

Der 2 mg-Dexamethason-Kurztest: Fehlende ACTH-Suppression bei Gesunden

E. Jungmann, K. Schöffling

Zentrum der Inneren Medizin, Abt. für Endokrinologie des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Zusammenfassung:

Der 2 mg-Dexamethason-Kurztest hat sich als die vergleichsweise beste „Screening“-Untersuchung in der Diagnostik des Cushing-Syndroms eingebürgert, obgleich mit 10% falsch-pathologischen Testergebnissen gerechnet werden muß. Die gleichzeitige ACTH-Bestimmung nach Dexamethason kann jedoch nicht zwischen Patienten mit einem ACTH-induzierten Cushing-Syndrom und Patienten mit einem falsch-pathologischen Cortisolverhalten unterscheiden. Nur bei gesichertem Cushing-Syndrom kann die ACTH-Bestimmung den Nebennierentumor vom zentralen M. Cushing und der paraneoplastischen ACTH-Produktion abgrenzen. Es wird empfohlen, insbesondere bei der Abklärung latenter Störungen der Nebennierenfunktion, nur ACTH-Messungen während Stimulationstests, wie z. B. der Insulinhypoglykämie, durchzuführen.

Schlüsselwörter:

Cushing-Syndrom – Dexamethason-Kurztest – ACTH-Bestimmung

Summary:

The 2 mg single-dose dexamethasone suppression test is the screening test of choice in patients suspected to have Cushing's syndrome, though up to 10% false-pathological tests may occur. The simultaneous determination of ACTH after dexamethasone does not help to discriminate patients with false-pathological results from patients with ACTH-induced Cushing's syndrome. Once Cushing's syndrome is ascertained, ACTH determination can reliably differentiate patients with adrenal tumours from those having inappropriate secretion of ACTH by the pituitary or ectopic paraneoplastic ACTH production. To assess latent impairment of adrenal function it is recommended to measure ACTH only during stimulation test, e.g. insulin-induced hypoglycemia.

Keywords:

Cushing's Syndrome – 2 mg Single-Dose-Dexamethasone Suppression Test – ACTH in Plasma

Einleitung

Das Cushing-Syndrom kann zu schweren, wenn nicht lebensbedrohlichen, Komplikationen führen, wenn es sich als akute Cushing-Krise manifestiert (1), oder wenn es – wie es leider die Regel ist (2) – über viele Jahre hin verkannt bleibt (2). Cushing-Patienten wirken häufig viel weniger „typisch“ als Patienten mit einem lediglich cushingoiden Habitus (3). Der 2 mg-Dexamethason-Kurztest hat sich im deutschen Sprachraum als die vergleichsweise beste „Screening“-Untersuchung eingebürgert (2, 4–7). Dabei wird um genau 23 Uhr abends 2 mg Dexamethason eingenommen, und am folgenden Morgen um 8 Uhr die Cortisolkonzentration in Serum oder Plasma bestimmt. Bei einem Cortisolwert unter 3 µg/dl wird eine normale Funktion der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse angenommen. Werte über 3 µg/dl gelten als nicht ausreichend supprimiert und bedürfen der weiteren Abklärung. Es wird empfohlen, diesen einfachen Suchtest in Zweifelsfällen eher einmal zuviel als zu wenig durchzuführen (2). An ein Cushing-Syndrom sollte gedacht werden, wenn

die Symptome Hypertonie, Adipositas, Hypokaliämie, Hirsutismus, Osteoporose oder unklare Psychose abzuklären sind, vor allem, wenn sie in Kombination untereinander oder in Kombination mit einer diabetischen Stoffwechselstörung auffällig werden (3, 5–8). Eine falsch-normale Cortisolsuppression ist zwar bei einzelnen Cushing-Patienten beschrieben (8–10), stellt jedoch offenbar eine Rarität dar (5). Dagegen werden falsch-pathologische Testausfälle bei etwa 10% der untersuchten Patienten beobachtet (3) (Tab. 1).

Selbst in großen Zentren liegt die Häufigkeit des Cushing-Syndroms nur bei etwa 0,1% (11). Es muß daher in der Praxis häufiger mit einem falsch-pathologischen Dexamethason-Kurztest gerechnet werden als mit einem Cushing-Syndrom. Die Überlegung liegt nahe, inwieweit durch die gleichzeitige Bestimmung der ACTH-Konzentration im Plasma die Zuverlässigkeit des Dexamethason-Kurztests erhöht werden könnte (6). Obgleich die radioimmunologische Bestimmung von ACTH seit mehr als 10 Jahren möglich ist (12), war bislang nur wenig über das ACTH-Normalverhalten im Dexamethason-Kurztest bekannt (13).

Untersuchungen und Ergebnisse

Wir untersuchten das ACTH-Verhalten im Vormittagsverlauf vor und nach Einnahme von 2 mg Dexamethason (Millicorten*) bei sechs endokrin gesunden jungen Freiwilligen (Abb. 1). Um 8, 10 und 12 Uhr wurde radioimmunologisch neben der Cortisolkonzentration im Serum (14) das ACTH im Plasma (Isotopen-Dienst West, Dreieich) bestimmt. Bei diesem kommerziellen ACTH-Radioimmunoassay wird kein vorheriger Extraktionschritt durchgeführt.

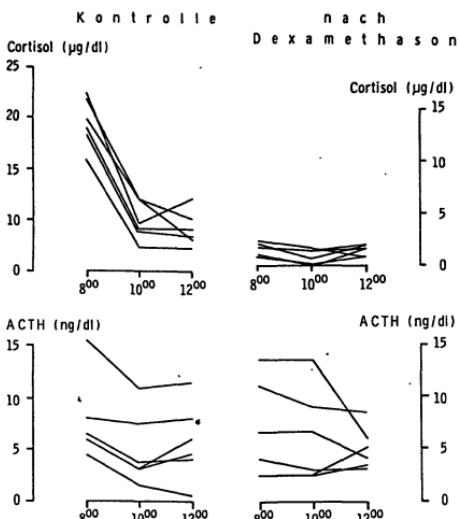


Abb. 1: Cortisol und ACTH um 8 Uhr, 10 Uhr und 12 Uhr bei 6 endokrin gesunden jungen Freiwilligen vor und nach der Einnahme von 2 mg Dexamethason um genau 23 Uhr

Tab. 1: Mögliche Ursachen für ein falsch-pathologisches Cortisolverhalten im Dexamethason-Kurztest

Verschwiegene Cortisol- und Hydrocortisoneinnahme

Dexamethason nicht oder nicht zum richtigen Zeitpunkt eingenommen

Beschleunigter Dexamethasonstoffwechsel bei z. B. Einnahme von Diphenylhydantoin oder Phenobarbital

Endogene Depression

Streß, z. B.:

Schwerkranker, insbesondere auf Intensivstationen

Ambulante Patienten mit langen Anfahrtswegen

Patienten mit Diabetes mellitus und nächtlichen Hypoglykämien

Extreme Adipositas

Erhöhung des Cortisol-bindenden Globulins durch Schwangerschaft, Östrogenmedikation

Einnahme von Medikamenten, die mit der jeweiligen Cortisolbestimmungsmethode interferieren

Lebererkrankungen mit eingeschränkter Steroidhormon-Clearance

Vor der Dexamethason-Einnahme liegt der um 8 Uhr gemessene ACTH-Wert mit 6,25 ng/dl (Medianwert) erwartungsgemäß im normalen Bereich. Um 10 Uhr ist das ACTH auf 3,4 ng/dl abgefallen ($p < 0,05$). Der 12-Uhr-Wert liegt wieder etwas höher (5,25 ng/dl). Nach Dexamethason ist der ACTH-Wert um 8 Uhr nicht signifikant niedriger als ohne Vorbehandlung (5,25 ng/dl). Auch die beiden anderen Werte liegen nicht unter den Kontrollwerten (4,75 ng/dl und 4,5 ng/dl). Auffällig ist, daß Dexamethason die im Kontrollversuch noch angedeutet nachweisbare Rhythmisierung der ACTH-Werte aufhebt.

Das Verhalten der Cortisolwerte vor Dexamethason-Einnahme entspricht der bekannten Cortisol-Tagesrhythmisierung. Nach Dexamethason sind alle Werte noch um 12 Uhr supprimiert ($p < 0,05$) (Abb. 1).

Diskussion

Die Beobachtungen des ACTH-Verhaltens sind inzwischen auch von Arbeitsgruppen bestätigt worden, die das ACTH im Plasma nach vorheriger Extraktion messen (15, 16). Ein Meßfehler, z. B. durch Proteine oder andere Substanzen, welche die Antigen-Antikörper-Reaktion stören oder markiertes ACTH binden (17), erscheint deshalb als Erklärung des Verhaltens nicht hinreichend (18).

Die Cortisolsuppression im Dexamethason-Kurztest kann auch nicht durch eine direkte Hemmwirkung des Dexamethason auf die Cortisol synthese oder -sekretion in der Nebennierenrinde erklärt werden (19), da das Cortisol durch Synacten® auch nach vorheriger, einmaliger Dexamethason-Einnahme normal stimuliert werden kann (13).

Bei dem nach 8 Uhr morgens radioimmunologisch messbaren ACTH handelt es sich mit einiger Wahrscheinlichkeit um Vorstufen des ACTH-Moleküls, bzw. um biologisch inaktive, vorwiegend wohl C-terminale Bruchstücke des ACTH-Moleküls, die durch die Antikörper des Radioimmunoassays nicht vom biologisch wirksamen ACTH unterschieden werden können (20). Diese ACTH-ähnlichen Substanzen haben offenbar eine längere Halbwertszeit als das biologisch aktive ACTH, dessen Halbwertszeit mit 10 min angegeben wird (21), und werden deshalb im Dexamethason-Kurztest nicht supprimiert. Bei Patienten mit einem langdauernden Hypercortisolismus, verursacht durch ein Cortisol-produzierendes Nebennierenrindenadenom, sind beide Anteile der ACTH-Plasmakonzentration, der biologisch aktive wie der inaktive, nicht mehr meßbar erniedrigt (Abb. 2 und 3). Diese Vorstellung weise erklärt, warum bei Patienten mit einem hypophysären M. Cushing auch nach erfolgreicher Exstirpation des Hypophysenadenoms die ACTH-Werte häufig erst nach mehr als 24 Std. in den Normalbereich absinken (22).

Der morgendliche ACTH-Gipfel, der die Cortisol-Tagesrhythmisierung induziert, liegt beim Menschen etwa um 7 Uhr und wird in unserer Untersuchung nur noch durch die angedeutete ACTH-Rhythmisierung erfaßt.

Die ACTH-Bestimmung im Dexamethason-Kurztest kann daher bei fehlender Cortisol-suppression nicht zwischen Patienten mit einem ACTH-induzierten Cushing-Syndrom und Patienten mit einem falsch-pathologischen Testausfall unterscheiden. Dagegen kann die ACTH-Messung bei einem gesicherten Cushing-Syndrom zuverlässig den selteneren

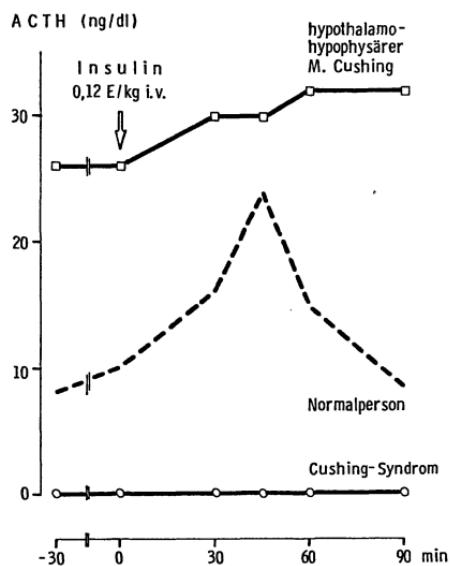


Abb. 2: ACTH-Verhalten in der Insulinhypoglykämie (0,12 E/kg Körpergewicht i.v.) bei einem Patienten mit einem hypothalamisch-hypophysären M. Cushing, einer Patientin mit einem Cushing-Adenom der Nebenniere und bei einer repräsentativen Normalperson

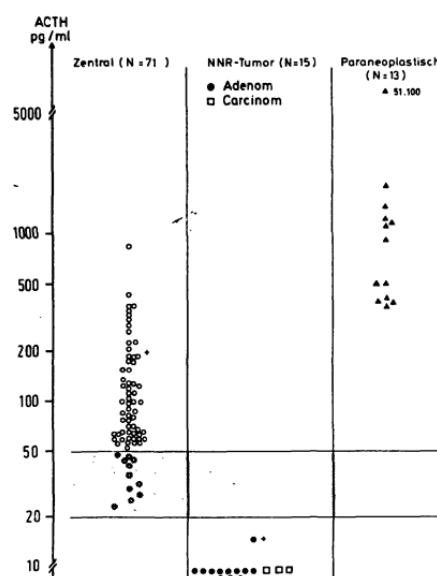


Abb. 3: ACTH-Basalwerte bei 99 Patienten mit einem gesicherten Cushing-Syndrom. ACTH-Bestimmung mit einem streng N-terminalen ACTH-Radioimmunoassay (20) nach Plasmaextraktion. [Wir danken Herrn PD Dr. O. A. Müller, München, für die freundliche Überlassung der Abbildung aus: O. A. Müller und R. Fahrbusch: Zentrales Cushing-Syndrom: Therapie und Verlauf, Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 88, 1114–1118 (1982)]

Nebennierenrindentumor-(11) vom häufigeren zentralen M. Cushing (14) und der paraneoplastischen ACTH-Produktion abgrenzen (Abb. 2 u. 3). Bei einem pathologischen Dexamethason-Kurstest muß deshalb als nächster Schritt das Cortisolverhalten im 2-tägigen 2 mg-Dexamethason-Suppressionstest kontrolliert werden, bei dem über 2 Tage 4 × 0,5 mg Dexamethason eingenommen werden (3, 4, 8), es sei denn, daß die Anamnese eindeutige Hinweise auf das Vorliegen eines verfälschten Testergebnisses erbringt (Tab. 1).

Inwieweit die Verwendung streng N-terminal messender ACTH-Antisera die hier dargestellte Interpretation ändern kann (20), bleibt derzeit unbeantwortet.

Im Übrigen erscheint es ratsam, bei der Diagnostik insbesondere latenter Störungen der Hypophysen-Nebennierenrindenfunktion (z. B. latentes adrenogenitales Syndrom, latente Hypophyseninsuffizienz bei „empty-sella“-Syndrom), nur ACTH-Messungen während Stimulationstests, wie z. B. der Insulinhypoglykämie (4, 6, 7, 23) durchzuführen, bei denen auch der biologisch aktive Anteil der ACTH-Plasmakonzentration miterfaßt wird (Abb. 2), und sich nicht auf die Messung basaler ACTH-Werte zu stützen.

Anschrift der Verfasser:

Dr. med. E. Jungmann und
Prof. Dr. med. Karl Schöffling
Zentrum der Inneren Medizin
Abteilung für Endokrinologie
(Leiter: Prof. Dr. med. K. Schöffling)
des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität,
Frankfurt am Main
Theodor-Stern-Kai 7
D-6000 Frankfurt am Main 70

□

Schriftum.

- JUNGMANN, E., SCHULZ, W.: Hypokalämische Krise bei Morbus Cushing. Der besondere kardiologische Fall 10. Boehringer Mannheim 1982.
- SCRIBA, P. C.: Typische Risiken und vermeidbare Fehler der Therapie: Endokrinologie und Stoffwechsel. *Der Internist* 23, 155–162 (1982).
- LIDDLE, G. W.: The Adrenals. In: R. H. Williams (Ed.): *Textbook of Endocrinology*, W. B. Saunders, Philadelphia, London, Toronto, pp. 245–258 (1981).
- FEHM, H. G., VOGT, W. H.: Endokrinologische Fazit-Diagnostik. Fennig, Kiel 1977.
- LAIBHART, D.: Die Nebennierenrinde. In: A. Leibert (Hrsg.): *Klinik der inneren Sekretion*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, S. 288–422 (1978).
- NEUBAUER, M., SCHOFFLING, K.: Stufen und Grenzen der Diagnostik bei Stoffwechselstörungen und endokrinen Erkrankungen. *Der Internist* 18, 168–179 (1977).
- SCHOFFLING, K.: Die Wirkung von Medikamenten in der klinischen Diagnostik. Stoffwechselkrankungen und Endokrinopathien. *Deutsch. Ges. Inn. Med.* 63, 672–691 (1977).
- NELSON, D. H.: *The Adrenal Cortex. Physiological Function and Disease*. W. B. Saunders, Philadelphia, London, Toronto 1980.
- CAREY, R. M.: Suppression of ACTH by cortisol in Dexamethasone-Nonsuppressible Cushing's syndrome. *Am. J. Med.* 67, 476–479 (1980).
- MEIKLE, P. W.: Dexamethasone Suppression Test: Usefulness of Simultaneous Measurement of Plasma Cortisol and Dexamethasone. *Clinical Endocrinology* 18, 401–408 (1982).
- SAEGER, W., VATER, W., CASELITZ, J.: Symptome und Syntropien des endogenen Cushing-Syndroms. *Acta Endocrinol. Stoffw.* 1, 255–262 (1980).
- YALOW, R. S., BERSON, S. A.: Radioimmunoassay of ACTH in Plasma. *J. Clin. Invest.* 47, 2725–2733 (1968).
- JUNGMANN, E., SCHULZ, F., MAGNET, W., SCHOFFLING, K.: Die ACTH-Verhalten im Dexamethason-Kurztest. *Med. Klin.* 77, 22–25 (1982).
- ROBERTSON, P. J., YALOW, R. S., LAL, R. L., BURGESS, B. A.: A radioimmunoassay for Cortisol in Plasma and Urine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 35, 221–225 (1972).
- FANG, V. S., TRICOU, B. J., ROBERTSON, A., MELTZER, H. Y.: Plasma ACTH and Cortisol Levels in Depressed Patients: Relation to Dexamethasone Suppression Test. *Life Sciences* 28, 931–938 (1981).
- REUS, V. J., JOSEPH, M. S., DALLMAN, M. F.: ACTH Levels after the Dexamethasone Suppression Test. *Am. J. Med.* 30, 228–239 (1962).
- MOLDOW, R. L., YALOW, R. S.: Artifacts in the Radioimmunoassay of ACTH in Tissue Extracts and Plasma. *Horm. Metab. Res.* 12, 105–110 (1980).
- KNUPPEN, R.: Hormonbestimmung in der Klinik. Derzeitiger Stand und zukünftige Entwicklung. *Endokrinologe-Informationen* 4, 74–100 (1980).
- LOOS, D. J., DAVIS, C. H., YALOW, R. S.: Demonstration of Glucocorticoid Receptors in the Adrenal Cortex: Evidence for a Direct Dexamethasone Suppressive Effect on the Rat Adrenal Gland. *Endocrinology* 107, 137–146 (1980).
- MULLER, O. A.: ACTH im Plasma. Bestimmungsmethoden und klinische Bedeutung. *Thieme Copythek*, Stuttgart, New York 1980.
- HELLMAN, L., NAKADA, F., CURTI, J., WEITZMANN, E. D., KREAM, J., ROFFWARG, H. P., YALOW, R. S., BURGESS, B. A.: Plasma Cortisol: Is Cortisol Secreted Episodically by Normal Man? *J. Clin. Endocr.* 30, 411–422 (1970).
- FAHLSCHÜBL, R.: Surgical Treatment of Pituitary Adenomas. In: C. Beardwell and G. L. Robertson (Eds.): *The Pituitary*. Endocrinology, London, Boston, Sydney, Wellington, Durban, Toronto, pp. 76–105 (1981).
- COOK, G. C., MICHENFELDER, H. J., O'BRIAN, J. T.: Discordant Cortisol Response to Exogenous ACTH and Insulin-Induced Hypoglycemia in Patients with Pituitary Disease. *Engl. J. Med.* 308, 1462–1464 (1982).

MEDICA-Fortbildungsveranstaltung der Deutschen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin e.V.

Düsseldorf, 1. 12. 83, ab 9.00 Uhr ganztagig, Programm Nr. 36

Diagnostische Relevanz elektrophoretischer Untersuchungen

Leitung: L. Thomas, W. Müller-Beisenhirtz

9.00–12.30 Uhr:

Thomas, L., Frankfurt

Serumeiweißelektrophorese.

Grundlagen, klinische Aussage, Fehlermöglichkeiten

Bayer, M., Wien

Elektrophoretische Isoenzymbestimmungen, Klinische Wertigkeit

Cremer, P., Seidel, D., Göttingen

Lipoprotein-Elektrophorese, Klinische Aussage im Vergleich zu anderen Parametern der Fettstoffwechselstörung

Pause

Kohne, E., Ulm

Hämoglobinopathien und ihre Differenzierung

Boesken, Freiburg

Differenzierung von Nierenerkrankungen durch elektrophoretische Trennung von Urinproteinen

Niederau, C., Düsseldorf

HbA_{1c}-Bestimmung, Wertigkeit elektrophoretischer Methoden

Mittagspause

14.30–18.00 Uhr:

Fateh-Moghadam, München

Diagnostik und Bewertung monoklonaler Gammopathien

Sommer, R., Linz

Diagnostische Relevanz des Kappa/Lambda-Quotienten bei monoklonalen Gammopathien

Bauer, H., Wien

Nachweis monoklonaler Proteine durch Immunfixation

Pause

Kleine, T. O., Marburg

Diagnostische Bedeutung der Liquoreiweiß-Elektrophorese

Perthen, B., Müller-Beisenhirtz, W., Stuttgart

Elektrophoretischer Nachweis intrathekaler Immunglobulinbildung bei ererbzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems

Kossmann, K. T., Weingarten

Hochauflösende zweidimensionale Gelelektrophorese in der Laboratoriumsmedizin