

Døgnrytme til besvær

Sammendrag

Bakgrunn. Kortisolnivået i blodet varierer med tidspunkt på døgnet. Verdiene er høyest om morgenen og lavest omkring midnatt. Prøvetaking på ulike tidspunkter av døgnet utnyttes i diagnostikk av binyrebarksykdommer.

Pasient og metode. Vi presenterer en sykehistorie hvor det under utredning av akutt hodepine ble påvist patologisk lavt kortisolnivå om morgenen. Dette ledet til videre utredning av binyrebarkfunksjonen med synacthentest og døgnprofil av kortisol i serum og spytt.

Resultat og fortolkning. Kortisolanalyse viste normal binyrebarkfunksjon og døgnsvingninger med normale utslag. Forklaringen på den lave morgenverdien var at døgnkurven var forskjøvet frem 7–8 timer som følge av endret døgnrytme. Sykehistorien illustrerer betydningen av døgnrytmen i bedømmingen av hypofyse-binyre-funksjonen, og at det bør foreligge en god indikasjon for å rekvirere en blodprøve.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Kristian Løvås
kristian.lovås@helse-bergen.no
John Graham Cooper*
Medisinsk avdeling

Thor Thorsen
Hormonlaboratoriet

Hrafnkell Thordarson
Eystein S. Husebye
Medisinsk avdeling
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen

* Nåværende adresse:
Medisinsk avdeling
Sentralsjukehuset i Rogaland
4068 Stavanger.

Biologiske rytmer kan ha vesentlig betydning både for diagnostikk og behandling av sykdommer (1, 2). Kortisolnivået avhenger av tidspunkt på døgnet. Det er lavest ved midnatt, og begynner å stige på ettermiddagen

for å nå maksimum ved åttetiden om morgenen. Verdiene synker deretter noe, men holder seg relativt konstant utover dagen. Om kvelden synker verdiene og når minimum rundt midnatt (3).

Kortisolsekresjonen reguleres av nerver og hormoner i et komplekst system. Pacemakerceller i hypothalamus styrer frigjøringen av adrenokortikotropinfrigjørende hormon (CRH), som igjen stimulerer til frigjøring av adrenokortikotrop hormonn (ACTH) fra hypofysens forlapp. ACTH stimulerer til produksjon og frigjøring av kortisol i binyrebarken. Kortisol hemmer frigjøringen av ACTH og CRH ved negativ tilbakeregulering, men pacemakeren moduleres også av en rekke andre faktorer som lys, mørke og søvn (4). Det er velkjent at ulike sykdommer i hypofyse og binyrer samt stress, depresjon og langvarig faste (for eksempel anorexia nervosa) kan endre kortisoldøgnrytmen.

Døgnsvingningene i kortisolnivå brukes systematisk i diagnostikk av binyrebarksykdommer. Kortisol i blodprøve om morgenen har således høyest sensitivitet for påvisning av binyrebarksvikt, mens kveldsprøve bør analyseres når hyperkortisolisme (Cushings syndrom) mistenkes.

Vi presenterer en sykehistorie som illustrerer betydningen av døgnrytmen i bedømming av hypofyse-binyre-funksjonen, og at det bør foreligge en god indikasjon for å rekvirere en blodprøve.

Pasienten. En 28 år gammel mann ble innlagt i nevrokirurgisk avdeling med kraftige hodesmerter. Det var mistanke om subaraknoidalblødning. Denne mistanken ble raskt avkreftet ved klinisk undersøkelse og CT. Endokrinolog konkluderte med at det ikke var tegn til hormonsykdom. Det ble likevel tatt basale hormonprøver. Hodesmertene vedvarte, og pasienten ble etter ett døgn overført til nevrologisk avdeling. Tensjonshodepine ble vurdert som mest sannsynlig diagnose.

Kortisol tatt kl 8 dagen etter innkomst var mindre enn 20 nmol/l, som er en klart patologisk lav verdi (normalt 250–750 nmol/l). ACTH tatt på samme tidspunkt var under nedre målegrense på 2,0 pmol/l. Nytt endokrinologisk tilsyn ble rekvirert. Anamnese og klinisk undersøkelse gav fremdeles ikke mistanke om hypofyse- eller binyrebarksvikt. Man forsikret seg om at pasienten ikke hadde fått tilført steroidpreparater. Muligheten for laboratoriefeil ble også vurdert, men ny morgenprøve kl 8 viste samme resultat.

Det ble så gjort en synacthentest for å be-

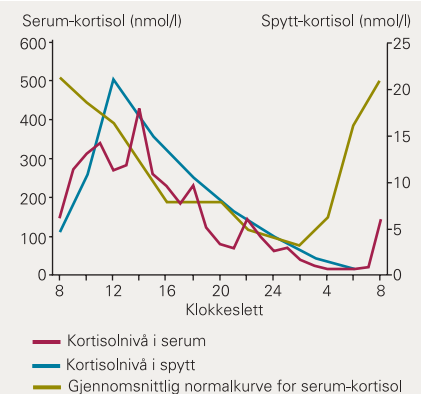
Fakta

- Kortisolnivået varierer gjennom døgnet, og tidspunkt for prøvetaking har betydning for tolking av prøvesvar
- Den normale døgnsvingningen forskyves ved endring i døgnrytme
- Måling av kortisol i spytt reflekterer fritt kortisol
- Det bør foreligge en indikasjon for å ta en blodprøve

dømme binyrebarkfunksjonen. Utgangsverdien var 320 nmol/l (kl 11) og den maksimale stimulerede verdien var 570 nmol/l etter 30 minutter. Testen ble vurdert som normal. Andre parametere på hypofysens hormoner var normale, inkludert prolaktin og testosteron.

Det var således ingen kliniske holdepunkter for hypofyse- eller binyrebarksykdom. Man hadde normal synacthentest, men en helt klart patologisk lav morgenverdi for kortisol. Ved ny utspørring kom det frem at pasienten hadde en sterkt forskjøvet døgnrytme. Han gikk vanligvis til sengs mellom kl 4 og kl 6 om morgenen og sov til tidlig ettermiddag. En døgnrytme fremskjøvet om lag seks timer kunne forklare de lave kortisolverdiene om morgenen. Vi målte serumkortisol med 30-minuttersintervaller ved hjelp av utstyr for automatisk kontinuerlig

Figur 1



Kortisolnivå i serum (rød strek) og i spytt (blå strek) fra pasient med forskjøvet søvnrytme. Grønn strek viser gjennomsnittlig normalkurve for kortisol i serum

blodprøvetaking (fig 1). Parallelt ble det foretatt måling av kortisol i spytt (fig 1). Målingene viste en døgnsvingning i kortisolkonsentrasjonen med normale utslag, men med tidsforsinkelse på 7–8 timer.

Diskusjon

Døgnsvingningene i hormonnivåer, deriblant kortisol, er styrt av pacemakerceller i hypothalamus. Pacemakerrytmen moduleres av flere faktorer, hvorav lyseksponering og melatoninnivå er de viktigste (1, 5–8). Forsinkelse av døgnrytmen medfører etter hvert forsinkelse av kortisolprofilen. Denne karakteriseres av forsinkelse av toppkonsentrasjonen nesten like lenge som forsinkelsen av søvnen, mens bunnkonsentrasjonen ikke forskyves like mye (9). Vår pasient hadde en 7–8 timers forskyvning av toppkonsentrasjonen av serum-kortisol, og en noe mindre forskyvning av bunnkonsentrasjonen. Kortisol i spytt reflekterer den frie sirkulerende fraksjonen av hormonet (10, 11). Spytt til kortisolmåling kan samles når som helst på døgnet og lagres i kjøleskap i flere dager. Ved måling kl 8 ble forskjellen mellom kortisolnivået hos vår pasient og normalpopulasjonen maksimal (fig 1), noe som førte til videre utredning. Sykehistorien illustrerer den gamle sannheten at det skal foreligge en indikasjon for å ta en blodprøve og at svaret alltid må tolkes på bakgrunn av kliniske funn.

Litteratur

1. Moore-Ede MC, Czeisler CA, Richardson GS. Circadian timekeeping in health and disease. Part 2. Clinical implications of circadian rhythmicity. *N Engl J Med* 1983; 309: 530–6.
2. Moore-Ede MC, Czeisler CA, Richardson GS. Circadian timekeeping in health and disease. Part 1. Basic properties of circadian pacemakers. *N Engl J Med* 1983; 309: 469–76.
3. Weitzman ED, Fukushima D, Nogeire C, Roffwarg H, Gallagher TF, Hellman L. Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 33: 14–22.
4. Caufriez A, Moreno-Reyes R, Leproult R, Vertongen F, Van Cauter E, Copinschi G. Immediate effects of an 8-h advance shift of the rest-activity cycle on 24-h profiles of cortisol. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: E1147–53.
5. Orth DN, Besser GM, King PH, Nicholson WE. Free-running circadian plasma cortisol rhythm in a blind human subject. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1979; 10: 603–17.
6. Czeisler CA, Allan JS, Strogatz SH, Ronda JM, Sanchez R, Rios CD et al. Bright light resets the human circadian pacemaker independent of the timing of the sleep-wake cycle. *Science* 1986; 233: 667–71.
7. Czeisler CA. Commentary: evidence for melatonin as a circadian phase-shifting agent. *J Biol Rhythms* 1997; 12: 618–23.
8. Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer DW et al. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science* 1999; 284: 2177–81.
9. Weibel L, Spiegel K, Follenius M, Ehrhart J, Brandenberger G. Internal dissociation of the circadian markers of the cortisol rhythm in night workers. *Am J Physiol* 1996; 270: E608–13.
10. Laudat MH, Cerdas S, Fournier C, Guiban D, Guillaume B, Luton JP. Salivary cortisol measurement: a practical approach to assess pituitary-adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 343–8.
11. Papanicolaou DA, Mullen N, Kyrou I, Nieman LK. Nighttime salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4515–21.