

Indikationen und Besonderheiten der Bestimmung von Cortisol im Speichel

M. F. Rossier, M.-F. Rudaz, Zentralinstitut (ZIWS), Spital Wallis, Sitten

Einleitung

Cortisol, das Hauptglukokortikoid beim Menschen, wird auch als Stresshormon angesehen. Die Untersuchung der kortikotropen Achse interessiert nicht nur den Endokrinologen bei der Suche nach einer hormonellen Insuffizienz in Folge einer Autoimmunkrankheit oder eines genetischen Mangels, oder umgekehrt bei einer Hypersekretion von Cortisol (Cushing-Syndrom), sondern auch, und immer mehr, Psychiater oder Psychologen auf der Suche nach objektiven biologischen Markern für Erkrankungen im Zusammenhang mit Störungen der "Stressachse", wie Depressionen oder ein unangemessenes Ernährungsverhalten.

Wie die anderen Steroidhormone zirkuliert Cortisol im Blut im Wesentlichen in proteingebundener Form, während nur die freie Form des Hormons (<10 %) in der Lage ist, in die Zielzellen einzudringen um dort ihren Rezeptor zu aktivieren, und damit physiologisch relevant ist. Das Fehlen einer Bestimmungsmethode, die sich leicht automatisieren lässt, um die freie Fraktion zu messen, zwingt uns die Gesamtkonzentration des Hormons zu messen, die in Abhängigkeit vom Stoffwechsel der Trägerproteine stark schwanken kann. Während der Schwangerschaft wirkt sich zum Beispiel die physiologische Erhöhung der Synthese von Transcortin in einer Erhöhung der Cortisol-Gesamtkonzentration im Blut aus, ohne dass das freie Cortisol nennenswert betroffen wäre. Daher rührt das Interesse, die Konzentrationen des Hormons in einer biologischen Flüssigkeit wie Speichel zu messen, wo nur die freie Fraktion präsent ist.

Vorteile von Cortisol im Speichel

Die Speicheldrüse fungiert als Filter, der die Proteine zurückhält, aber Moleküle mit geringerem Molekulargewicht wie Steroide herauslässt. Darüber hinaus lässt sich im Falle des Cortisols aufgrund des Ausbleibens einer Rückresorption sowie der Ausscheidung proportional zum Fluss des produzierten Speichels in wenigen Minuten von der Speichelkonzentration auf das freie Hormon im Blut schliessen..

Die Art der Entnahme, die nicht invasiv ist und durch Hilfsmittel wie *Salivetten* erleichtert wird (siehe Abbildung), stellt ausserdem einen echten Vorteil dar, da die Compliance bei multiplen Entnahmen oder Entnahmen zu Hause verbessert wird. Das Ausbleiben einer Venenpunktion verhindert ausserdem eine Stressreaktion, zu der es bei dieser Entnahme kommt, die bei manchen Patienten nicht zu vernachlässigen ist.

Diagnose des Cushing-Syndroms

Die Bestimmung von Speichelcortisol um Mitternacht, am Tiefpunkt des 24-Stunden-Zyklus, stellt eine Alternative zu anderen diagnostischen Tests des Cushing-Syndroms dar, die zunehmend geschätzt wird. Der Dexamethason-Kurztest hat zwar eine gute Sensitivität, aber eine mittelmässige Spezifität, während die Messung der Cortisolausscheidung im Urin über 24 Stunden, die lange als Goldstandard galt, stark von der vollständigen Urinsammlung abhängt. Im Gegensatz dazu ist die Entnahme von Speichel relativ einfach und kann problemlos beim Patienten zu Hause durchgeführt werden. Darüber hinaus ist Cortisol mehrere Tage im Speichel stabil und kann bei Raumtemperatur ins Labor gebracht werden. Die grösste Schwierigkeit besteht in der Festlegung eines genauen Cutoffs, ab dem das Vorliegen des Cushing-Syndroms als sehr wahrscheinlich angesehen wird. Auch wenn verschiedene Studien eine ausgezeichnete Korrelation zwischen Cortisol im 24-Stunden-Urin und im Speichelcortisol um Mitternacht festgestellt haben und die Sensitivität und Spezifität nahe bei 100 % liegt, unterscheiden sich die von den verschiedenen Gruppen veröffentlichten Cutoffs um das Einfache bis Vierfache (zwischen 3,6 und 15,2 nmol/l).

Die Bestimmung des Cortisols im Speichel kann ausserdem im klassischen Liddle-Test empfohlen werden (um zwischen einem Syndrom

und der Cushing-Krankheit zu unterscheiden) oder bei der Beurteilung der kortikotropen Achse in Reaktion auf eine Stimulation mittels ACTH, insbesondere bei Patienten mit Hypoalbuminämie, wie sie auf der Intensivstation zu finden sind.

Beurteilung der Stressachse in der Psychiatrie

Die Störung der Stressachse ist bei Depressionen und anderen Verhaltensstörungen umfassend dokumentiert, und die Notwendigkeit eines objektiven biologischen Markers, der leicht zugänglich ist, wird von Psychiatern anerkannt. In dieser Hinsicht stellt sich Speichelcortisol als ein besonders interessanter Kandidat dar, nicht nur unter diagnostischen Gesichtspunkten, sondern auch in Bezug auf den Vorhersagewert. Die individuelle Anfälligkeit oder das Risiko eines Rückfalls bei multiplen depressiven Episoden könnten so bestimmt werden, indem zum Beispiel der Cortisol-Spitzenwert beim Aufwachen bestimmt wird, wobei aber bestimmte Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen, um die Leistung des Tests zu verbessern.. Das jedenfalls legt eine kürzlich durchgeführte britische Studie nahe, die gezeigt hat, dass Jugendliche, die höhere Cortisolspiegel aufweisen, ein 14-fach erhöhtes Risiko hatten, später unter einer Depression zu leiden, insbesondere Jungen. Auch wenn immer mehr Studien in diesem Bereich laufen, müssen die Protokolle noch standardisiert werden, bevor die klinische Relevanz dieses biologischen Markers erwiesen ist.

Präanalytische Aspekte und Referenzwerte



Abbildung 2: Entnahme

Die Verwendung von *Salivetten* macht das Verfahren der Entnahme von Speichel relativ robust, dennoch sind einige Regeln zu beachten, um präanalytische Fehler zu vermeiden. Jede Kontamination mit Cortisol aus dem Blut ist unbedingt zu vermeiden, und die Entnahme muss vor dem Zähneputzen erfolgen, frühestens 30 Min. nach jeglicher Aufnahme von Nahrungsmitteln. Für Entnahmen, die um Mitternacht durchgeführt werden, sollte der Patient vorher nicht eingeschlafen

sein, da beim Aufwachen ein hoher Cortisolausschuss erfolgt. Das Cortisol ist relativ stabil und der Speichel kann bei Bedarf mehrere Tage bei 4 °C gelagert werden, bevor er ans Labor geschickt wird. Da die Cortisolwerte im Speichel 10- bis 100-mal niedriger sind als die Konzentrationen, die üblicherweise im Blut oder Urin gemessen werden, finden sie sich entsprechend im unteren Teil der Kalibrationskurven der Methoden, die gewöhnlich im Labor für die Bestimmung dieses Hormons verwendet werden. Die daraus resultierende fehlende Präzision und Richtigkeit sowie das Fehlen einer Standardisierung und von externen Qualitätskontrollen erklären zum Grossteil die Variabilität der Ergebnisse zwischen den Laboren. Es ist daher wichtig, dass jedes Labor sorgfältig die von ihm verwendete Methode für die Bestimmung von Cortisol im Speichel validiert und seine eigenen Referenzwerte ermittelt, die nach Möglichkeit auf klinischen Beobachtungen basieren sollten. Der vom ZIWS im Rahmen der Diagnose des Cushing-Syndroms ermittelte Cutoff für Speichelcortisol um Mitternacht, der der 97,5. Perzentile einer Referenzpopulation entspricht (n=166), wurde auf 17,3 nmol/l festgelegt.

Präanalytik und Tarif

Salivette® Sarstedt
Auftragsformular: Hämatologie - klinische Chemie und Toxikologie
Bestimmung des freien Cortisols im Speichel: 60,0 Punkte.

Literatur

- [1] Gozansky WS et al. 2005. Clin Endocrinol 63:336
- [2] Yaneva M et al. 2004 J Clin Endocrinol Metabol 89:3345
- [3] Viardot A et al. 2005 J Clin Endocrinol Metabol 90:5730
- [4] Castro M et al. 2003 Clin Endocrinol 59:800
- [5] Aubry JM et al. 2010 J Psych Res 44 :1199
- [6] Owens M et al. 2014 Proc Natl Acad Sci USA in press

Kontaktpersonen

Dr Michel F. Rossier
Marie-France Rudaz

michel.rossier@hopitalvs.ch
marie-france.rudaz@hopitalvs.ch



Abb. 1 : Salivette