Pädiatrische Endokrinologie - Hormonlabor

# Leistungsverzeichnis

Universitätsklinikum
Tübingen

DAkkS
Deutsche
Akkreditierungsstelle
D-ML-13130-06-00

**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. | Qualitätsmanagement | | 26 |
| 6. | 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-1). Filterpapierproben können nach Trocknung über 2 Stunden als normale Briefpost eingesendet werden.

## 2. Auftragsanforderungen

**Klinikumsinterne Einsender:**
Anforderungen werden im Laborinformationssystem (SWISSLAB/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
Versand bei Raumtemperatur oder kälter
110 µl Mindestmenge

**Methode** (Methodenänderung ab 15.10.2024 [Ref. 1])
Chemilumineszenz-Immunoassay
CE-Verfahren
Kalibratoren: Rückführbar auf internationalen Standard NIBSC Code 02/254
Assay-Varianz (Inter/Intra): 2,7 / 1,7%
Einheit: ng/ml (=µg/l) (Umrechnungsfaktor ng/ml x 0,131 = nmol/l)
Messbereich 10 – 1200 ng/ml

**Häufigkeit der Messung**
2mal pro Woche

**Material-unabhängiger altersbezogener Referenzbereich IGF-1 (ng/ml)**
*[Ref. 1]*

| | Mädchen | | | | | Jungen | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alter [Jahre] | -2 SD | -1 SD | MW | +1 SD | +2 SD | -2 SD | -1 SD | MW | +1 SD | +2 SD |
| 0-1 | 17 | 35 | 59 | 89 | 127 | 26 | 48 | 77 | 114 | 159 |
| 1-2 | 19 | 37 | 62 | 95 | 134 | 29 | 52 | 83 | 122 | 169 |
| 2-3 | 22 | 42 | 69 | 104 | 147 | 33 | 59 | 93 | 135 | 186 |
| 3-4 | 25 | 48 | 79 | 118 | 166 | 38 | 67 | 104 | 151 | 207 |
| 4-5 | 30 | 56 | 91 | 136 | 190 | 43 | 75 | 116 | 167 | 228 |
| 5-6 | 35 | 65 | 105 | 156 | 217 | 49 | 83 | 128 | 183 | 248 |
| 6-7 | 41 | 75 | 119 | 175 | 243 | 55 | 92 | 140 | 200 | 270 |
| 7-8 | 47 | 85 | 135 | 197 | 273 | 62 | 103 | 155 | 219 | 295 |
| 8-9 | 55 | 98 | 154 | 225 | 309 | 71 | 116 | 173 | 244 | 327 |
| 9-10 | 66 | 115 | 179 | 258 | 354 | 82 | 132 | 196 | 274 | 366 |
| 10-11 | 78 | 134 | 207 | 297 | 405 | 95 | 152 | 223 | 309 | 411 |
| 11-12 | 90 | 154 | 236 | 337 | 458 | 109 | 173 | 252 | 347 | 459 |
| 12-13 | 103 | 173 | 263 | 373 | 505 | 124 | 193 | 279 | 382 | 504 |
| 13-14 | 113 | 188 | 284 | 400 | 539 | 136 | 210 | 301 | 410 | 538 |
| 14-15 | 121 | 198 | 296 | 416 | 558 | 145 | 221 | 314 | 426 | 557 |
| 15-16 | 125 | 202 | 300 | 419 | 560 | 149 | 226 | 319 | 430 | 559 |
| 16-17 | 125 | 201 | 296 | 411 | 547 | 150 | 224 | 315 | 422 | 547 |
| 17-18 | 123 | 195 | 285 | 394 | 523 | 148 | 219 | 305 | 408 | 526 |
| 18-19 | 118 | 186 | 270 | 372 | 491 | 144 | 211 | 292 | 388 | 498 |
| 19-20 | 112 | 175 | 253 | 346 | 456 | 138 | 201 | 276 | 365 | 467 |

**Interpretation**

Die Messungen des neuen Chemilumineszenz-Immunoassay korrelieren hervorragend mit denen des bisher verwendeten Radioimmunoassays (r=0,94); die SDS-Werte liegen allerdings über dem gesamten Konzentrationsbereich um 1,00 SDS höher; d.h. eine Messung von 0,50 SDS im alten Assay (RIA) entspricht im neuen Chemilumineszenz-Assay 1,50 SDS.

1. Wachstumshormonmangel: Ein **IGF-1-Wert < -3 SDS** *[Ref. 2]* 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 Arginintest.
   Ein **IGF-1-Wert < -2 SDS** *[Ref. 3]* 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. 3]* 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 Pubertätsreifung oder prämaturen Adrenarche einen Wachstumshormonexzess wahrscheinlich.
4. Unter Wachstumshormontherapie sollten in der Regel die IGF-1-Spiegel **< +2 SDS** sein.

**Literatur:**


1. Literatur: Bidlingmaier et al. Reference intervals for Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) from birth to senescense: Results from a Multicenter Study using a new automated chemiluminescense IGF-1 immunoassay. Conforming to recent international recommendations. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(5):1712-21
2. 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. Leitlinie Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie, Oktober 2008.

## 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**
Serum, EDTA-Plasma
Versand bei Raumtemperatur oder kälter
110 µl Mindestmenge

**Methode** (Methodenänderung ab 15.10.2024 [Ref. 1])
Chemilumineszenz-Immunoassay
CE-Verfahren
Kalibratoren: Rückführbar auf internationalen Standard NIBSC Code IS-93/560
Assay-Varianz (Inter/Intra): 3,8 / 1,5%
Einheit: ng/ml (µg/l)
Messbereich: 80 – 10000 ng/ml

**Häufigkeit der Messung**
2mal pro Woche

**Material-unabhängiger altersbezogener Referenzbereich IGFBP-3 (ng/ml)**
*[Ref. 1]*

| Alter | Mädchen | | | | | Jungen | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [Jahre] | -2 SD | -1 SD | MW | +1 SD | +2 SD | -2 SD | -1 SD | MW | +1 SD | +2 SD |
| 0-1 | 1032 | 1558 | 2114 | 2694 | 3296 | 1095 | 1562 | 2073 | 2621 | 3204 |
| 1-2 | 1198 | 1791 | 2417 | 3071 | 3748 | 1269 | 1800 | 2379 | 3001 | 3661 |
| 2-3 | 1363 | 2019 | 2711 | 3434 | 4182 | 1442 | 2033 | 2678 | 3370 | 4104 |
| 3-4 | 1525 | 2239 | 2993 | 3778 | 4590 | 1612 | 2260 | 2966 | 3722 | 4525 |
| 4-5 | 1683 | 2450 | 3257 | 4099 | 4969 | 1774 | 2474 | 3235 | 4050 | 4914 |
| 5-6 | 1822 | 2630 | 3480 | 4365 | 5280 | 1914 | 2655 | 3458 | 4319 | 5231 |
| 6-7 | 1913 | 2738 | 3605 | 4508 | 5441 | 2010 | 2773 | 3601 | 4486 | 5423 |
| 7-8 | 1987 | 2822 | 3699 | 4611 | 5553 | 2066 | 2836 | 3670 | 4562 | 5505 |
| 8-9 | 2063 | 2908 | 3795 | 4716 | 5668 | 2123 | 2900 | 3741 | 4639 | 5589 |
| 9-10 | 2147 | 3004 | 3903 | 4837 | 5801 | 2190 | 2978 | 3830 | 4739 | 5700 |
| 10-11 | 2236 | 3108 | 4021 | 4970 | 5948 | 2269 | 3072 | 3940 | 4864 | 5841 |
| 11-12 | 2326 | 3212 | 4140 | 5103 | 6095 | 2354 | 3174 | 4058 | 5001 | 5997 |
| 12-13 | 2409 | 3307 | 4246 | 5220 | 6224 | 2431 | 3266 | 4165 | 5123 | 6134 |
| 13-14 | 2482 | 3388 | 4335 | 5316 | 6327 | 2495 | 3340 | 4250 | 5128 | 6239 |
| 14-15 | 2545 | 3455 | 4406 | 5391 | 6406 | 2547 | 3397 | 4313 | 5287 | 6314 |
| 15-16 | 2600 | 3513 | 4466 | 5453 | 6469 | 2582 | 3433 | 4349 | 5322 | 6349 |
| 16-17 | 2646 | 3559 | 4511 | 5496 | 6511 | 2605 | 3454 | 4366 | 5336 | 6358 |
| 17-18 | 2683 | 3593 | 4542 | 5525 | 6536 | 2625 | 3470 | 4379 | 5344 | 6361 |
| 18-19 | 2714 | 3621 | 4566 | 5544 | 6559 | 2645 | 3489 | 4394 | 5356 | 6368 |
| 19-20 | 2743 | 3648 | 4591 | 5565 | 6568 | 2667 | 3510 | 4413 | 5373 | 6383 |

**Interpretation**

Die Messungen des neuen Chemilumineszenz-Immunoassay korrelieren mittelgradig mit dem bisher verwendeten Radioimmunoassays (r=0,66); die SDS-Werte liegen im unteren Konzentrationsbereich < -0,50 SDS des alten Assays (RIA) um circa 1,25 SDS höher; d.h. eine Messung von -3,00 SDS im alten Assay (RIA) entspricht im neuen Chemilumineszenz-Assay -1,75 SDS. Im höheren Konzentrationsbereich (> -0,50 SDS) sind die SDS-Werte von altem und neuem Assay vergleichbar.

1. Wachstumshormonmangel:
   Ein **IGFBP-3 Wert < -2 SDS** *[Ref. 2]* 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. 2]* 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. 2]*.

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. Friedrich N, Wolthers OD, Arafat AM, Emeny RT, Spranger J, Roswall J, et al.
   Age- and sex-specific reference intervals across life span for insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) and the IGF-I to IGFBP-3 ratio measured by new automated chemiluminescence assays.
   J Clin Endocrinol Metab. 2014 May;99(5):1675-86
2. Leitlinie Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie, Oktober 2008.

## 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 µl 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 (= µg/l) (Umrechnungsfaktor ng/ml x 3 = µIU/ml)
Messbereich: 0,3 - 97 ng/ml

**Häufigkeit der Messung**
zweiwöchentlich, bei Bedarf häufiger

**Material-unabhängiger pädiatrischer Test Cut-off GH (ng/ml = µg/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 Somatropin 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 Somatropin 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 Argininintest 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 C*ut-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, Rieflin 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 ELISA E30, 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**
1. 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.
2. 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, EDTA-Plasma
Versand bei Raumtemperatur oder kälter
130 µl Mindestmenge

**Methode** (Methodenänderung ab 15.10.2024)
Chemilumineszenz-Immunoassay
CE-Verfahren
Kalibratoren: Rückführbar auf LC-MS/MS Candidate Reference Measurement Procedure
Assay-Varianz (Inter/Intra): 8,5 / 5,4 %
Einheit: µg/dl (Umrechnungsfaktor µg/dl x 27,59 = nmol/l)
Messbereich: 0,59 – 45,00 µg/dl

**Häufigkeit der Messung**
2mal pro Woche

**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**

Die Konzentrationsmessungen von Cortisol mit dem neuen Assay entsprechen den Ergebnissen mit dem alten Assay.

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. Kazlauskaite 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]*

| | Jungen | | | | Mädchen | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Alter (J)** | **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 prämature 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, EDTA-Plasma
Versand bei Raumtemperatur oder kälter
130 µl Mindestmenge

**Methode** (Methodenänderung ab 15.10.2024)
Chemilumineszenz-Immunoassay
CE-Verfahren
Kalibratoren: Rückführbar auf firmeninterne Referenzstandards (Testosteron in Humanserum)
Assay-Varianz (Inter/Intra): 4,2 / 3,8 %
Einheit: ng/dl (Umrechnungsfaktor ng/dl x 0,03467 = nmol/l)
Messbereich: 14 – 1500 ng/dl

**Häufigkeit der Messung**
2mal pro Woche

**Interpretation**

Die Messungen des neuen Chemilumineszenz-Immunoassays korrelieren gut mit dem bisher verwendeten Chemilumineszenz-Immunoassay (r=0,88); die gemessenen Konzentrationen sind aber deutlich höher, sodass sich die bisher verwendeten Grenzwerte verändern. Siehe im Folgenden!

**Jungen**
Die Stärke des Assays ist die für die Pädiatrie wichtige präzise Messung von niedrigen Testosteron-Serumkonzentrationen (15 – 30 ng/dl). Testosteron-Werte **<19 ng/dl** finden sich gewöhnlich bei präpubertären Jungen. Werte **>400 ng/dl** bei Abschluss der männlichen Pubertät [Ref. 3].

**Mädchen**
Der Testosteron-Spiegel bei Mädchen ist vom Zyklus und der Tageszeit abhänig. Die höchsten Spiegel treten morgens und zum Zeitpunkt des Eisprungs auf. Der morgentliche Testosteron-Spiegel sollte **<80 ng/dl** sein, zum Zeitpunkt des Eisprungs kann er kurzfristig etwas höher liegen [Ref. 1,2,3].

**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. Eigene Ermittlung, nicht publiziert

## 3.3.2 Estradiol (17ß-Estradiol, Oestradiol, E2)

**Indikation**
Weibliche Pubertas praecox oder tarda, Präpubertäre Gynäkomastie, weiblicher Hypogonadismus

**Material**
Serum, EDTA-Plasma
Versand bei Raumtemperatur oder kälter
200 µl 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]*

| | Jungen | | | | Mädchen | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Tanner** | **-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 Zeit vom Eintreffen der Probe bis zur Verfügbarkeit des Befundes beträgt bei den meisten Laborparametern 9 Tage. Ausnahme sind Sonderbestimmungen, die nach individueller Absprache gemessen werden. Die Befundung erfolgt schriftlich. In Notfällen ist eine telefonische Anfrage möglich. Sind gemessene Werte noch nicht medizinisch validiert, ist jede Auskunft über Laborergebnisse unverbindlich und ersetzt nicht die schriftliche Befundung.

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

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

Messunsicherheiten, die über die beschriebenen Varianzen der einzelnen Assays hinausgehen, können im klinischen Kontext bei dem medizinischen Leiter des Labors, Prof. Gerhard Binder, erfragt werden oder bei seinem Vertreter Prof. Roland Schweizer.

## 5. Qualitätsmanagement

Unser Labor, das aktives Qualitätsmanagement betreibt, arbeitet unparteilich und hat als einziges Ziel, Hormonkonzentrationen im Blut von Kindern richtig zu messen. An diesem Ziel sind alle Tätigkeiten ausgerichtet. Alle Informationen über den Patienten verbleiben im Labor und werden vor Weiterverbreitung geschützt. Unser Labor richtet seine Tätigkeit an den Bedürfnissen der Patienten aus: Die einzelnen Messungen werden regelmäßig auf ihre klinische Güte überprüft; Rückstellproben werden immer angelegt, wenn Restprobe vorhanden ist.
Bitte lassen Sie uns wissen, wenn Sie Fragen zu den Befunden oder Verbesserungsvorschläge zu unseren Leistungen und unserem Service haben. Wir bitten darum, Beschwerden an unsere Qualitätsmanagementbeauftragte zu senden (Email: karin.weber@med.uni-tuebingen.de). Der Eingang einer Beschwerde wird innerhalb von zwei Werktagen bestätigt. Eine Rückmeldung erfolgt nach unparteilicher Bearbeitung durch die verantwortliche Person innerhalb von 14 Tagen.

Qualitätsmanagementbeauftragte
Karin Weber
Tel.: 07071 2983796
Karin.Weber@med.uni-tuebingen.de

## 6. Änderungen

Ab Mitte Oktober 2024 wurden vier neue Immunoassays eingeführt, da bestimmte Methoden aus technischen Gründen nicht mehr fortgeführt werden konnten. Das betrifft die Messung von IGF-1, IGFBP-3, Testosteron und Cortisol. Diese Umstellung erfolgte nach einer akribischen Analyse paralleler Vergleichsmessung, sodass auch mit den neuen Immunoassays Befunde genauso valide erstellt werden können wie bisher.

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Universitätsklinikum Tübingen