

## Diagnostik von Störungen im Kortikoidmetabolismus Teil 2

### Abklärung eines Hyperkortisolimus mittels Cortison/Cortisol im Speichel

Cortisol ist ein lebensnotwendiges Steroidhormon der Nebennierenrinde, das zahlreiche zelluläre Funktionen reguliert. Cortison ist der inaktivierte Metabolit von Cortisol, der in der Speicheldrüse durch das Enzym 11 $\beta$ -HSD2 vermehrt lokal gebildet wird. Cortison im Speichel als labordiagnostischer Parameter umgeht mehrere methodische Schwierigkeiten der direkten Bestimmung von Cortisol und bildet verlässlich das biologisch aktive (freie) Cortisol im Serum ab. Eine pathologisch vermehrte Produktion von Cortisol ist für verschiedene endokrinologische Erkrankungsbilder charakteristisch.

#### Klinische Bedeutung

Die Symptomatik von Hyperkortisolimus (Cushing Syndrom, Cushingoid, M. Cushing) zeigt eine große Bandbreite und hängt u.a. von Dauer, Ausmaß, Alter und Geschlecht sowie der genauen Ursache ab. Sie entwickelt sich meist graduell und ist zunächst nur uncharakteristisch (z. B. Lethargie, Konzentrationsschwierigkeiten, Gewichtszunahme, Kopf- und Rückenschmerzen, Libidoverlust). Die charakteristischen Symptome zeigen sich häufig erst verzögert (z. B. Vollmondgesicht, Ecchymosen, Hirsutismus, gestörte Glukosetoleranz, Muskelschwäche, Osteopenie). Der labordiagnostische Nachweis basiert auf dem Nachweis einer inadäquat erhöhten autonomen oder supprimierbaren Cortisolproduktion.

#### Methode

Mittels der in unserem Labor etablierten LC-MS/MS Methodik ist es zuverlässig möglich, mit hoher Sensitivität und Spezifität Cortison und Cortisol in niedrigen Konzentrationen nachzuweisen und eindeutig zwischen Cortison und Cortisol zu unterscheiden. Dies ist mit klassisch-labordiagnostischen Methoden auf Basis von Immunoassays in dieser Form bisher nicht möglich gewesen. Cortisol kann frei in den Speichel diffundieren und wird in den Speicheldrüsen lokal durch die 11 $\beta$ -HSD2 zu Cortison metabolisiert. Deshalb ergibt die Zusammenschau der beiden Parameter Cortison und Cortisol ein valides Abbild des freien Cortisols im Serum.

Die Bestimmung von Cortison/Cortisol im Speichel mittels LC-MS/MS als Abbild des freien Cortisols im Serum unterliegt nicht den diagnostischen Problemen, die für die Bestimmung von Cortisol im Serum wegen der Bindung an bzw. Freisetzung von Cortisol aus dem Cortisol-Binde-Globulins (CBG) gelten. Dies betrifft insbesondere Diabetiker und Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnehmen bzw. schwanger sind, gilt aber auch bei Hyperthyreose, nephrotischem Syndrom oder Leberinsuffizienz, bzw. für genetische Varianten des CBG.

#### Diagnostisches Vorgehen

##### Basisdiagnostik

Als Basisdiagnostik wird eine zweimalige Bestimmung von Cortison und Cortisol im Speichel am späten Abend vor dem zu Bett gehen zwischen 23:00 und 24:00 empfohlen. Liegen beide Werte für Cortison über 4,9  $\mu\text{g/l}$  bzw. über 1,5  $\mu\text{g/l}$  für Cortisol besteht der Verdacht auf einen Hyperkortisolimus (Sensitivität ca. 95%).<sup>4</sup>

##### Erweiterte Diagnostik

Besteht ein begründeter Verdacht sollte das Ergebnis mit mindestens einer zweiten Methode bestätigt werden.

Neben den etablierten Verfahren des Dexamethason-Suppressionstests im Blut kann ein Übernachts-Dexamethason-Suppressionstest mit Bestimmung von Cortison und Cortisol im Speichel am Morgen nach vorheriger Einnahme von 1 mg Dexamethason vor dem zu Bett gehen (zwischen 23:00 und 24:00) durchgeführt werden. Liegt der Wert für Cortison über 2,7  $\mu\text{g/l}$  ist dies ein starker Hinweis für das Vorliegen eines Hyperkortisolimus (Spezifität ca. 95%).<sup>4</sup>

#### Anforderung und Befundbewertung

Bitte vermerken Sie auf dem Anforderungsschein Basisdiagnostik Cortison/Cortisol. Die Bewertung der Basisdiagnostik beinhaltet die Interpretation der Konzentrationen von Cortison und Cortisol im Speichel in Bezug auf die Referenzwerte unter Berücksichtigung der angegebenen klinischen Informationen.

#### Abrechnung

Die Bestimmung von Cortison und Cortisol im Speichel ist ohne Einschränkung im Leistungsspektrum des EBM und der GOÄ enthalten.

#### Material

Die Speichelproben werden mittels Salivette Cortisol, Code blau (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) gewonnen. Sollten Sie ein anderes Abnahmesystem bevorzugen bitten wir zuvor um Rücksprache.

Zur Vermeidung falsch positiver Ergebnisse wird empfohlen:

1. Das normale Maß überschreitender physischer oder psychischer Stress sollte vermieden werden.
2. Wasser kann vor Gewinnung der Speichelprobe getrunken werden, bzw. der Mund kann mit Wasser gespült werden.
3. Die Speichelproben sollten stets vor der Einnahme einer Mahlzeit gewonnen werden.
4. Tierische Produkte (Fleisch, Käse, Eier) sollten 3 Stunden, pflanzliche Produkte mindestens 1 Stunde vor Gewinnung der Speichelprobe nicht gegessen werden.
5. Vor Gewinnung der Speichelprobe sollte 1 Stunde nicht geraucht werden, kein Kaugummi gekaut werden und die Zähne nicht geputzt werden.

#### Abrechnung

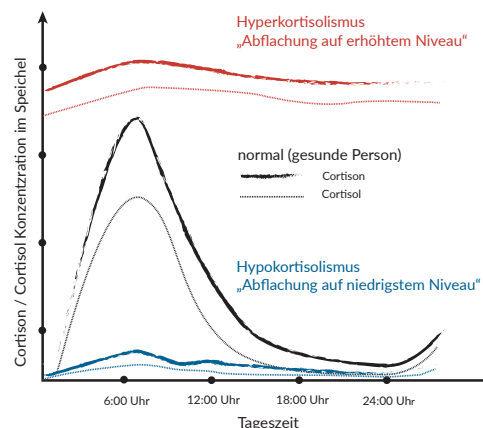
Die Bestimmung von Cortison und Cortisol im Speichel ist ohne Einschränkung im Leistungsspektrum des EBM und der GOÄ enthalten.

### Referenzbereiche

Die Referenzbereiche sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1

Indikation		Cortison	Cortisol	Untersuchungszeitpunkt
Basisdiagnostik		< 4,9 µg/l	< 1,5 µg/l	22:00 - 24:00
Erweiterte Diagnostik	1mg Dexamethason-Suppressionstest	< 2,7 µg/l	nicht nachweisbar	Dexamethason abends zuvor; Cortison/Cortisol 06:00 - 08:00 nächster Tag



### Einflussgrößen

1. Patienten, die zeitgleich an einer schweren psychischen Störung leiden, können stressbedingt Werte zeigen, die einem Cushing Syndrom ähneln.
2. Schichtarbeit beeinträchtigt auf Grund des veränderten Tagesrhythmus die Aussagekraft der Kortikoiddiagnostik allgemein.
3. Die vorherige Anwendung von exogenem (z.B. topischem) Cortisol sollte vermieden werden. Die Einnahme kann zwar indirekt über ein verändertes Verhältnis Cortisol/Cortison gesehen werden, stört aber dennoch die eindeutige und korrekte Ergebnisinterpretation.
4. Synthetische Glucocorticoide können mit der LC-MS/MS Diagnostik labor diagnostisch sicher abgegrenzt werden (Ausnahme Hydrocortison).
5. Zahlreiche Medikamente können den Abbau von endogenem Cortisol beeinflussen.

Bitte geben Sie an, falls folgende Medikamente eingenommen werden:

- Induktoren von CYP3A4 (insbesondere Carbamazepin, Enzalutamid, Lumacaftor, Mitotan, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Rifampicin, Rifabutin sowie Bosentan, Eslicarbazepin, Efavirenz, Modafinil, Oxybutinin, Johanniskraut und weitere)
- Inhibitoren von CYP3A4 (insbesondere Makrolide, Azol-Antimykotika, Protease-Inhibitoren, Mifepriston, sowie Aprepitant, Conivaptan, Crizotinib, Diltiazem, Dronedaron, Imatinib, Verapamil, pflanzliche Stoffe, z. B. Naringin/ Grapefruitsaft und weitere).

### Fazit

- Hyperkortisolimus zeigt außer in perakuten Verläufen eine weitgehend unspezifische Symptomatik.
- Die Bestimmung von Cortison und Cortisol im Speichel mittels LC-MS/MS Methodik diagnostiziert sensitiv und hoch spezifisch einen Hyperkortisolimus.
- Suppressions- und Stimulationstests können auch über eine Bestimmung von Cortison und Cortisol im Speichel durchgeführt werden.
- Die LC-MS/MS Diagnostik im Speichel kann über das Verhältnis Cortisol/Cortison einen Hinweis auf weitere Cortisoleinnahmen geben.
- Medikamente bzw. Genussmittel, veränderter Tag-Nachtrhythmus und psychische Erkrankungen können die Ergebnisse verfälschen.

### Literatur

1. Blair J, Aday J, Keevil & Ross R (2017) Salivary Cortisol and cortisone in the clinical setting. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 24:161-168
2. Hawley JM & Keevil BG (2016) Endogenous glucocorticoid analysis by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in routine clinical laboratories. J Steroid Biochem Mol Biol 162: 27-40
3. Antonelli G, Ceccato F, Artusi C, Marinova M & Plebani M (2015) Salivary cortisol and cortisone by LC-MS/MS: validation, reference intervals and diagnostic accuracy in Cushing's syndrome. Clin Chim Acta 451:247-251
4. Ng CM, Lam TK, Au Yeung YC, Choi CH, Lu YP, Shek CC & Tiu SC (2017) Clinical utility of late-night and post-overnight dexamethasone suppression salivary cortisone for the investigation of Cushing's syndrome. Hong Kong Med J 23:570-578

### Autor:

Dr. med. Dr. rer. nat. Leif Gerrit Hommers

[www.ihp-labor.de](http://www.ihp-labor.de)