

Cortisol: Höchst- und Tiefstwerte

L. Millius¹, F. Zufferey¹, J. Mudry², P.-A. Binz¹, M. F. Rossier¹, ¹Zentralinstitut der Spitäler und ²Spitalzentrum französischsprachiges Wallis, Spital Wallis, Sitten

Einleitung

Die kortikotrope Achse reagiert wie auch die meisten anderen endokrinen Systeme auf Umweltveränderungen (Stress, Abfall des Blutzuckerspiegels, Wechsel von Tag und Nacht, Infektion, Trauma, grösserer chirurgischer Eingriff), um die innere Homöostase der Vitalfaktoren des Körpers zu erhalten. Infolgedessen schwankt der Cortisolspiegel im Blut stark je nach zirkadianem Rhythmus und physiopathologischer Situation (Abbildung 1). Die Spanne der Referenzwerte für dieses Hormon, die sowohl die inter- als auch die intra-individuelle Variabilität widerspiegelt, verringert den Nutzen einer punktuellen Bestimmung erheblich, auch wenn man die Uhrzeit der Entnahme berücksichtigt. Eine Auswertung bleibt jedoch möglich bei Berücksichtigung des klinischen Hintergrunds. Die Bestimmung der kortikotropen Funktion erfolgt daher vorzugsweise über die Messung der Hormonantwort in einem standardisierten, dynamischen Test. Dabei handelt es sich in der Regel um einen Stimulationstest bei Verdacht auf Insuffizienz oder einen Suppressions-test bei Hypercortisolismus. Dieser Artikel behandelt die Bedingungen und Einschränkungen der diagnostischen Tests, die am häufigsten zur Ermittlung der kortikotropen Achse herangezogen werden.

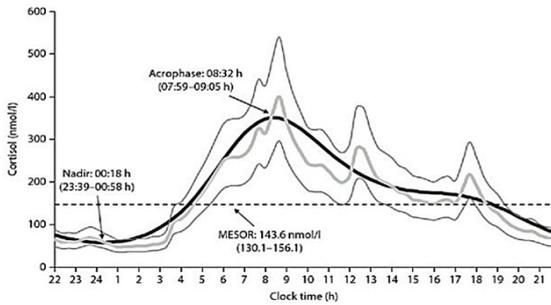


Abb. 1: zirkadianer Rhythmus von Cortisol. Quelle: Debono et al., JCEM 2009;94:1548–1554

Ein isolierter Wert des Hormons liefert in der Regel wenig Informationen.

Verdacht auf Nebennierenrindeninsuffizienz

ACTH wird vom hypothalamischen CRH kontrolliert und stimuliert die Cortisolproduktion in den Faszikelzellen der Nebennierenrinde, welche wiederum eine negative rückwirkende Kontrolle auf Hypothalamus und Hypophyse ausübt. Eine primäre Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison) resultiert aus einer Dysfunktion der Faszikelzellen und tritt mit einer Prävalenz von 39–60/1.000.000 Personen auf, während eine sekundäre Insuffizienz (kortikotrope Insuffizienz) auf eine Läsion der Hypophyse oder des Hypothalamus zurückgeht. Mit verschiedenen Tests lässt sich die Funktion der Nebennierenrinde bestimmen.

Die Messung des basalen Serum-Cortisols muss morgens zwischen 8 und 9 Uhr erfolgen, um den zirkadianen Rhythmus zu berücksichtigen. Während ein Wert < 80 nmol/l eine Nebennierenrindeninsuffizienz bestätigt, ist ein Wert von > 500 nmol/l erforderlich, um sie formal auszuschliessen. Ein dazwischen liegender Wert erfordert einen Synacthen-Stimulationstest. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Einnahme von Östrogenen (Antibabypille) oder eine Schwangerschaft den Cortisolspiegel im Plasma ansteigen lässt. Eine Hydrocortisonbehandlung ist mindestens 18 Stunden vor der Messung des basalen Cortisols abzusetzen, um das Bild der Restproduktion von Cortisol nicht zu verfälschen.

Der Synacthentest (N-terminales Fragment von ACTH) wird eingesetzt, um die Sekretion von Cortisol anzuregen. Dabei werden 0,25 mg i. v. injiziert, um den Cortisolspiegel im Serum nach 60 Minuten zu bestimmen. Eine Nebennierenrindeninsuffizienz kann ausgeschlossen werden, wenn der Cortisolwert nach Stimulation > 500 nmol/l beträgt oder wenn der Basalwert im Normbereich liegt (133–537 nmol/l) und sich nach der Synacthen-Injektion verdoppelt. Achtung: Bei einer nicht lange (weniger als 6 Wochen) zurück liegenden kortikotropen Insuffizienz sind die Nebennieren noch nicht verkümmert und können weiterhin auf eine Synacthen-Stimulation ansprechen.

In diesem Fall ist später ein weiterer Test anzusetzen und gegebenenfalls eine Glukokortikoidsubstitution ausgehend allein vom basalen Cortisol durchzuführen, sofern dieses < 500 nmol/l beträgt. Bei einer ektopischen Produktion von Cortisol ist der zirkadiane Rhythmus gestört und ein Synacthentest daher wenig aussagekräftig.

Der Synacthentest kann jedoch nützlich sein, um die Nebennierenrindenreserve vor einem chirurgischen Eingriff an einem Verletzungspatienten mit erhöhter Basalkonzentration zu ermitteln. Ein Synacthen-Stimulationstest kann sich auch bei nachgewiesenem 21-Hydroxylase-Mangel als notwendig erweisen. Dabei wird das basale 17-OH-Progesteron bestimmt, wenn dieses im Graubereich (zwischen 6 und 24 nmol/l) liegt. In diesem Fall kann ein stimulierter Wert > 33 nmol/l nach 60 Minuten die Diagnose eines 21-Hydroxylase-Mangels bestätigen. Dieser Stimulationstest kann jederzeit während des Zyklus durchgeführt werden, sollte aber vorzugsweise morgens um 8 Uhr erfolgen.

Der ACTH-Wert im Plasma ist erhöht (> 22,2 pmol/l) bei primärer Nebennierenrindeninsuffizienz infolge der fehlenden negativen rückwirkenden Kontrolle durch Cortisol, aber erniedrigt oder normal bei kortikotroper Insuffizienz. ACTH wird in vitro rasch verstoffwechselt, was eine schnelle Bearbeitung im Labor innerhalb von 10 Minuten nach Entnahme erforderlich macht.

Zur Bestimmung der kortikotropen Funktion stehen weitere dynamische Tests zur Verfügung, darunter die insulininduzierte Hypoglykämie, der Metopiron-Test (11-β-Hydroxylase-Hemmer) oder der CRH-Stimulationstest. Diese sind jedoch sowohl in der Durchführung als auch in der Interpretation schwieriger. Patienten mit einer vor kurzem aufgetretenen Autoimmunadrenalisitis können auch auf Antikörper gegen 21-Hydroxylase untersucht werden.

Verdacht auf Cushing-Syndrom

Durch drei Tests mit hervorragender Sensitivität (> 95 %), aber unterschiedlichen Spezifitäten lässt sich ein Cushing-Syndrom (Hypercortisolismus) nachweisen.

Suppressionstest mit 1 mg Dexamethason durch rückwirkende Hemmungskontrolle an der kortikotropen Achse und orale Verabreichung am Vortag um Mitternacht. Die Bestimmung des Cortisolspiegels im Serum nach Verabreichung von Dexamethason erfolgt am nächsten Morgen (Referenzwert < 50 nmol/l). Die Spezifität beträgt 80 bis 90 % mit möglichen falschpositiven Ergebnissen während der Schwangerschaft, bei Hyperthyreose (infolge von erhöhten CBG-Werten) oder bei veränderter Pharmakokinetik des Arzneimittels. Dieser Test bleibt jedoch der Test der Wahl bei der Untersuchung eines Inzidentaloms der Nebennierenrinde (von denen 5 % Cortisol absondern).

Bestimmung des freien Cortisols im 24-Stunden-Urin (biologisch aktiv). Während die Diagnoseschwelle auf 220 nmol/24 h festgesetzt wurde, ist die Spezifität sehr hoch (> 95 %) und der Ertrag auf 24 h beschränkt (so darf z. B. der Morgenurin erst am zweiten Tag gesammelt werden). Bei Zweifeln an der Konformität der Entnahme kann im Labor eine Kreatininurie angefordert werden.

Bestimmung des freien Cortisols im Speichel um Mitternacht zum Nachweis des fehlenden nächtlichen Tiefstwertes des Hormons bei Cushing-Syndrom. Die Probe kann ganz einfach zuhause mithilfe einer Salivette entnommen werden, sofern einige Vorsichtsmassnahmen vor der Untersuchung eingehalten werden (Verzicht auf Nahrungsaufnahme, Zähneputzen oder Schlaf vor der Entnahme). Auch die Spezifität ist hervorragend (> 95 %), doch der Referenzbereich ist von Labor zu Labor unterschiedlich (Referenzwert des ZIS < 5,74 nmol/l). Da niedrige Steroidkonzentrationen in Immunassays häufig überschätzt werden, müssen positive Ergebnisse im Labor erst noch durch Massenspektrometrie bestätigt werden.

In der Regel genügt ein negativer Test, um die Erkrankung mit einem hervorragenden negativen Prognosewert auszuschliessen, da die Inzidenz des Cushing-Syndroms in der Gesamtbevölkerung mit 0,7–2,4/1.000.000 Personen/Jahr sehr gering ausfällt. Bei einem anomalen Ergebnis in einem dieser Tests wird empfohlen, es durch einen der beiden anderen zu bestätigen. Mit weiteren, selteneren Tests («low-dose»-Synacthentest, ACTH-Bestimmung, CRH-Test, «starker» Suppressionstest mit 8 mg Dexamethason oder Katheterisierung der Sinus petrosi) lässt sich die Ätiologie des Hypercortisolismus bestimmen, doch sollten diese dem Endokrinologen vorbehalten bleiben.

Weitere Informationen zur Durchführung dieser Tests finden Sie im Anhang zum Analysenverzeichnis des ZIS-Labors (DGvademecum.institutcentral.ch).

Quelle: Cahier de l'Unité d'Endocrinologie - HUG (Genf, 2000)

Ansprechpartner

Dr. Pierre-Alain Binz
Laura Millius

pierre-alain.binz@hopitalvs.ch
laura.millius@hopitalvs.ch

Durch die Kombination mehrerer Tests lässt sich mitunter ihr prädiikativer Wert erhöhen.