständig aus.

2. Alternative Ursachen für eine Verminderung der Konzentrationen von IGFBP-3:

Hypothyreose, Mangel an Sexualhormonen bei Hypogonadismus, konstitutionelle Verzögerung von Wachstum und Pubertät, akute oder chronische Mangelernährung (z.B. akuter Infekt), chronische organische Erkrankungen, schwere Leberfunktionsstörungen, Adipositas, schlecht eingestellter Diabetes mellitus und Wachstumshormon-Resistenz im Rahmen anderer Erkrankungen [Ref. 5].

3. Wachstumshormonexzess:

Ein **IGFBP-3 Wert $> +2$ SDS in Kombination mit einem IGF-1-Wert $> +2$ SDS** bezogen auf das chronologische Alter machen bei Vorliegen einer suggestiven Auxologie und Klinik und nach Ausschluß einer vorzeitigen Pubertätsreifung einen Wachstumshormonexzess wahrscheinlich.

Literatur

1. Blum WF, Breier BH. Radioimmunoassays for IGFs and IGFBPs. Growth Regul. 1994 Feb;4 Suppl 1:11-9.
2. Blum WF, Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Ranke MB. Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion. J Clin Endocrinol Metab. 1993 Jun;76:1610-6.
3. Ranke MB, Schweizer R, Elmlinger MW, Weber K, Binder G, Schwarze CP, Wollmann HA. Significance of basal IGF-I, IGFBP-3 and IGFBP-2 measurements in the diagnostics of short stature in children. Horm Res. 2000;54:60-8.
4. A Juul, P Dalgaard, WF Blum, P Bang, K Hall, KF Michaelsen, J Muller, and NE Skakkebaek Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: the relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995; 80: 2534 - 2542.
5. Leitlinie Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie, Oktober 2008.
6. Schütt BS, Weber K, Elmlinger MW, Ranke MB. Measuring IGF-I, IGFBP-2 and IGFBP-3 from dried blood spots on filter paper is not only practical but also reliable. Growth Horm IGF Res. 2003 Apr-Jun;13(2-3):75-80.
7. Binder G, Huller E, Blumenstock G, Schweizer R. Auxology-based cut-off values for biochemical testing of GH secretion in childhood. Growth Horm IGF Res. 2011; 21(4):212-218.

3.1.3 Wachstumshormon (WH; growth hormone, GH; somatotropes Hormon, STH)

Indikation

Pathologisches kindliches Wachstum, Verdacht auf Wachstumshormonmangel, Verdacht auf Wachstumshormonexzess.

CAVE: Nur wenn die auxologischen und klinischen Kriterien des Wachstumshormonmangels erfüllt sind und verminderte Konzentrationen von IGF-1 und/oder IGFBP-3 einen Wachstumshormonmangel (< -1 SDS) wahrscheinlich machen, sollen im Kindes- und Jugendalter zur Sicherung der Verdachtsdiagnose zwei Wachstumshormon-Stimulationstests durchgeführt werden [Ref. 1].

Material

Serum, EDTA-Plasma; Vollblut auf Filterpapier [Ref. 2]

Versand bei Raumtemperatur oder kälter

100 μ l Mindestmenge, Filterpapier: 2 Spots

Methode

ELISA

Polyklonaler Kaninchen-Ak

Rekombinanter humaner GH-Standard 98/574 (1 mg = 3 IU)

Assay-Varianz (Inter/Intra): 5,7 / 4,0 %

Einheit: ng/ml (= μ g/l) (Umrechnungsfaktor ng/ml \times 3 = μ IU/ml)

Messbereich: 0,3 - 97 ng/ml

Häufigkeit der Messung

zweiwöchentlich, bei Bedarf häufiger

Material-unabhängiger pädiatrischer Test Cut-off GH (ng/ml = μ g/l) [Ref. 4]

	Arginin	Insulin	Clonidin	Arginin-GHRH	Nachtprofil
Max	7,4	6,2	9,0	17,9	8,2
Mean	—	—	—	—	2,9

Das Ergebnis eines Wachstumshormonstimulationstests [Ref. 4] ist im Kindes- und Jugendalter dann als normal zu werten, wenn die höchste gemessene Wachstumshormon-Konzentration im Arginin-Test **7,4 ng/ml** und im Insulin-Test **6,2 ng/ml** überschreitet. Diese Cut-offs wurden für den Tübinger RIA mittels einer retrospektiven Analyse von Kontrollen und Kindern mit Wachstumshormonmangel Diagnose unter alleiniger Berücksichtigung des Wachstumsverlaufs vor und unter Therapie mit Somatotropin bestimmt. Damit unterscheiden sie sich maßgeblich von den arbiträr gewählten Cut-offs anderer Labors. Der neue ELISA ersetzt ab Dezember 2021 den Tübinger RIA; da die Messungen im ELISA mit dem RIA nicht genau übereinstimmen, wurden die Cut-offs nach umfangreicher Vergleichs-Evaluation entsprechend angepasst.

Für den Clonidin-Test gilt der *Cut-off* von **9,0 ng/ml**. Für den in der Transition (Re-Testung nach Ende des Körperhöhenwachstums) durchgeführten Arginin-GHRH-Test gilt ein *Cut-off* von **17,9 ng/ml** [Ref. 5].

Für die Messung der nächtlichen Spontansekretion von Wachstumshormon wurden mittels einer retrospektiven Analyse von Kontrollen und Kindern mit Wachstumshormonmangel-Diagnose unter alleiniger Berücksichtigung des Wachstumsverlaufs vor und unter Therapie mit Somatotropin folgende *Cut-offs* ermittelt: Das Maximum sollte einen Wert von **8,2 ng/ml** überschreiten, die mittlere Konzentration aller Messungen sollte **2,9 ng/ml** überschreiten [Ref. 4].

Unter dieser Test-spezifischen Festlegung der *Cut-offs* und bei Erfüllung der in der u. g. Leitlinie definierten Eingangskriterien für die Testung beträgt die Sensitivität des Arginitests 84,3 % und die der spontanen Nachtsekretion 96,8 % bzw. 90 % (GH-Max bzw. Mean). Die korrespondierenden Spezifitäten betragen für den Arginitest 75,5 % und für die spontane Nachtsekretion 82,4 % bzw. 74,7 % (GH-Max bzw. Mean).

Bei Neugeborenen mit klinischem Verdacht auf schweren Wachstumshormonmangel (rezidivierende Hypoglykämien ohne Hyperinsulinismus, Ausfall anderer hypophysärer Achsen, signifikante Fehlbildung der Hypophyse) gilt ein *Cut-off* von **7,0 ng/ml** für eine basale Blutentnahme in der ersten Lebenswoche. Ein gemessener Wert unter diesem *Cut-off* von **7,0 ng/ml** bestätigt die Verdachtsdiagnose WH-Mangel bei Neugeborenen. In diesem Alter hat das gesunde Neugeborene eine sehr hohe spontane Ausschüttung von Wachstumshormon (transitorischer neonataler Wachstumshormonexzess) [Ref. 3, 6]. Sollte das Neugeborene älter als 7 Tage sein, kann die Untersuchung im getrockneten Blut der Neugeborenen-Screeningkarte (Blutentnahme 48-96 h nach Geburt) in unserem Labor nachträglich durchgeführt werden; der *Cut-off* ist dann abhängig vom Alter der Karte.

Der *Cut-off* von **7,0 ng/ml** gilt auch für Frühgeborene älter als 33+6 SSW. Für unreifere Frühgeborene liegen keine Untersuchungen vor [Ref. 6]; in der Literatur wird von höheren GH-Spiegeln bei sehr unreifen FG berichtet.

Interpretation

Die Diagnose des Wachstumshormonmangels soll nur dann gestellt werden, wenn bei Erfüllung der auxologischen, klinischen, radiologischen und laborchemischen Kriterien zwei pathologische Wachstumshormonstimulationstests oder ein pathologischer Stimulationstest in Kombination mit einer pathologischen Spontansekretion vorliegen. Die Verdachtsdiagnose eines Wachstumshormonmangels [Ref. 1] soll im Falle von einem normalen Testergebnis oder von zwei normalen Testergebnissen verworfen und nach alternativen Ursachen der Wachstumsstörung gesucht werden. Bei Neugeborenen gelten andere Empfehlungen, die oben dargestellt sind.

Literatur

1. Leitlinie Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie, Oktober 2008.
2. Langkamp M, Weber K, Ranke MB. 2008 Human growth hormone measurement by means of a sensitive ELISA of whole blood spots on filter paper. *Growth Horm IGF Res*;18(6):526-32.
3. Binder G, Weidenkeller M, Blumenstock G, Langkamp M, Weber K, Franz AR. 2010 Rational approach to the diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab*;95(5):2219-26.
4. Binder G, Huller E, Blumenstock G, Schweizer R. Auxology-based cut-off values for biochemical testing of GH secretion in childhood. *Growth Horm IGF Res*. 2011; 21(4):212-218.
5. Dreismann I, Schweizer R, Blumenstock G, Weber K, Binder G. Evaluation of the GHRH-arginine retest for young adolescents with childhood-onset GH deficiency. *Growth Hormone & IGF Research* 27 (2016) 28–32
6. Binder G, Weber K, Riefli N, Steinruck L, Blumenstock G, Janzen N, Franz AR. Diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020 93(3):305-311

3.1.4 Insulin-like growth factor-2 (IGF-2)

Indikation

Wissenschaftliche Untersuchungen im Rahmen neonataler Hypertrophie oder Hypotrophie (IGF-2 ist ein fetaler Wachstumsfaktor) und Malignomerkrankungen (IGF-2 ist ein onkogener Wachstumsfaktor), Silver-Russel Syndrom (genomische Mutation des *IGF2*).

Material

Serum oder EDTA-Plasma
Versand bei Raumtemperatur oder kälter
100 µl Mindestmenge

Methode

ELISA
Monoklonaler Maus-AK, Polyklonaler Ziege-AK
Rekombinanter humaner IGF-2-Standard
Assay-Varianz (Inter/Intra): 3,9 / 2,8 %
Einheit: ng/ml (= µg/l) (Umrechnungsfaktor ng/ml x 0,134 = nmol/l)
Messbereich: 24 – 3.636 ng/ml

Häufigkeit der Messung

zweiwöchentlich

Material-unabhängiger altersbezogener Referenzbereich IGF-2 (ng/ml) (Mädchen und Jungen [Ref.4,5])

Alter (J)	P5	P50	P95
Neugeborene	158	284	516
1 - 4 Wochen	350	486	673
1 - 6 Monate	348	551	871
6 - 12 Monate	388	582	876
1 - 3	384	596	926
3 - 5	397	617	920
5 - 7	419	638	973
7 - 9	433	656	997
9 - 11	442	662	994
11 - 13	448	671	1006
13 - 15	455	679	1014
15 - 17	452	686	1042
17 - 20	444	683	1050

Interpretation

Beim Silver-Russel Syndrom durch genomische *IGF2* Mutation ist die IGF-2/IGF-1 Konzentrations-Ratio pathologisch vermindert [Ref. 1, 2], bei IGF-2 produzierenden Malignomen pathologisch erhöht [Ref. 3].

Literatur

1. Binder G et al. IGF-II serum levels are normal in children with Silver-Russell syndrome who frequently carry epimutations at the IGF2 locus. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Nov;91(11):4709-12.
2. Binder G, Eggermann T, Weber K, Ferrand N, Schweizer R; The Diagnostic Value of IGF-2 and the IGF/IGFBP-3 System in Silver-Russell Syndrome. Horm Res Paediatr. 2017;88(3-4): 201-207.
3. Dynkevich Y, Rother KI, Whitford I, Qureshi S, Galiveeti S, Szulc AL, Danoff A, Breen TL, Kaviani N, Shanik MH, Leroith D, Vigneri R, Koch CA, Roth J. Tumors, IGF-2, and hypoglycemia: insights from the clinic, the laboratory, and the historical archive. Endocr Rev. 2013;34(6):798-826.
4. Blum W., Schweizer R.: Insulin-like growth factors and their binding proteins; in Ranke MB (ed): Diagnostics of endocrine function in children and adolescents. Basel, Karger, 2003; 22:166-199
5. Herstellerangaben, Kit Protokoll IGF-2 ELISAE30, IFU E30 D/E IVD, 10.06.2020 Version 8

3.1.5 Insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1)

Indikation

Wissenschaftliche Untersuchungen zum IGF-IGFBP-System, zur Adipositas und Insulinresistenz

Material

Serum oder EDTA-Plasma

Versand auf Trockeneis

100 µl Mindestmenge

Methode

ELISA

Polyklonaler Kaninchen-Ak

Nativer humaner IGFBP-1-Standard

Assay-Varianz (Inter/Intra): 7,4 / 6,8 %

Einheit: ng/ml (= µg/l)

Messbereich: 0,4 - 180 ng/ml

Häufigkeit der Messung

Nach Bedarf

Literatur

Juul A, Dalgaard P, Blum WF, Bang P, Hall K, Michaelsen KF, Müller J, Skakkebaek NE. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: the relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation. J Clin Endocrinol Metab. 1995 Aug;80(8): 2534-42.

3.1.6 Insulin-like growth factor binding protein-2 (IGFBP-2)

Indikation

Wissenschaftliche Untersuchungen der Tumorbiologie [Ref. 1]

Material

Serum, EDTA-Plasma

Versand bei Raumtemperatur oder kälter

50 µl Mindestmenge

Methode

ELISA

Polyklonaler Kaninchen-Ak

Nativer humaner IGFBP-2-Standard

Assay-Varianz (Inter/Intra): 7,6 / 3,9 %

Einheit: ng/ml (= µg/l)

Messbereich: 21 - 1700 ng/ml

Häufigkeit der Messung

Nach Bedarf

Material-unabhängiger altersbezogener Referenzbereich IGFBP-2 (ng/ml) (Mädchen und Jungen) [Ref. 2]

Alter (J)	P5	P50	P95
1 - 2	408	545	728
2 - 3	359	500	696
3 - 4	317	460	667
4 - 5	276	420	639
5 - 6	243	387	617
6 - 7	217	361	601
7 - 8	193	335	582
8 - 9	173	312	562
9 -10	153	288	542
10 -11	137	268	521
11 -12	123	248	503
12 -13	110	232	486
13 -14	100	219	477
14 -15	94	212	470
15 -16	89	206	465
16 -17	86	207	460
17 -18	83	214	466
18 -19	83	223	483

Literatur

1. Ranke MB, Maier KP, Schweizer R, Stadler B, Schleicher S, Elmlinger MW, Flehmig B. Pilot study of elevated levels of insulin-like growth factor-binding protein-2 as indicators of hepatocellular carcinoma. *Horm Res.* 2003;60(4):174-80.
2. Ranke MB, Schweizer R, Elmlinger MW, Weber K, Binder G, Schwarze CP, Wollmann HA. Significance of basal IGF-I, IGFBP-3 and IGFBP-2 measurements in the diagnostics of short stature in children. *Horm Res.* 2000;54:60-8.

3.1.7 Growth hormone-binding Protein (GHBP)*

Indikation

Wachstumsstörung mit Verdacht auf Wachstumshormonresistenz [Ref. 1]

Material

Serum oder EDTA-Plasma
Versand bei Raumtemperatur oder kälter
100 µl Mindestmenge

Methode

ELISA
Polyklonaler Kaninchen-Ak
Rekombinanter humaner GHBP-Standard
Assay-Varianz (Inter/Intra): 6,3 / 4,2 %
Einheit: ng/ml (= µg/l)
Messbereich: 1 - 84 ng/ml

Häufigkeit der Messung

Nach Bedarf

Material-unabhängiger pädiatrischer Referenzbereich GHBP (ng/ml) [Ref. 2]

Kinder	- 2 SDS	MW	+ 2 SDS
2 - 8 Jahre	11,5	15,7	19,8

Interpretation

Ein pathologisch verminderter GHBP-Serumspiegel in Anwesenheit normaler oder überhöhter GH-Spiegel ist bei Vorliegen einer entsprechenden Wachstumsstörung suggestiv auf das Vorliegen einer Wachstumshormon-Resistenz durch eine Mutation im extrazellulären Anteil des Wachstumshormonrezeptors.

*nicht akkreditierter Parameter

Literatur

- Blum WF, Cotterill AM, Postel-Vinay MC, Ranke MB, Savage MO, Wilton P. Improvement of diagnostic criteria in growth hormone insensitivity syndrome: solutions and pitfalls. Pharmacia Study Group on Insulin-like Growth Factor I Treatment in Growth Hormone Insensitivity Syndromes. Acta Paediatr Suppl. 1994 Apr;399:117-24.
- Eigene Ermittlung von Referenzdaten, unpubliziert

3.2 Nebennieren-Steroide

3.2.1 Cortisol

Indikation

Hypocortisolismus (primäre oder zentrale Nebennierenrindeninsuffizienz), Hypercortisolismus (Cushing Syndrom und Morbus Cushing), Kontrolle der Compliance bei Substitution mit Hydrocortison

Material

Serum

Versand bei Raumtemperatur oder kälter

150 µl Mindestmenge

Methode

Chemilumineszenz-Immunoassay

Polyklonaler Kaninchen-Ak

Standard: Cortisol in Humanserum

Assay-Varianz (Inter/Intra): 6,2 / 4,0 %

Einheit: µg/dl (Umrechnungsfaktor µg/dl x 27,59 = nmol/l)

Messbereich: 1 - 50 µg/dl

Häufigkeit der Messung

wöchentlich

Tageszeitbezogener Referenzbereich Cortisol (µg/dl) (Mädchen und Jungen) [Ref. 4]

Uhrzeit	P5	P50	P95
7:30 - 8:30	6,3	14,8	28,6
8:30 - 10:30	5,0	10,5	18,6
10:30 - 12:30	4,4	8,7	18,0
12:30 - 16:00	4,3	6,7	18,3

Interpretation

Der Cortisolspiegel unterliegt einer zirkadianen Rhythmik mit Werten zwischen 1 und 40 µg/dl.

Ein Morgen-Serumspiegel **< 5 µg/dl** bestätigt bei entsprechender Anamnese und Klinik das Vorliegen eines Hypocortisolismus. Indessen macht ein Morgen-Serumspiegel **> 14 µg/dl** einen Hypocortisolismus [Ref. 3] sehr unwahrscheinlich.

Ein Nacht-Serumspiegel **> 3 µg/dl** ist suggestiv für das Vorliegen eines Hypercortisolismus. Erhöhte Werte können auch bei gesunden Kindern durch Stress bei der Blutentnahme verursacht werden. Für die Entnahme des Nachtserums sollte tagsüber ein venöser Zugang gelegt werden [Ref. 1, 2].

Literatur

1. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 May;93(5):1526-40.
2. Batista DL, Riar J, Keil M, Stratakis CA. Diagnostic tests for children who are referred for the investigation of Cushing syndrome. *Pediatrics.* 2007 Sep;120(3):e575-86.
3. Kazlauskaitė R, Maghnie M. Pitfalls in the diagnosis of central adrenal insufficiency in children. *Endocr Dev.* 2010;17:96-107.
4. Zehr AJ, Ermittlung von pädiatrischen Referenzwerten für die Analyte Testosteron, Estradiol und Cortisol (Immunoassay) Dissertation 2018

3.2.2 Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS)

Indikation

Prämature Pubarche, Hirsutismus, Sekundäre Amenorrhoe, Oligomenorrhoe, Klitoromegalie, Verdacht auf Nebennierenrindeninsuffizienz im Postadrenarche-Alter, Nebennierenrindentumore

Material

Serum

Versand bei Raumtemperatur oder kälter

100 µl Mindestmenge

Methode

Chemilumineszenz-Immunoassay

Polyklonaler Kaninchen-Ak

Standard: DHEAS in Humanserum

Assay-Varianz (Inter/Intra): 8,0 / 6,0 %

Einheit: ng/ml (Umrechnungsfaktor ng/ml x 0,0027 = µmol/l)

Messbereich: 150 - 10.000 ng/ml (frühere untere Messgrenze 50 ng/ml)

Häufigkeit der Messung

wöchentlich

Alters- und Geschlechts-bezogener Referenzbereich DHEAS (ng/ml) [Ref. 1]

Alter (J)	Jungen			Mädchen		
	P5	P50	P95	P5	P50	P95
1 - 4	60	110	210	60	140	244
4 - 7	50	160	493	60	190	380
7 - 9	100	260	803	130	300	680
9 - 11	160	360	750	140	290	748
11 - 12	200	420	993	120	450	980
12 - 13	180	590	1030	280	700	1770
13 - 14	210	800	2430	230	560	1670
14 - 15	190	1040	2860	320	1140	3010
15 - 16	590	1900	3100	390	1150	2880
16 - 17	470	1670	3570	580	1790	3540
17 - 18	1020	1800	3410	970	2080	3990
18 - 19	1080	1930	4410	1450	2110	3950

Interpretation

DHEAS wird zu 95 % in der Nebennierenrinde produziert. Die Spiegel übersteigen zum Adrenarche-Zeitpunkt 500 ng/ml (bei Mädchen im mittleren Alter von 11 Jahren, bei Jungen im mittleren Alter von 12 Jahren). Adrenaler Hyperandrogenismus und idiopathische prämatüre Adrenarche sind durch überhöhte DHEAS-Spiegel gekennzeichnet, adrenale Insuffizienz durch verminderte DHEAS-Spiegel. Erhöhte DHEAS-Spiegel treten auch bei frühem primären Ovarversagen auf (z.B. 45,X-Turner-Syndrom) [Ref. 2]

Bei endokrin aktiven Nebennierenrindentumoren können exzessiv erhöhte DHEAS-Spiegel gemessen werden.

Literatur

1. Elmlinger MW, Kühnel W, Ranke MB. Reference ranges for serum concentrations of lutropin (LH), follitropin (FSH), estradiol (E2), prolactin, progesterone, sex hormone-binding globulin (SHBG), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), cortisol and ferritin in neonates, children and young adults. Clin Chem Lab Med. 2002 Nov;40(11):1151-60.
2. Martin DD, Schweizer R, Schwarze CP, Elmlinger MW, Ranke MB, Binder G. The early dehydroepiandrosterone sulfate rise of adrenarche and the delay of pubarche indicate primary ovarian failure in Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Mar;89(3):1164-8.

3.2.3 17-Hydroxyprogesteron (17-OHP)

Indikation

Verdacht auf Adrenogenitales Syndrom (AGS), Verdacht auf Nebennierentumor, Kontrolle der Therapie bei AGS

Material

Serum, EDTA-Plasma
Versand bei Raumtemperatur oder kälter
100 µl Mindestmenge

Methode

ELISA
Standard: 17-OHP in Humanserum
Assay-Varianz (Inter/Intra): 7,9 / 4,7 %
Einheit: ng/dl (Umrechnungsfaktor ng/dl x 0,0303 = nmol/l)
Messbereich: 4 - 2.000 ng/dl

Häufigkeit der Messung

zweiwöchentlich

Material-unabhängiger altersbezogener Referenzbereich 17-OHP (ng/dl) (Mädchen und Jungen) [Ref. 2] .

Alter (J)	P97
0,5 - 18	160

Interpretation

Leicht erhöhte 17-OHP-Serumkonzentrationen > 160 ng/dl finden sich bei Anlageträgern für den 21-Hydroxylase-Defekts des AGS und bei PCO. 17-OHP-Serumkonzentrationen > 500 ng/dl sind beweisend für das Vorliegen eines AGS, wenn Nebennieren- und Ovar-Tumoren ausgeschlossen sind. Unter Therapie soll bei Kindern mit AGS (21-Hydroxylase-Defekt) der 17-OHP-Wert am Morgen eine Serumkonzentration von 1000 ng/dl nicht übersteigen. Leicht erhöhte Werte können auch bei gesunden Kindern durch Stress bei der Blutentnahme verursacht werden [Ref. 1, 2].

Literatur

1. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzén EM, Sippell WG, Speiser PW; ESPE/ LWPES CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res.* 2002;58(4):188-95.
2. Sippel WG, Doerr H, Bidlingmaier F, Knorr D. Plasma Levels of Aldosterone, Corticosterone, 11-Deoxycorticosterone, Progesterone, 17-Hydroxyprogesterone, Cortisol, and Cortisone During Infancy and Childhood. *Pediat. Res.* 14: 39-46 (1980)

3.3 Gonadenhormone

3.3.1 Testosteron (T)

Indikation

Männliche Pubertas praecox oder tarda, Gynäkomastie, Störungen der geschlechtlichen Differenzierung (DSD), AGS, Nebennieren-, Ovarial- oder Hodentumoren, Hyperandrogenismus (Mädchen), Hypogonadismus (Jungen)

Material

Serum

Versand bei Raumtemperatur oder kälter

150 µl Mindestmenge

Methode

Chemilumineszenz-Immunoassay

Polyklonaler Kaninchen-Ak

Standard: Testosteron in Humanserum

Assay-Varianz (Inter/Intra): 8,6 / 7,6 %

Einheit: ng/dl (Umrechnungsfaktor ng/dl x 0,03467 = nmol/l)

Messbereich: 15 - 1.600 ng/dl

Häufigkeit der Messung

wöchentlich

Pubertätsstadien-bezogener Referenzbereich für Jungen Testosteron (ng/dl)

[Ref. 3]

Genitalstadium nach Tanner	P5	P50	P95
G1	<15	<15	15
G2	<15	47	236
G3	29	193	497
G4	64	295	507
G5	168	414	741
adult	262	630	1593

Interpretation

Jungen

Die Stärke des Assays ist die für die Pädiatrie wichtige präzise Messung von niedrigen T-Serumkonzentrationen (15-30 ng/dl). T-Werte unter 15 ng/dl finden sich gewöhnlich bei präpubertären Jungen, Werte über 262 ng/dl bei Abschluss der männlichen Pubertät [Ref. 1,2].

Mädchen

Der Testosteron-Spiegel **bei Mädchen** ist vom Zyklus und von der Tageszeit abhängig. Die höchsten Spiegel treten morgens und zum Zeitpunkt des Eisprungs auf. Der morgendliche Testosteron-Spiegel sollte < 45 ng/dl sein, zum Zeitpunkt des Eisprungs kann er kurzzeitig etwas höher liegen [Ref. 1, 2].

Literatur

1. Honour JW, Savage MO. Endocrine Function of the Testis, in: Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents, ed. Michael B. Ranke, Karger Basel 2003, 339-355.
2. Müller J. Gonadotropins, Gonadotropin-Releasing Hormone tests, and the Ovary; in: Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents, ed. Michael B. Ranke; Karger Basel 2003, 356-371.
3. Zehr AJ, Ermittlung von pädiatrischen Referenzwerten für die Analyte Testosteron, Estradiol und Cortisol (Immunoassay) Dissertation 201

3.3.2 Estradiol (17 β -Estradiol, Oestradiol, E2)

Indikation

Weibliche Pubertas praecox oder tarda, Präpubertäre Gynäkomastie, weiblicher Hypogonadismus

Material

Serum, EDTA-Plasma
Versand bei Raumtemperatur oder kälter
200 μ l Mindestmenge

Methode

Radioimmunoassay,
spezifischer Anti-Estradiol-Ak
Standard: Estradiol in Humanserum
Assay-Varianz (Inter/Intra): 12,3 / 8,2 %
Einheit: pg/ml (Umrechnungsfaktor pg/ml x 3,67 = pmol/l)
Messbereich: 10 - 4320 pg/ml

Häufigkeit der Messung

wöchentlich

Material-unabhängiger Referenzbereich für Mädchen [Ref. 2]

präpubertär	≤ 22 pg/ml
pubertär	> 22 pg/ml

Interpretation

Die Stärke des verwendeten Assays ist die für die Pädiatrie wichtige präzise Messung von E2-Serumkonzentrationen im unteren Messbereich. Präpubertäre E2-Serumspiegel schließen allerdings eine beginnende Pubertät des Mädchens nicht aus. Daher ist die Differenzierung zwischen prämaturer Thelarche (Normvariante ohne Pubertät) und Pubertas praecox *nicht* durch eine isolierte Messung von E2 möglich.

Literatur

1. Müller J, Gonadotropins, Gonadotropin-Releasing Hormone tests, and the Ovary; in: Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents, ed. Michael B. Ranke; Karger Basel 2003, 356-371
2. Eigene Ermittlung; nicht publiziert

3.3.3 Inhibin-B

Indikation

Pubertas tarda bei Jungen und Mädchen; Differenzierungsstörungen der Geschlechtsentwicklung bei 46,XY Karyotyp.

Material

Serum, Li-Heparin Plasma
Versand bei Raumtemperatur oder kälter
150 µl Mindestmenge

Methode

ELISA
Monoklonaler Maus-AK
Standard: rekomb. Standard (kalibriert gegen den internat. Standard 96/784 NIBSC)
Assay-Varianz (Inter/Intra): 7,2 / 5,5 %
Einheit: pg/ml
Messbereich: 7 - 1.000 pg/ml

Häufigkeit der Messung

zweiwöchentlich

Material-unabhängiger altersbezogener Referenzbereich Inhibin-B (pg/ml) [Ref. 4]

Jungen

Alter (J)	P5	P50	P95
9-13	59	132	239
13-15	94	182	285
15-19	105	201	364

Mädchen

Alter (J)	P5	P50	P95
7-11	<7	31	94
11-14	10	46	121
14-18	14	55	112

Interpretation

Bei der Abklärung der Pubertas tarda ist Inhibin B ein guter Parameter zur Identifikation von Jugendlichen mit hypogonadotropem Hypogonadismus (HH).

Inhibin B Spiegel < 111 pg/ml in Kombination mit einem LH-Spiegel < 0,3 IU/L bei präpubertären Jungen im Alter zwischen 14 und 17,5 Jahren sind indikativ für einen HH.

Bei präpubertären Mädchen im Alter zwischen 13 und 17,5 Jahren ist ein Inhibin-B Spiegel < 20 pg/ml indikativ für HH [Ref. 1, 2].

Nach der Menarche ist der Inhibin-B Spiegel bei der jungen Frau zyklusabhängig und kann niedriger ausfallen als in der prämenstruellen Pubertät.

Beim männlichen Neugeborenen und Säugling gibt der Inhibin-B Spiegel eine Information über die Funktionalität der Sertoli-Zellen des Hodens [Ref. 3].

Literatur

1. Binder G, Schweizer R, Blumenstock G, Braun R. Inhibin B plus LH vs GnRH agonist test for distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism in boys. Clin. Endocrinology 2015; 82(1):100-5

2. Binder G, Schweizer R, Haber P, Blumenstock G, Braun R. Accuracy of endocrine tests for detecting hypogonadotropic hypogonadism in girls. J Pediatr 2015; 167(3):674-8
3. Johannsen TH, Main KM, Ljubicic ML, Jensen TK, Andersen HR, Andersen MS, Petersen JH, Andersson AM, Juul A. Sex Differences in Reproductive Hormones During Mini-Puberty in Infants With Normal and Disordered Sex Development. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Aug 1;103(8):3028-3037
4. Eigene Ermittlung, nicht publiziert

3.4 Leptin

Indikation

Frühe und schwere Adipositas, wissenschaftliche Untersuchungen zum Fettstoffwechsel/Adipositas

Material

Serum oder EDTA-Plasma
 Versand bei Raumtemperatur oder kälter
 200 µl Mindestmenge

Methode

ELISA
 Polyklonaler Kaninchen-Ak
 Rekombinanter humaner Standard (kalibriert am Internationalen Standard der WHO: NIBSC Code 97/594)
 Assay-Varianz (Inter/Intra): 7,8 / 5,7 %
 Einheit: ng/ml (µg/l)
 Messbereich: 1 - 100 ng/ml

Häufigkeit der Messung

nach Bedarf

Material-unabhängiger, Geschlechts- und Pubertätsstadienbezogene Referenzbereiche für normal-gewichtige Kinder Leptin (ng/ml) [Ref. 1]

Tanner	Jungen			Mädchen		
	-1 SDS	MW	+1 SDS	-1 SDS	MW	+1 SDS
1	0.65	1.41	3.04	1.23	2.51	5.12
2	0.91	2.19	5.28	1.51	2.86	5.44
3	0.48	1.26	3.29	1.93	3.81	7.51
4	0.38	0.79	1.64	2.67	4.39	7.23
5	0.34	0.71	1.44	3.57	6.24	10.89

Interpretation

Der Leptin-Serumspiegel korreliert positiv mit der Fettmasse und dem BMI.

Literatur

Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Müller J, Skakkebaek NE, Heiman ML, Birkett M, Attanasio AM, Kiess W, Rascher W. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Sep;82(9):2904-2910.

4. Befundung

Die Befundung erfolgt schriftlich. In Notfällen ist eine telefonische Anfrage möglich.

Sind die gemessenen Werte noch nicht medizinisch validiert, ist diese Auskunft jedoch unverbindlich und ersetzt **nicht** die schriftliche Befundung.

Interne Einsender können die medizinisch validierten Befunde als pdf-Dokument in LAURIS abrufen.

Alle eingesendeten Proben werden für eventuelle Nachforderungen oder Nachmessungen bei -20 °C für 3 Monate gelagert.

5. Änderungen

Neuer ärztlicher Direktor



**Klinik für Kinder-
und Jugendmedizin**
Universitätsklinikum
Tübingen