

Aus der Medizinischen Klinik für Endokrinologie und Stoffwechsel-  
medizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Häufigkeit und klinische Differenzierung der Unterformen  
des endogenen Cushing - Syndroms

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Emma Johanna Hammer

aus Hamburg

Datum der Promotion: 03.12.2021











# Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>ix</b>
<b>Abkürzungs - und Symbolverzeichnis .....</b>	<b>xi</b>
<b>Abstract Deutsch.....</b>	<b>xiii</b>
<b>Abstract English.....</b>	<b>xv</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Aufbau der Arbeit .....	1
1.2 Beschreibung des Krankheitsbildes.....	1
1.3 Erstbeschreibung des endogenen Hypercortisolismus.....	5
1.4 Epidemiologie .....	6
1.5 Unterformen / Ätiologie .....	7
1.6 Diagnostik.....	8
1.7 Funktionsdiagnostik .....	10
1.8 Bildgebung .....	11
1.9 Probleme in der Diagnostik .....	12
1.10 Sonderfall adrenale Inzidentalome.....	13
1.11 Hypercortisolismus bei Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ 2.....	14
1.12 Screening für bariatrische Operationen .....	15
1.13 Therapie .....	15
1.13.1 Chirurgische Therapie .....	16

1.13.2 Medikamentöse Therapie.....	16
1.14 Nachsorge.....	17
1.15 Aktueller Bezug zu Covid-19.....	18
<b>2 Methodik.....</b>	<b>20</b>
2.1 Grenzwerte und Definitionen.....	20
2.2 Datenerhebung und Suchstrategie.....	22
2.3 Statistische Analyse.....	25
2.4 Stellungnahme zum Ethikvotum .....	26
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>27</b>
3.1 Beschreibung des Patient*innen Kollektivs .....	27
3.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung.....	27
3.1.2 Verteilung der Unterformen .....	28
3.1.3 Sonderfälle .....	28
3.1.4 Grunddaten der Patient*innen .....	29
3.1.5 Weg in die Klinik und vorbestehender Verdacht .....	29
3.1.6 Symptome .....	30
3.1.7 Vorerkrankungen und Medikation bei Aufnahme .....	31
3.1.8 Zeitspanne bis Diagnosestellung .....	34
3.1.9 Labor bei Aufnahme .....	35
3.1.10 Testung auf makronoduläre adrenale Hyperplasie .....	37
3.1.11 Therapie .....	37
3.1.12 Nachsorge .....	38
3.2 Untergruppenanalyse .....	39
3.2.1 Überblick.....	39
3.2.2 Confounder-Analyse.....	39

3.2.3 Grunddaten .....	40
3.2.4 Symptome / Begleiterkrankungen .....	43
3.2.5 Zeitspanne bis Diagnosestellung .....	44
3.2.6 Vorerkrankungen .....	44
3.2.7 Medikamente .....	45
3.2.8 Labor.....	47
3.2.8.1  Speichelcortisol.....	47
3.2.8.2  Cortisol im 24-Stunden-Sammelurin.....	50
3.2.8.3  ACTH basal.....	51
3.2.8.4  Dexamethason-Hemmtest .....	53
3.2.8.5  Dexamethason-Lang-Test .....	54
3.2.8.6  CRH-Test.....	56
3.2.9 Bildgebung und Befunde .....	60
3.2.10 Nachsorge .....	61
<b>4  Diskussion .....</b>	<b>62</b>
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse .....	62
4.2 Ergebnisdiskussion .....	63
4.3 Stärken und Limitationen.....	80
<b>5  Fazit und Ausblick .....</b>	<b>82</b>
<b>6  Literaturverzeichnis .....</b>	<b>85</b>
<b>Anhang .....</b>	<b>96</b>
A  Auswertungsbogen .....	96
<b>7  Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung .....</b>	<b>103</b>
<b>8  Curriculum vitae.....</b>	<b>105</b>
<b>9  Danksagung.....</b>	<b>108</b>



# Tabellenverzeichnis

TABELLE 1-1: SYMPTOME DES HYPERCORTISOLISMUS NACH ORGANSYSTEMEN .....	4
TABELLE 2-1: REFERENZBEREICHE AUFNAHMELABOR .....	20
TABELLE 2-2: REFERENZBEREICHE ENDOKRINOLOGISCHES LABOR .....	20
TABELLE 2-3: ICD KODIERUNGEN.....	22
TABELLE 3-1: PHYSIKALISCHE GRUNDDATEN DER PATIENT*INNEN .....	29
TABELLE 3-2: SYMPTOME UND HÄUFIGKEITEN .....	30
TABELLE 3-3: HÄUFIGKEITEN DER VORERKRANKUNGEN UND -BEFUNDE .....	32
TABELLE 3-4: MEDIKATION BEI AUFNAHME.....	33
TABELLE 3-5: LABORPARAMETER BEI AUFNAHME .....	36
TABELLE 3-6: THERAPIE.....	37
TABELLE 3-7: NACHSORGE IM ÜBERBLICK .....	38
TABELLE 3-8: GESCHLECHTERVERTEILUNG NACH UNTERGRUPPEN .....	40
TABELLE 3-9: GRUNDDATEN .....	41
TABELLE 3-10: „WEGE IN DIE KLINIK“ .....	42
TABELLE 3-11: SYMPTOME .....	44
TABELLE 3-12: ZEITSPANNE BIS DIAGNOSE IN MONATEN .....	44
TABELLE 3-13: VORERKRANKUNGEN – P-AVK.....	45
TABELLE 3-14: VORERKRANKUNGEN – DIABETES MELLITUS .....	45
TABELLE 3-15: ERHOBENE MEDIKAMENTENGRUPPEN .....	46
TABELLE 3-16: SPEICHELPROFILE GESAMTGRUPPE .....	47
TABELLE 3-17: SPEICHELWERTE IM PROFIL ÜBER 24H .....	48
TABELLE 3-18: CORTISOL IM SAMMELURIN ÜBER 24H.....	51
TABELLE 3-19: ACTH BASAL .....	52
TABELLE 3-20: ERGEBNISSE DES DEXAMETHASON-HEMMTESTS .....	54
TABELLE 3-21: DEXAMETHASON LANG TEST .....	55
TABELLE 3-22: CORTISOL-MESSUNG IM CRH-TEST .....	57
TABELLE 3-23: ACTH-MESSUNG IM CRH-TEST .....	58
TABELLE 3-24: BILDGEBUNG UND ERGEBNISSE .....	60

TABELLE 3-25: ANZAHL REZIDIVE UND PERSISTENZ .....	61
TABELLE 4-1: VORERKRANKUNGEN IM VERGLEICH .....	71
TABELLE 4-2: SYMPTOMVERTEILUNG IM VERGLEICH .....	72
TABELLE 6-1: AUSWERTUNGSBOGEN .....	96





# Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: HPA-ACHSE IM ÜBERBLICK.....	3
ABBILDUNG 2: SUCHSTRATEGIE.....	24
ABBILDUNG 3: ALTER BEI ERSTVORSTELLUNG FÜR DIE GESAMTGRUPPE (LINKS) UND NACH GESCHLECHT (RECHTS) .....	27
ABBILDUNG 4: PROZENTUALE VERTEILUNG DER UNTERFORMEN .....	28
ABBILDUNG 5: HbA1C DER PATIENT*INNEN MIT DIABETES MELLITUS LINKS UND OHNE DIABETES MELLITUS RECHTS.....	36
ABBILDUNG 6: VERTEILUNG DER BLUTFETTE .....	36
ABBILDUNG 7: SPEICHELPROFILE NACH UNTERGRUPPEN .....	49
ABBILDUNG 8: SPEICHELPROFIL FÜR DIE HYPOPHYSÄRE UND ADRENALE UNTERGRUPPE .....	49
ABBILDUNG 9: MITTERNÄCHTLICHE SPEICHEL CORTISOL-WERTE .....	50
ABBILDUNG 10: CORTISOL IM URIN IN 24 H .....	51
ABBILDUNG 11: BASALES ACTH .....	52
ABBILDUNG 12: BASALES ACTH OHNE AUSREIBER.....	53
ABBILDUNG 13: DEXAMETHASON-HEMMTEST ERGEBNISSE .....	54
ABBILDUNG 14: CORTISOL IM DEXAMETHASON-LANG-TEST .....	56
ABBILDUNG 15: ACTH IM DEXAMETHASON-LANG-TEST .....	56
ABBILDUNG 16: CORTISOL-VERLAUF IM CRH-TEST, MESSZEITPUNKTE IN MINUTEN (1: -15, 2:0, 3:+15, 4:+30, 5:+45, 6:+60, 7:+90, 8:+120) .....	59
ABBILDUNG 17: ACTH VERLAUF IM CRH-TEST, MESSZEITPUNKTE IN MINUTEN (1: -15, 2:0, 3:+15, 4:+30, 5:+45, 6:+60, 7:+90, 8:+120) .....	59



# Abkürzungs - und Symbolverzeichnis

## Abkürzung

<b>ACTH</b>	Adrenocorticotropin
<b>CBG</b>	Cortisol binding globulin
<b>CRH</b>	Corticotropin Releasing Hormon
<b>GC</b>	Gesamt Cholesterin
<b>hCG</b>	Humanes Coriotropes Hormon
<b>HPA-Achse</b>	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse
<b>LH</b>	Luteinisierendes Hormon
<b>Max.</b>	Maximal
<b>MCP</b>	Metoclopramid
<b>Min.</b>	Minimal
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>NNR</b>	Nebennierenrinde
<b>TGs</b>	Triglyceride
<b>LDL</b>	Low Density Lipoprotein
<b>HDL</b>	High Density Lipoprotein
<b>OSAS</b>	Obstruktives Schlafapnoe Syndrom
<b>OHS</b>	Obesitas Hypoventilationssyndrom
<b>RF</b>	Raumforderung

## Symbol

$\tilde{x}$	Median
$\sigma$	Standartabweichung



## Abstract Deutsch

**EINLEITUNG** Das endogene Cushing Syndrom wurde von Harvey Williams Cushing 1912 erstbeschrieben und kommt mit einer Inzidenz von 2 Fällen pro 1 Million Einwohner\*innen in Europa vor. Die Krankheit betrifft Frauen viermal häufiger als Männer, vor allem in der 5ten Dekade und lässt sich bisher in 10-20% ACTH unabhängig (mit adrenaler Ursache) und 80-90% ACTH-abhängige Formen, hier vor allem der M. Cushing (80%) und das paraneoplastische Cushing Syndrom (10%) unterteilen. Die Erkrankung wird, durch ihre symptomatische Überschneidung mit anderen metabolischen Erkrankungen, oft erst spät diagnostiziert. Auch nach einer Normalisierung der Cortisol-Werte haben die Patient\*innen weiter ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Diese Arbeit untersucht die Verteilung der Unterformen und ihre klinische Differenzierung, um gegebenenfalls den diagnostischen Prozess zu beschleunigen.

**METHODE** In einer retrospektiven Datenanalyse wurden 129 Patient\*innen über einen Zeitraum von 01/2008-09/2017 in der Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselmedizin an der Charité - Universitätsmedizin Berlin mit endogenem Cushing identifiziert. Als primäre Quelle diente die ärztliche Dokumentation der Fälle und die Ergebnisse der laborchemischen Untersuchungen der Patient\*innen.

**ERGEBNISSE** Anders als bisher beschrieben stellte sich die Verteilung der Unterformen mit 47,5 % adrenaler, 47,5 % hypophysärer und 6,2 % paraneoplastischen Fällen dar. Die Zeit bis Diagnosestellung in Monaten zeigte sich hier kürzer im Mittel als bisher beschrieben (adrenal: 9,6, hypophysär: 19,2, paraneoplastisch: 1,0). Es fiel auf, dass die paraneoplastischen Fälle eine deutlich erhöhte Rate an Diabetes mellitus zeigten (100%) im Vergleich (42,4 % adrenal, 39 % hypophysär). Außerdem wurde laborchemisch deutlich, dass die paraneoplastischen Fälle insgesamt erhöhte basale Hormonwerte (ACTH, freies Cortisol im Speichel und Urin) zeigten und häufiger eine Hypokaliämie als die anderen beiden Gruppen (adrenal: 5 % , hypophysär: 0 %, paraneoplastisch: 62,5 %) aufwiesen. Im CRH-Stimulations-Test konnte gezeigt werden, dass die paraneoplastischen Fälle weniger dynamisch reagierten als die hypophysären Fälle, aber grundsätzlich klar höhere ACTH und Cortisol-Werte zeigten.

**SCHLUSSFOLGERUNG** Die Verteilung der Unterformen stellt sich in dieser Arbeit deutlich anders dar als bisher, dies kann daran liegen, dass inzwischen deutlich mehr adrenale Inzidentalome auffallen und diagnostisch abgeklärt werden. Die paraneoplastischen Fälle stellen sich vor allem laborchemisch deutlich abgegrenzt zu den anderen beiden Unterformen mit vermehrt Hypokaliämien und höheren basalen Hormonspiegeln dar. Diese erhöhten Grundwerte sind auch in der dynamischen Testung zu erkennen und können diagnostisch so bereits hinweisend auf die Genese des Hypercortisolismus sein.



## Abstract English

**INTRODUCTION** Endogenous Cushing syndrome, first described by H.W. Cushing in 1912 occurs with an incidence of 2 cases per 1 million inhabitants in Europe. It affects women 4 times more often than men and occurs mostly in the middle aged person (40-50 years). It can be categorized into 10-20% ACTH-independent (adrenal) causes and 80-90% ACTH-dependent subtypes (80% Cushing's disease and 10% Cushing's syndrome with a paraneoplastic origin). Due to overlap in symptom presentation with other, more common, metabolic diseases, diagnosis of Cushing syndrome is often delayed. After remission of the hormonal excess, patients still remain at higher risk of mortality. In this dissertation the frequency of occurrence of the different subtypes and the difference in clinical and laboratory findings was investigated. It is the aim of this investigation to differentiate the subtypes more precisely and with that aid in the diagnostic process.

**METHODS** In this dissertation data of 129 patients identified over a time period from 01/2008-09/2017 at the "Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselfeldizin" at the Charité - Universitätsmedizin Berlin was retrospectively analysed. Primary source for data collection were the patients' medical records and their laboratory results.

**RESULTS** Other than previously described adrenal causes of hypercortisolaemia and Cushing's disease occurred with a similar frequency of 47,5%, while paraneoplastic cases occurred with a frequency of 6,2%. Time to diagnosis in this study was shorter than in other studies (mean time in months: adrenal: 9,6, Cushing's disease: 19,2, paraneoplastic: 1). Paraneoplastic cases showed a significantly higher rate of diabetes mellitus (adrenal: 42,4%, Cushing's disease: 39%, paraneoplastic: 100%). The laboratory findings showed significantly higher baseline hormone levels (ACTH, urine free cortisol, salivary free cortisol) and higher rates of hypokalaemia (62,5%) than the other groups (adrenal: 5%, Cushing's disease: 0%). In the CRH-stimulation-test paraneoplastic cases showed less dynamic reaction than cases of Cushing's disease but showed significantly higher levels of cortisol and ACTH overall.

**CONCLUSION** The distribution of the different Cushing's subtypes presented differently from previously described distributions. This may be due to an increase in adrenal incidentalomas and their clinical workup. The paraneoplastic cases of Cushing's syndrome showed a higher rate of metabolic diseases and most importantly differed significantly in their laboratory findings compared to the other two subgroups, with higher rates of hypokalaemia and significantly higher baseline values of the measured hormones. The higher baseline values also presented in the dynamic testing and can per se be indicative for diagnostics.



# 1 Einleitung

## 1.1 Aufbau der Arbeit

Die Hauptfragestellung dieser Arbeit befasst sich damit, wie sich die Unterformen des endogenen Cushing-Syndroms in der vorliegenden Kohorte verteilen und klinisch unterscheiden lassen. Genauer definiert geht es darum, ob und wie sich das ACTH-unabhängige Cushing-Syndrom, der Morbus Cushing sowie das ektope ACTH-abhängige Cushing-Syndrom sowohl bezüglich klinischer Präsentation, Diagnosesicherung, (zumeist operativem) Therapieerfolg als auch hinsichtlich Nachsorge unterscheiden. Dabei ist es das Ziel dieser Untersuchung, durch eine verbesserte klinische Charakterisierung die Unterarten besser differenzieren zu können, um sie gegebenenfalls eher diagnostizieren zu können, ihre Diagnostik kritisch darzustellen, Therapieerfolge zu quantifizieren und Nachsorgealgorithmen zu überprüfen. Dazu wurden Krankheitsverläufe von 129 Patient\*innen mit endogenem Hypercortisolismus an der Charité über einen Zeitraum von 10 Jahren retrospektiv erhoben und statistisch ausgewertet.

## 1.2 Beschreibung des Krankheitsbildes

Das Cushing-Syndrom ist eine Erkrankung, die entsteht, wenn Patient\*innen über einen längeren Zeitraum einer zu hohen Cortisolkonzentration im Blut, also einem Hypercortisolismus ausgesetzt sind (Allolio, 2010). Glukokortikoidhaltige Medikamente zur Behandlung diverser, beispielsweise rheumatologischer oder onkologischer Erkrankungen,

sind häufig ursächlich (Hopkins and Leinung, 2005). Dann spricht man von einem iatrogenen Cushing-Syndrom, also einem von außen bedingtem Hypercortisolismus. In dieser Arbeit soll jedoch nicht das iatrogene, sondern ausschließlich das endogene Cushing-Syndrom betrachtet werden. In diesem Fall entsteht der Hypercortisolismus weil die Patient\*innen aus unterschiedlichen Gründen inadäquat viel Cortisol bilden (Allolio, 2010). Die körpereigene Cortisolproduktion wird über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse (HPA-Achse) gesteuert (Mai, 2016). Diese reagiert auf exogene Stressoren unter Integration der bestehenden körpereigenen Tagesrhythmik mit der Freisetzung von Corticotropin Releasing Hormon (CRH) aus dem Hypothalamus. Dieses gelangt über die Blutbahn zum Hypophysenvorderlappen, wo es die Bildung und Freisetzung von Adrenocorticotropin (ACTH) vermittelt, welches wiederum über die Blutbahn zum Zielorgan der HPA-Achse, der Nebennierenrinde (NNR) gelangt, um hier über G-Protein gekoppelte Rezeptoren die Cortisol synthese in der Zona fasciculata zu regulieren (Arlt and Allolio, 2003) (Mai, 2016). Entsprechend der zirkadianen Rhythmik der CRH- und ACTH-Ausschüttung ist die Cortisolkonzentration bei gesunden Menschen zumeist um Mitternacht im Nadir und erreicht in den Morgenstunden Maximalwerte (Lin et al., 2019) (Yaneva et al., 2004). Die Achse reguliert sich über ein System aus positiver und negativer Rückkopplung (Arlt and Allolio, 2003). Diese Mechanismen werden auch für die endokrine Funktionstestung genutzt. Die in der zona fasciculata der NNR gebildeten Glukokortikoide wirken vielfältig auf Organsysteme und Zellen des Menschen (Mai, 2016). Sie bewirken einen veränderten Glukose-, Protein-, und Fettstoffwechsel und haben Einfluss auf die Elektrolytzusammensetzung des Blutes (Mai, 2016). Bei hohen Mengen Cortisol übersteigt dieses die Eliminationsgrenzen der Niere und das Cortisol kann dann auch mineralokortikoide Wirkung wie Hypokaliämie, Hypertonie (diastolisch) und periphere Ödeme aufweisen (Mai, 2016). Außerdem interferieren Glukokortikoide in zu hohen Konzentrationen mit den gonatotropen Regulationsmechanismen und können so zu Amenorrhoe und Libidoverlust bei den betroffenen Patient\*innen führen (Mai, 2016). Abbildung 1 zeigt die adrenocorticotrope Hormonachse nach Arlt et al. schematisch im Überblick (Arlt and Allolio, 2003).

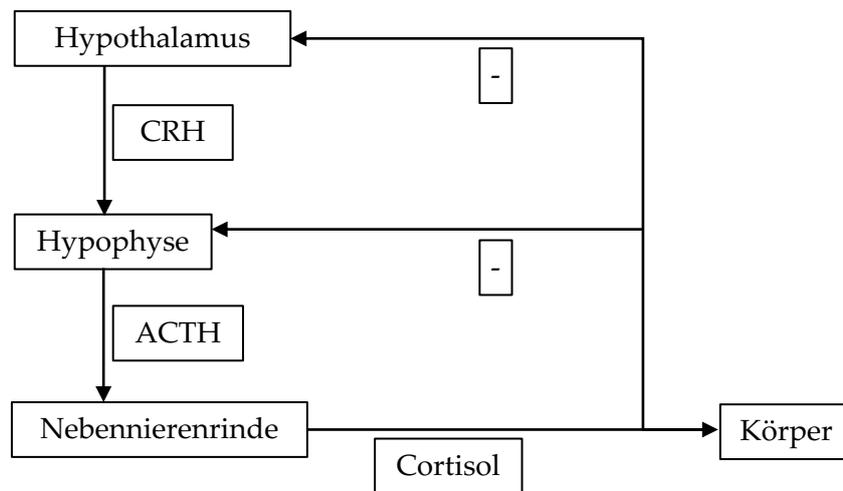


Abbildung 1: HPA-Achse im Überblick

Für eine Störung der HPA-Achse sind überwiegend gutartige endokrin aktive Tumore ursächlich, aber auch bösartige Tumore können endokrine Aktivität aufweisen (Mai, 2016). Das endogene Cushing-Syndrom lässt sich unterteilen in ACTH-abhängige und ACTH-unabhängige Formen (Mai, 2016). Zu den ACTH-abhängigen Formen gehören der Morbus Cushing, dem ein zumeist gutartiger (eutoper) ACTH-produzierenden Hypophysentumor zu Grunde liegt und das ektipe Cushing-Syndrom, bei dem extrahypophysäre Tumore paraneoplastisch ACTH produzieren. Die häufigsten ursächlichen Tumore sind bronchiale Karzinome, gefolgt von Thymus-Karzinomen und dem kleinzelligen Bronchialkarzinom, zu den selteneren Ursachen gehören neuroendokrine Tumore des Pankreas und medulläre Schilddrüsenkarzinome (Valassi et al., 2011) (Torpy et al., 2002). Die ACTH-unabhängigen Formen umfassen Adenome und Karzinome der Nebennierenrinde, sowie in seltenen Fällen eine primäre makronoduläre adrenale Hyperplasie, primär pigmentierte Erkrankungen der Nebennierenrinde und das McCune-Albright-Syndrom (Mai, 2016). Die Auswirkungen des Hypercortisolismus äußern sich in verschiedenen Symptomen und klinischen Befunden. Tabelle 1-1 gibt einen Überblick über die möglichen Symptome eines Hypercortisolismus (Nieman et al., 2008) (Mai, 2016). Obwohl das klinische Erscheinungsbild dieser Patient\*innen in seiner vollen Ausprägung zwar sehr charakteristisch ist, sind die meisten

Symptome dem häufig vorkommenden metabolischen Syndrom (Mai, 2016) so ähnlich, dass die Diagnosestellung herausfordernd ist und zwischen weniger als 3 Monaten bis über 5 Jahren andauern kann (Araujo Castro et al., 2018) (Espinosa-de-Los-Monteros et al., 2013). Insbesondere bei milder Ausprägung des Hypercortisolismus sind die Symptome von einem metabolischen Syndrom schwierig abzugrenzen. Differenzialdiagnostisch sind in diesem Fall insbesondere Hämatomneigung, proximale Muskelschwäche und das Auftreten osteoporotischer Frakturen richtungsweisend (Duan et al., 2015) (Nieman et al., 2008).

*Tabelle 1-1: Symptome des Hypercortisolismus nach Organsystemen*

Organsystem	Mögliche Symptome eines Hypercortisolismus
Kardiovaskuläres System	Bluthochdruck, periphere Ödeme
Knochen	Osteopenie, Osteoporose, osteoporotische Frakturen
Metabolismus	Störung im Glukosestoffwechsel bis hin zum Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörung mit Dyslipidämie
ZNS und Psyche	Stimmungsveränderungen (Reizbarkeit), Depression, Psychose, Konzentrations-, Schlafstörungen, Fatigue
Körperfett	Gewichtszunahme, abdominelle Fettverteilung, facies lunata, nuchales und supraklavikuläre Fettpolster
Muskeln	Proximale Schwäche, Myopathie, Muskelatrophie
Haut	Pergamenthaut, striae rubrae vor allem abdominell, Gesichtspothora, Hirsutismus, Akne, Hämatomneigung, eingeschränkte Wundheilung
Blut	Elektrolytstörungen (Hypokaliämie)
Gerinnung	Hyperkoagulation mit erhöhtem Risiko für venöse Thrombosen und Lungenarterienembolie
Immunsystem	Infektanfälligkeit
Reproduktions-system	Amenorrhoe, Libidoverlust, erektile Dysfunktion

### 1.3 Erstbeschreibung des endogenen Hypercortisolismus

In einem ursprünglich 1912 veröffentlichten Bericht beschrieb Harvey Williams Cushing (\*1869 - † 1939) (Cutler, 1940) anhand des von ihm über längere Zeit dokumentierten Falls der Patientin Minnie G. und einer Sammlung von 11 ähnlichen Fällen seiner Kollegen eine Erkrankung, die später nach ihm Morbus Cushing beziehungsweise Cushing-Syndrom genannt wurde (Cushing, 1994). Gemäß seiner Beschreibung handelte es sich um eine Erkrankung der hypophysären Drüsen, die vor allem jüngere Frauen betraf. Er berichtete aber auch über einige Fälle bei männlichen Patienten. Die Symptome, die Cushing damals beschrieb, gelten größtenteils noch heute als klassisch für einen Hypercortisolismus. So beschrieb er eine recht plötzlich einsetzende sekundäre Amenorrhoe, beziehungsweise erektile Dysfunktion, die schnelle Entwicklung einer schmerzhaften abdominellen Adipositas, die auch Gesicht und Nacken betraf, rötlichen Dehnungstreifen am Abdomen, Gesichtspothora, Hirsutismus und das Auftreten einer arteriellen Hypertonie. Er beobachtete außerdem das Bestehen einer Glukosurie, einer reduzierten Libido, von Schlafstörungen, Ödemen der unteren Extremität und brüchiger Haut bei diesen Patient\*innen. In Laboruntersuchungen wurden bei denjenigen Patient\*innen, bei denen das Blut untersucht wurde, eine Hypercholesterinämie gefunden. Des Weiteren ergaben sich in postmortalen Untersuchungen der Patient\*innen Hinweise auf eine generelle Infektanfälligkeit, die sich durch multiple Ulzerationen und Erysipele zeigte, außerdem wurde eine Osteoporose vor allem der Wirbelsäule in 6 von 8 Autopsien beschrieben. Cushing beschrieb das Syndrom als häufiger bei Frauen, es war ihm aber unklar, warum dies so auftrat. Hypothetisch erwog er damals auch die Möglichkeit, dass das Krankheitsbild bei Männern und Frauen gleich häufig vorkäme, aber die Symptome Amenorrhoe, Adipositas und Hirsutismus bei Frauen mehr Aufmerksamkeit hervorrufen würden als entsprechende bei Männern und sie daher eher auffallen würden. Das durchschnittliche Alter bei Krankheitsbeginn wurde damals mit 18 Jahren angegeben, mit dem jüngsten bekannten Fall mit 6 Jahren und dem ältesten

Fall mit 25 Jahren bei Krankheitsbeginn. Im Mittel überlebten die Patient\*innen ihre Erkrankung damals 5 Jahre. Die Ursache der beschriebenen Krankheit sah Cushing in einer Überfunktion der Hypophyse oder der Nebennieren, beschrieb aber in seinem Manuskript „The Basophil Adenomas of the Pituitary Body and Their Clinical Manifestations (Pituitary Basophilism)“ vor allem die Überfunktion der Adenohypophyse. Die Überfunktion der Nebennierenrinde war ihm ebenso bekannt, er stellte bereits dar, dass eine Hyperplasie der Nebennierenrinde assoziiert bei hypophysärer Überfunktion entstehen kann (Cushing, 1994).

## 1.4 Epidemiologie

Wie bereits oben aufgeführt ist die häufigste Ursache für einen Hypercortisolismus das iatrogene Cushing-Syndrom, also ein Hypercortisolismus, der durch die Einnahme Glukokortikoid-haltiger Medikation entstehen kann (Hopkins and Leinung, 2005). Das endogene Cushing-Syndrom ist selten und kommt nur mit einer Inzidenz von 1 – 2 Fällen pro Jahr und pro 1 Million Einwohner\*in jährlich vor (Etxabe and Vazquez, 1994) (Lindholm et al., 2001), allerdings ist es durchaus möglich, dass mildere Ausprägungsformen der Erkrankung häufiger vorkommen, da die Symptome mit gängig vorkommenden Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2, stammbetonter Adipositas und dem metabolischen Syndrom überlappen (Mai, 2016). In einer Untersuchung aus Spanien zeigte sich eine Inzidenz von 2,4 Fällen pro Jahr pro 1 Million Einwohner\*innen (Etxabe and Vazquez, 1994) und eine ähnliche dänische Untersuchung fand eine Inzidenz von 2 Fällen pro Jahr pro 1 Million Einwohner\*innen (Lindholm et al., 2001). Das häufigste Alter bei Erstdiagnose wird mit 40 bis Mitte 50 (Hirsch et al., 2018) beziehungsweise vom 3. bis 5. Lebensjahrzehnt angegeben (Allolio, 2010) (Valassi et al., 2011). Der Morbus Cushing ist bei Frauen deutlich häufiger, die Geschlechterverteilung wird für Frauen : Männern mit 4:1 angegeben (Valassi et al., 2011) (Hirsch et al., 2018).

## 1.5 Unterformen / Ätiologie

Das endogene Cushing-Syndrom kann grundsätzlich in ACTH-abhängige und ACTH-unabhängige Formen unterteilt werden (Mai, 2016). Insgesamt machen die ACTH-abhängigen Formen wie bisher beschrieben etwa 80 – 90% und die unabhängigen 10 – 20% aller Fälle aus (Fan et al., 2020) (Valassi et al., 2011). Die häufigste Ursache für ein endogenes ACTH-abhängiges Cushing ist mit bis zu 80% der Morbus Cushing (Fan et al., 2020), hier geht der Hypercortisolismus ursächlich von einer hypophysären ACTH-Überproduktion aus. Dabei sind Mikroadenome der Hypophyse deutlich häufiger als Makroadenome der Hypophyse, die nur etwa 5 bis 10% der corticotrophen Adenome ausmachen (Mai, 2016). Mikroadenome sind per Definition Adenome die  $\leq 1\text{cm}$  im Durchmesser sind. Bei größeren Durchmessern spricht man von Makroadenomen (Allolio, 2010). Karzinome der Hypophyse sind selten, können aber auch ursächlich für einen endogenen Hypercortisolismus sein (Elbelt et al., 2020). Bis zu 15% der ACTH-abhängigen Cushing-Formen haben eine paraneoplastische Ursache (Mai, 2016). Bei dieser Unterform wird wie bereits erwähnt, ektop ACTH produziert. Eine seltene Form des paraneoplastischen Cushing-Syndroms sind Phäochromozytome die neben einem Katecholaminüberschuss auch zu einem Hypercortisolismus führen (Morita et al., 2019) (Sakuma et al., 2016). Bei den ACTH-unabhängigen Formen liegen zumeist Adenome der Nebennierenrinde vor. Seltener Ursache sind Karzinome der Nebenniere, primär bilaterale makronoduläre adrenale Hyperplasien und die primär pigmentierte adrenale noduläre Erkrankung (Mai, 2016) (auf diese wird hier nicht weiter eingegangen, da sie nicht Teil dieser Arbeit ist). Bei den makronodulären adrenalen Hyperplasien, die zumeist beidseitig vorkommen können, liegen aberrante Rezeptoren an der Nebennierenrinde vor, die die Cortisolproduktion als Reaktion auf andere Substanzen als ACTH anregen (Mai, 2016). Die primär bilateralen adrenalen Hyperplasien können sporadisch auftreten oder genetisch vererbt werden. Im häufigsten Fall ist eine Mutation im armadillo repeat containing 5 (ARMC5) Gen auf Chromosom 16 ursächlich (Assié et al., 2013). Von den Nebennierentumoren die unilateral vorliegen sind 60% Adenome und 40% Karzinome (Newell-Price et al., 2006). Unabhängig von der Ursache haben

Patient\*innen mit Hypercortisolismus langfristig eine erhöhte Sterblichkeitsrate, weshalb eine frühe und rasche Diagnosestellung wichtig ist (Lindholm et al., 2001).

## 1.6 Diagnostik

Grundsätzlich ist für die Diagnostik, neben einer gründlichen körperlichen Untersuchung (die möglichen klinischen Zeichen und Symptome des Cushing-Syndroms sind in Tabelle 1-1 zusammengefasst), eine gründliche Anamnese mit besonderem Augenmerk auf die Medikation wichtig (Allolio, 2010). Bei Würdigung der Medikation ist es besonders relevant, Medikamente zu identifizieren, die ein iatrogenes Cushing Syndrom auslösen können oder über eine veränderte Konzentration von Cortisol binding Globulin (CBG) erhöhte Cortisolkonzentrationen vortäuschen können (Nieman et al., 2008). Dazu gehören Glukokortikoid-haltige Präparate und zum Beispiel Östrogen-haltige Kontrazeptiva oder Mitotane, die die Menge an CBG im Blut erhöhen (Nieman et al., 2008). Carbamazepin und Fenofibrate hingegen haben beispielsweise einen erhöhenden und damit verfälschenden Effekt auf die Cortisolkonzentration im Urin (Nieman et al., 2008). Die Messung des freien Cortisols im Urin ist von einer veränderten Eiweißbindung nicht betroffen (Allolio, 2010). Bei Patient\*innen mit einem milden Cushing-Syndrom kann das Cortisol im Urin normwertig sein, in diesen Fällen kann die Messung im Speichel eher Aufschluss geben (Kidambi et al., 2007), obwohl beide das freie, nicht an CBG gebundene Cortisol abbilden (Allolio, 2010). Weiterführende spezifische Diagnostik zur Klärung des Verdachtes auf einen Hypercortisolismus sind initial die Messung des Cortisols im Speichel und im 24-h-Sammelurin. Außerdem kann ein Dexamethason-Hemmtest Auskunft über das Vorliegen eines Hypercortisolismus geben (Allolio, 2010). Ebenso bestimmt werden kann initial das basale ACTH, das auch gegebenenfalls schon einen Hinweis zur Ätiologie liefern kann (Duan et al., 2015). Eine Bildgebung sollte erst durchgeführt werden, wenn die Frage nach ACTH-abhängigem oder ACTH-unabhängigem Cushing-Syndrom geklärt ist, da Raumforderungen der Nebenniere häufig vorkommen können (Mai, 2016), aber nicht nötigerweise Ursache eines Hypercortisolismus sind. Da die Symptome des Cushing-Syndroms

fehlinterpretiert werden können und es häufig zu einer deutlich verzögerten Diagnostik kommt (Rubinstein et al., 2020) (Valassi et al., 2011), gibt es Empfehlungen zur Testung auf einen Hypercortisolismus bei bestimmten Patient\*innen Gruppen. Dazu gehören Patient\*innen mit Befunden wie Bluthochdruck oder Osteoporose, die nicht altersentsprechend sind (Nieman et al., 2008). Außerdem Patient\*innen mit progredienten Symptomen, die zu einem Cushing-Syndrom passen würden, Kinder mit Wachstumseinschränkungen und Gewichtszunahme, sowie Patient\*innen mit adrenalen Inzidentalomen (dazu ausführlicher unter 1.3.7) (Nieman et al., 2008). Nach etablierter Diagnose des Vorliegens eines Hypercortisolismus, kann mittels basalem ACTH primär zwischen adrener (ACTH-unabhängig) und ACTH-abhängiger Ursache unterschieden werden. Ein Dexamethason-Lang-Test sowie ein CRH-Test ermöglichen eine weitere Differenzierung zwischen eutopem und ektopem Cushing, im Falle einer ACTH-Abhängigkeit (Ritzel et al., 2015). Diese Funktionstestungen werden unter 1.3.4 weiter besprochen. Die Messung des Cortisols im Speichel stellt die Konzentration des freien, nicht gebundenen Cortisols im Serum dar (Allolio, 2010). Die entsprechende tägliche Rhythmik kann nachvollzogen werden, wenn zu den entsprechenden Tageszeiten das Cortisol im Speichel gemessen wird (Šupe-Domić et al., 2016) (Kirschbaum and Hellhammer, 1989). Bei Patient\*innen mit Cushing Syndrom kann sich dort ein mitternächtlich erhöhter Wert bei aufgehobener Rhythmik zeigen (Yaneva et al., 2004) (Lin et al., 2019). Die Cortisol-Ausscheidung im Urin wird in einer 24-h-Sammelurin-Probe bestimmt (Nieman et al., 2008). Wenn die initial basalen Laborergebnisse und Testungen normwertige Ergebnisse erbringen, sollte nur weiter diagnostisch vorgegangen werden, wenn trotzdem klinisch ein deutlicher Verdacht auf ein Cushing-Syndrom bestehen bleibt, wenn ein Inzidentalom der Nebenniere vorliegt oder für den Fall, dass nur ein Test auffällig war (Nieman et al., 2008). In allen anderen Fällen kann sechs Monate später eine erneute Kontrolle erwogen werden (Nieman et al., 2008). Eine möglichst kurze Zeit zur Diagnose ist relevant, da nicht nur besonders hohe Cortisol-Werte für mögliche Folgeschäden hauptverantwortlich sind, sondern vor allem die Expositionszeit gegenüber einem erhöhten Cortisol das Mortalitätsrisiko der Patient\*innen steigert (Osswald et al., 2018) (Lambert et al., 2013). Besonders im Hinblick auf die langfristige Sterblichkeit ist es wichtig, die Patient\*innen früh zu diagnostizieren, da sich auch nach

Remission die Sterblichkeit nicht vollends derer der Normalbevölkerung angleicht (van Haalen et al., 2015).

## 1.7 Funktionsdiagnostik

Um die endokrinologischen Achsen zu untersuchen, macht man sich deren Rückkopplungsmechanismen zunutze. Dementsprechend gibt es Testungen, die die Möglichkeit der Stimulation oder der Suppression verschiedener Anteile der Achse prüfen. Die Suppressivstests, die zur Verfügung stehen, um die HPA-Achse zu testen und die in dieser Arbeit im Zusammenhang mit der Diagnostik des Cushing-Syndrom vor allem betrachtet werden, sind der Dexamethason-Hemmtest, der Dexamethason-Lang-Test und der CRH-Test. Für den Dexamethason-Hemmtest nehmen die Patient\*innen um 23:00 Uhr 1mg Dexamethason ein und am Folgemorgen wird um 8:00 Uhr Blut abgenommen und das Cortisol im Serum bestimmt (Allolio, 2010). Bei Gesunden wird die endogene Cortisolproduktion durch Dexamethason supprimiert und der am nächsten Morgen im Serum gemessene Wert ist deutlich erniedrigt (Allolio, 2010). Bei Patient\*innen mit endogenem Hypercortisolismus fallen die gemessenen Werte nicht unter die vom jeweiligen Labor festgesetzten Grenzen ab (Allolio, 2010). Der Dexamethason-Lang-Test und der CRH-Test eignen sich für eine spezifischere Klärung der Ursache eines endogenen ACTH-abhängigen Hypercortisolismus, nämlich der Unterscheidung zwischen Morbus Cushing und ektope Cushing-Syndrom (Ritzel et al., 2015), da im Falle einer eutopen Ursache es einerseits eine Reaktion des hypophysären Gewebes auf die Rückkopplungsmechanismen gibt und andererseits ein ACTH-Anstieg nach CRH-Gabe zu beobachten ist (Ritzel et al., 2015); dieser kann mit dem verschiedenen Rezeptorbesatz für CRH der Hypophyse und der ektope Tumore erklärt werden (Tani et al., 2011). Für den Dexamethason-Lang-Test werden Patient\*innen über 48 Stunden alle 6 Stunden 2mg Dexamethason oral verabreicht. Es wird vor der ersten Dexamethason-Gabe Blut abgenommen und das Serum Cortisol gemessen, sowie am zweiten und dritten Tag morgens (Allolio, 2010). Bei Patient\*innen mit einer hypo-

physären Ursache sinkt der Wert über die Zeit ab, während er im Falle einer paraneoplastischen Ursachen des Hypercortisolismus keine Reduktion zeigt (Ritzel et al., 2015). Der CRH-Test stimuliert ebenso die HAP-Achse (Ritzel et al., 2015). Es werden den Patient\*innen nach einer ersten Blutentnahme 100µg CRH injiziert und dann werden im Verlauf alle 15 Minuten Serum-Cortisol und Plasma-ACTH gemessen (Allolio, 2010). Da das ektope Gewebe kein Teil der HPA-Achse ist reagiert es zumeist nicht auf die Stimulation, während es bei der eutopen Form des ACTH-abhängigen Cushing-Syndroms hier zu einem deutlichen Anstieg von ACTH und Cortisol kommt (Ritzel et al., 2015). Ein neuerer Ansatz, um das adrenale Cushing-Syndrom genauer zu diagnostizieren (Masjkur et al., 2019), aber auch um die anderen Unterformen des Cushing-Syndroms präziser zu differenzieren, ist die Verwendung von Steroid-Profilen, die sich für die Untergruppen deutlich unterscheiden (Hána et al., 2019).

## **1.8 Bildgebung**

In der Bildgebung sind für die Darstellung der möglichen Tumore die Magnetresonanztomographie für die Darstellung der Hypophyse und der Nebennierenrinde und die Computertomographie für die Beurteilung der Nebenniere von Bedeutung (Raff and Carroll, 2015). Die Nebennieren kann auch initial mittels Sonographie beurteilt werden. Hier ist insbesondere die Endosonographie zu erwähnen (Kann, 2016). Die CT eignet sich auch, um ektope Tumore zu detektieren, für diese kann, um die Tumore zu lokalisieren, auch ein 18-Fluorglukose-Positronenemissionstomographie durchgeführt werden (Mai, 2016). Einige der ektope Tumore, die ACTH produzieren, exprimieren Somatostatin-Rezeptoren und daher kann eine Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie Aufschluss über die Tumorkalisation geben (Allolio, 2010) (Mai, 2016).

## 1.9 Probleme in der Diagnostik

Die Unterscheidung zwischen eutopen und ektope ACTH-abhängigen Cushing-Formen ist mitunter äußerst schwierig (Ritzel et al., 2015). Da es auch ektope Tumore mit einer dynamischen Reaktion auf den CRH-Test gibt, kann dies eine Diagnosestellung und die Interpretation des Dexamethason-Lang-Test und des CRH-Tests zusätzlich erschweren (Mai, 2016). Eine weitere diagnostische Möglichkeit ist dann die Katheterisierung des Sinus petrosus und die Messung der ACTH-Werte auf beiden Seiten (Mai, 2016). Die dort gemessenen Werte werden mit dem ACTH-Wert im peripheren Blut verglichen, um zu evaluieren, ob das ACTH primär von der Hypophyse freigesetzt wird (Mai, 2016). Falls eine ektope Quelle des ACTH wahrscheinlich ist, sollte eine Feinschicht-CT des Thorax und Abdomens erfolgen, um einen möglichen Tumor aufzufinden. (Mai, 2016) (Allolio, 2010). In der Diagnostik des Hypercortisolismus stellen Erkrankungen ein Problem dar, die die Konzentration von Cortisol im Blut beeinflussen. Schilddrüsen-, Leber- und Nierenerkrankungen wie eine Niereninsuffizienz mit gegebenenfalls verminderter Ausscheidung können fehlerhafte Werte bedingen und Testergebnisse verfälschen, da sie Einfluss auf den Cortisolstoffwechsel nehmen können (Allolio, 2010). Auch können die Ergebnisse des Dexamethason-Hemmtests bei Niereninsuffizienz fehlerhaft sein und es ergeben sich falsch hohe Werte für Cortisol (Workman et al., 1986) (Van Herle et al., 1998) (Cardoso et al., 2016). Mögliche Verfälschungen der Ergebnisse können weiterhin durch Fieber, Alkoholkonsum oder durch die Einnahme von Medikamenten, welche die CBG Konzentration im Serum verändern, stattfinden (Nieman et al., 2008). Eine weitere Schwierigkeit können Medikamente darstellen, die wie bereits beschrieben mit den Messergebnissen von Cortisol interferieren. Relevante Medikation sollte identifiziert und vor einer Testung wenn möglich abgesetzt werden (Nieman et al., 2008). Diese Probleme gelten für den Dexamethason-Hemmtest, aber, da beide Cortisol messen, auch für den Dexamethason-Lang-Test (Berlińska et al., 2020).

## 1.10 Sonderfall adrenale Inzidentalome

Als adrenales Inzidentalom ist als eine in einer Bildgebung gefundene adrenale Raumforderung (RF) definiert, während die Bildgebung definitionsgemäß nicht durchgeführt wurde, um nach dieser Raumforderung zu suchen, sondern auf Grund einer anderen Fragestellung (Fassnacht et al., 2016). Häufig sind diese Inzidentalome benigne, nicht endokrin aktive Adenome oder Tumore mit hohem Fettanteil (Bovio et al., 2006) (Cyranska-Chyrek et al., 2019). Aber auch bösartige Raumforderungen im Sinne eines Karzinoms oder eines endokrin aktiven Tumors können unbeabsichtigt in der Bildgebung diagnostiziert werden. Die häufigste Form endokriner Aktivität von adrenalen Inzidentalomen ist die ACTH-unabhängige Produktion von Cortisol (Cyranska-Chyrek et al., 2019). Grundsätzlich sollten Patient\*innen mit adrenalen Inzidentalomen in interdisziplinärem Teams besprochen werden, wenn eine Hormonproduktion bestehen könnte, sich in der Nachverfolgung ein deutliches Wachstum des Tumors zeigt, im Falle einer möglichen Operation der Läsion und wenn der Tumor in der Bildgebung Anhalt zur Vermutung von Malignität zeigt (Fassnacht et al., 2016). Zur Bestimmung, ob der jeweilige Tumor gut- oder potentiell bösartig ist, sollte in einer CT Homogenität und Fettanteil des Tumors überprüft werden (Cyranska-Chyrek et al., 2019). Falls der Tumor benignen Kriterien entspricht und kleiner als 4 cm im Durchmesser ist, muss keine weitere Bildgebung durchgeführt werden (Fassnacht et al., 2016). Ab einer Größe von 6 cm steigt das Risiko für Malignität deutlich an (Cyranska-Chyrek et al., 2019). Adrenale Inzidentalome sollten außerdem auf eine mögliche endokrine Aktivität hin mittels körperlicher Untersuchung der Patient\*innen und Dexamethason-Hemmtest untersucht werden (Fassnacht et al., 2016). Auch das mögliche Vorliegen eines Phäochromozytoms sollte in der laboratorischen Untersuchung mittels Messung der Urin- und Plasmametanephrine überprüft werden (Fassnacht et al., 2016). Wenn die Ergebnisse der Bildgebung und der Laboruntersuchung nicht eindeutig sind, muss das Vorgehen bezüglich weiterer Bildgebung, Nachverfolgung oder eventueller Operation von einem multidisziplinären Team evaluiert werden (Fassnacht et al., 2016). Eine subklinische, also symptomlose, aber leicht erhöhte Cortisolsekretion sollte nicht als

hohes Risiko für die Entwicklung eines symptomatischen Cushing-Syndroms gewertet werden (Fassnacht et al., 2016). Trotzdem sind bei diesen Patient\*innen metabolische Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen häufig und sollten konsequent behandelt werden (Cyranska-Chyrek et al., 2019). Patient\*innen mit bilateralen Tumoren sollten genau wie diejenigen mit unilateralen Tumoren untersucht werden, in der initialen Bildgebung müssen beide Tumore einzeln auf Malignitätskriterien hin überprüft werden (Fassnacht et al., 2016).

## **1.11 Hypercortisolismus bei Patient\*innen mit Diabetes mellitus Typ**

### **2**

Wie bereits erwähnt, kommen die Symptome des Hypercortisolismus auch häufig bei anderen Krankheiten vor, besonders bei denen des metabolischen Syndroms, hier vor allem Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas. Eine Untersuchung an 384 Patient\*innen mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 (der HbA1c lag im Mittelwert bei 6,5% ( $48 \pm 10$  mmol/mol)) und dem Ausschluss eines Hypercortisolismus, zeigte eine Häufigkeit von 5% bei diesen Patient\*innen mit Hypercortisolismus (ursächlich in 9 Fällen war ein adrenales Adenom und nur in einem Fall eine hypophysäre Raumforderung) (Steffensen et al., 2019). Cansu et al. untersuchten 400 Patient\*innen (250 mit einem HbA1c  $> 8$  %, 150 mit einem HbA1c  $< 6,5$  %) mit Diabetes mellitus Typ 2 auf das Bestehen eines Hypercortisolismus. In der Gruppe der Patient\*innen mit einem HbA1c unter 6,5% zeigten sich kein Fall von Hypercortisolismus, während in der Gruppe mit dem höheren HbA1c 2% (5 von 250 Patient\*innen) mit einem Hypercortisolismus auffielen, davon 4 mit adrenalem Adenom und ein Fall mit hypophysärer Ursache. Cansu et al. schlussfolgerten, dass ein Screening mittels Dexamethason-Hemmtest (1 mg oder 2 mg) sich für Patient\*innen mit Hypertonie, Adipositas, mikrovaskulären Schäden und vor allem unzureichender metabolischer Einstellung zur Identifizierung eines Hypercortisolismus eignet (Cansu et al., 2017).

## 1.12 Screening für bariatrische Operationen

Endokrinologische Erkrankungen und im Speziellen das Cushing-Syndrom können zu einem deutlichen Übergewicht führen (van der Valk et al., 2019). In einer italienischen Untersuchung mit 783 Patient\*innen zur Prävalenz endokriner Erkrankungen bei adipösen Patient\*innen vor bariatrischer Operation zeigte sich, dass diese bei 47,4% (exklusive Diabetes mellitus Typ 2) lag. Die Prävalenz des Cushing-Syndroms lag bei 0,8% in dieser Gruppe und konnte in 6 Fällen festgestellt werden (5 Patient\*innen hatten einen Morbus Cushing und in einem Fall lag ein adrenales Adenom vor) (Fierabracci et al., 2011). Das Cushing-Syndrom als mögliche Ursache einer Adipositas ist unterdiagnostiziert (Javorsky et al., 2015). In einer Untersuchung von 2015 untersuchten die Autor\*innen Daten von 16 Patient\*innen mit Cushing-Syndrom, die auch bariatrisch operiert wurden und es zeigte sich, dass bei 12 dieser Fälle ein Cushing-Syndrom nicht vor der Operation festgestellt worden war. Alle betreffenden Personen waren weiblichen Geschlechts und im Median zum Zeitpunkt der bariatrischen Operation 35,5 Jahre alt. 15 dieser 16 Patientinnen hatten einen Morbus Cushing, eine Patientin ein adrenales Adenom. Patient\*innen sollten daher vor einer bariatrischen Operation mittels Dexamethason-Hemmtest auf das mögliche Bestehen eines Hypercortisolismus hin evaluiert werden. Gleiches gilt für Patient\*innen ohne initiale Diagnostik, nach bariatrischer Operation mit deutlicher Gewichtszunahme, weiter bestehendem Diabetes mellitus Typ 2 oder arterieller Hypertonie (Javorsky et al., 2015).

## 1.13 Therapie

Für die Therapie des Cushing-Syndroms gilt grundsätzlich, dass die Cushing-Diagnose zuvor sichergestellt sein muss. Grenzwertig erhöhte Laborwerte ohne relevante Symptome genügen zur Diagnosestellung nicht (Nieman et al., 2015). Die Ziele der Therapie umfassend die rasche Senkung und Normalisierung des Cortisolspiegels, oder falls dies nicht möglich ist die Abschwächung der Wirkung des Hormons und ausreichende Behandlung

von Co-Morbiditäten (Nieman et al., 2015). Eine Impfung der immunsupprimierten Patient\*innen gegen Influenza, Herpes zoster und Pneumokokken wird empfohlen (Nieman et al., 2015).

### **1.13.1 Chirurgische Therapie**

Wenn möglich sollten Patient\*innen mit Cushing-Syndrom primär chirurgisch versorgt werden, um im besten Falle die Ursache der Erkrankung zu entfernen, während die hormonelle Achse intakt bleibt (im Falle einer bilateralen Adrenalektomie ist Letzteres natürlich nicht möglich) (Mai, 2016). Die Nebennieren wird im Falle einer adrenalen Ursache, je nach Befund, beidseitig oder nur einseitig entfernt (Nieman et al., 2015). Tumore der Hypophyse werden meist transsphenoidal reseziert. Bei initialer Remission des Hypercortisolismus folgt postoperativ häufig eine passagere adrenaler Insuffizienz, die medikamentös ausgeglichen werden muss (Pivonello et al., 2015). Bei ektopen Tumoren sollte nach Tumorstadium und Richtlinien des jeweiligen Tumorleides vorgegangen werden. In diesen Fällen sind interdisziplinäre Teams die gemeinsam einen onkologischen Handlungsplan festlegen, besonders wichtig (Nieman et al., 2015). Vor einer Operation kann im Falle eines stark ausgeprägten Hypercortisolimus mittels Medikamenten eine Cortisolkontrolle eingeleitet werden (Mai, 2016). Im Fall eines Rezidivs oder auch einer postoperativen Persistenz des Hypercortisolismus sollte ein interdisziplinäres Vorgehen zu weiteren Therapieoptionen erfolgen. Zu evaluieren sind eine erneute Operation, gegebenenfalls eine Bestrahlung, die medikamentöse Kontrolle des Hormonexzesses oder die bilaterale Adrenalektomie (Nieman et al., 2015).

### **1.13.2 Medikamentöse Therapie**

Für die medikamentöse Therapie des Cushing-Syndroms gibt es verschiedenen Angriffs-

punkte für Medikamente. So gibt es beispielsweise mit Ketokonazol, Mitotane und Metyrapone Substanzen, die die Steroid Genese blockieren (Cuevas-Ramos et al., 2016). Andere Medikamente, wie Pasereotide (Somatostatin-Analogon) und Cabergolin (Dopamin D2 Rezeptor-Antagonist) vermindern die hypophysäre ACTH-Sekretion (Hinojosa-Amaya et al., 2019). Außerdem kommen zur medikamentösen Therapie eines Hypercortisolismus Glukokortikoidrezeptor-Antagonisten wie Mifepristone infrage (Cuevas-Ramos et al., 2016) (Hinojosa-Amaya et al., 2019). Neue mögliche Ansätze zur Therapie des Hypercortisolismus beinhalten unter anderem Medikamente, die die für den Hormonexzess verantwortlichen Signalwege unterbrechen, so zum Beispiel Substanzen, die zu einer Mindertranskription von ACTH-Vorstufen und somit zu einer Verminderten ACTH-Produktion führen (Hinojosa-Amaya et al., 2019). Alle medikamentösen Therapien müssen eng begleitet und überprüft werden (Cuevas-Ramos et al., 2016). Die medikamentöse Kontrolle eines Hypercortisolismus bietet eine mögliche Therapie Alternative, wenn für eine Operation Kontraindikationen vorliegen, oder Patient\*innen sich gegebenenfalls dagegen entscheiden, die Operation ist aber grundsätzlich die angestrebte Primärtherapie (Broersen et al., 2018).

## **1.14 Nachsorge**

Bei allen Unterformen kann sollte nach erfolgter chirurgischer Therapie mittels mitternächtlicher Speichelmessung und Dexamethason-Hemmttest, auf eine mögliche Persistenz des Hypercortisolismus getestet werden (Nieman et al., 2015). Nachdem die Patient\*innen operiert wurden, benötigen sie eine Substitution mit Hydrokortison, die direkt nach der Operation initiiert wird (Mai, 2016). Diese muss im Falle von Infektionen oder Stresssituationen angepasst und in der Dosis erhöht werden, deshalb benötigen die Patient\*innen eine ausreichende Schulung und auch einen Notfallausweis (Nieman et al., 2015). Gleiches gilt entsprechend, wenn die Cortisolsynthese medikamentös blockiert wird. In der Nachsorge wird ein ACTH-Test genutzt, um auf eine adrenale Insuffizienz, beziehungsweise die wiedergewonnene adrenale Funktion zu testen (Arlt and Allolio, 2003). Wenn sich im Verlauf

klinisch kein Bedarf an Hydrokortison besteht und die HPA-Achse sich in der Testung unauffällig zeigt, kann das Hydrokortison abgesetzt werden. Die Patient\*innen sollten aber auch bei Absetzten und auch ohne Anhalt für einen Hypercortisolismus weiter nachverfolgt werden, um ein mögliches Rezidiv biochemisch oder gegebenenfalls symptomatisch frühzeitig zu erkennen (Nieman et al., 2015). Die Nachsorge und weitere Betreuung von Patient\*innen nach der unmittelbaren Therapie ist über einen langen Zeitraum von mehreren Jahren wichtig (Clayton et al., 2011). Vor allem beim Morbus Cushing kommt es teilweise zu Spätrezidiven, weshalb es wichtig ist, alle Patient\*innen regelmäßig zu evaluieren (Ammini et al., 2011) (Mai, 2016). Im Falle eines späten Rezidivs sind therapeutisch eine Nachresektion im betroffenen Gebiet, eine Radiotherapie, stereotaktische Radiochirurgie oder die bilaterale Adrenalektomie mit nachfolgend lebenslanger Substitution von Hydrokortison nötig (Mai, 2016). Wichtig ist es außerdem auch weiterhin die Co-Morbiditäten des Cushing-Syndroms zu behandeln (Nieman et al., 2015).

## **1.15 Aktueller Bezug zu Covid-19**

Der weltweite Covid-19 Ausbruch der am 11.03.2020 von der WHO als Pandemie eingestuft wurde (World Health Organization, 2020, 10. September) betrifft auch die Diagnostik und Behandlung von Patient\*innen mit Cushing-Syndrom. In einem internationalen Konsensus-Text wurden Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie für diese besondere Patient\*innengruppe zusammengefasst (Newell-Price et al., 2020). Da Patient\*innen mit Hypercortisolismus grundsätzlich immunsupprimiert sind, ist es aktuell noch einmal besonders wichtig, den Hypercortisolismus rasch zu senken und wenn möglich sollte auf eine Telefon- oder Videovisite umgestellt werden, um das Infektionsrisiko dieser Patient\*innen zu senken. Grundsätzliche kann bei allen Patient\*innen erwogen werden, sie auf eine medikamentöse Therapie mit Ketokonazol oder Metyrapone und Glukokortikoidersatz umzustellen, um so die Therapie gegebenenfalls einfacher steuern zu können und die Anzahl

an Konsultationen zu reduzieren. Diagnostisch kann bei Patient\*innen mit mildem Hypercortisolismus die spezifische Diagnostik um 3 bis 6 Monate verschoben werden, oder bis die Pandemie abgeschwächt ist. Auf die Gewinnung von Speichelproben sollte, wenn möglich, verzichtet werden, aufgrund der möglichen Virusübertragung (Newell-Price et al., 2020). Bei Patient\*innen, die definitiv therapiert werden müssen, sollte zumindest vorübergehend von Operationen der Hypophyse abgesehen werden, da zumindest anekdotisch eine intraoperative Übertragung von Viren möglich scheint (Patel et al., 2020). Da die mittelfristige Prognose bei Hypercortisolismus vor allem vom Hormonexzess abhängt, kann in diesen Fällen bis zu einer möglichen Operation eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden (Newell-Price et al., 2020).

## 2 Methodik

### 2.1 Grenzwerte und Definitionen

Für die Beurteilung der laborchemischen Ergebnisse der evaluierten Parameter bei Aufnahme der Patient\*innen wurden die in Tabelle 2-1 abgebildeten Normwerte für Erwachsene angenommen (Labor Berlin, 2020). Für die in Tabelle 2-2 dargestellten Beurteilungskriterien der endokrinologischen Parameter und Funktionstestungen wurden Angaben zur Bewertung aus der Literatur überprüft und mit den Standards der Charité - Universitätsmedizin Berlin verglichen (Allolio, 2010) (Mai, 2016) (Labor Berlin, 2020).

*Tabelle 2-1: Referenzbereiche Aufnahmelabor*

Laborparameter	Referenzbereich Normwerte
Glukose im Serum	18 – 60 Jahre: 74 – 106 mg/dl , 60 – 90 Jahre: 82 – 115 mg/dl
HbA1c	<6%
LDL	bis 130 mg/dl
HDL	weiblich: $\geq 45$ mg/dl , männlich: $\geq 35$ mg/dl
Gesamt-Cholesterin	bis 200 mg/dl
Triglyceride	$\leq 200$ mg/dl

*Tabelle 2-2: Referenzbereiche endokrinologisches Labor*

Laborparameter / Test	Referenzbereich / Bewertungsmaßstab
Basales ACTH	< 46 pg/ml über 18 Jahre
Cortisol im Speichelprofil	
morgens	0,19 – 1,46 $\mu\text{g/dl}$
mittags	0,08 – 0,57 $\mu\text{g/dl}$
abends	0,07 – 0,44 $\mu\text{g/dl}$
nachts 23:00 – 0:00	0,03 – 0,33 $\mu\text{g/dl}$

Forführung Tabelle 2-2: Referenzbereiche endokrinologisches Labor

Laborparameter / Test	Referenzbereich / Bewertungsmaßstab
Cortisol im Urin in 24h	12,8 – 82,5 µg (50 – 250nmol)
Dexamethason Hemmtest (Cortisol am Folgemorgen)	<50 – 55 nmol/l (<1,8 µg/dl)

Im Dexamethason-Langtest (Liddle Test) wurde jeweils für Cortisol und ACTH einzeln bewertet ob es zu einer Absenkung von über 50% vom Ausgangswert kam (Ritzel et al., 2015). Dies wurde idealerweise für den 3. Tag der Testreihe bewertet. Gab es weniger Werte wurde der jeweilig niedrigste Wert seit dem Ausgangswert betrachtet. Da ein CRH-Test (Stimulationstest) durchgeführt wird, wenn es einen laborchemisch begründeten ACTH-abhängigen Hypercortisolismus-Verdacht gibt und evaluiert werden soll, um welche Unterform es sich handelt, gibt es hier keine Normwerte für gesunde Erwachsene, sondern Angaben dazu, wie sich der Test für die verschiedenen Unterformen des Cushing verhält. Dabei wurde in dieser Arbeit betrachtet, ob das ACTH auf >30 – 50% vom Ausgangswert anstieg und ob das Cortisol auf >20% anstieg (Nieman et al., 1993). Als diskordant wurde gewertet, wenn sich der Anstieg von ACTH und Cortisol unterschieden. Da in den einzelnen Patient\*innenfällen Laborwerte vereinzelt in verschiedenen Einheiten angegeben waren, wurden folgende Einheiten für die jeweiligen Parameter festgelegt: für Cortisol im Urin µg/d, für Cortisol im Speichel µg/dl, für den Dexamethason-Hemmtest, den Dexamethason-Langtest und den CRH-Test Cortisol in nmol/l, sowie im Dexamethason-Langtest und im CRH-Test ACTH in pg/ml. Waren Ergebnisse in anderen Einheiten angegeben, so wurden diese umgerechnet. Dazu wurde für Cortisol die folgende Annahmen verwendet: 1. 1 µg/L = 2,76 nmol/l, 2. 1 µg/L = 0,1, µg/dl 3. 1 µg/dl = 27,6 nmol/l, sowie für ACTH 1. nmol x 1000 = pmol, 2. pmol : 0,22 = ng, 3. ng x1000 = pg (Thapi et al., 2019) (Ortiz-Flores et al., 2018) (SYNLAB, 2020).

## 2.2 Datenerhebung und Suchstrategie

Die Grundlage dieser Promotion bildet eine Datenbank von Patient\*innen mit endogenem Hypercortisolismus. Als Grundlage dieser Datenbank wurde eine Patient\*innen-Liste erstellt. Dazu wurde zunächst der Zeitraum für die retrospektive Betrachtung von 01.01.2008 bis 30.9.2017 festgelegt. Dieser Zeitraum wurde gewählt, da in dieser Zeit die endokrinologische Schwerpunktstation weitgehend von demselben Oberarzt betreut wurde und so von einem einheitlichen Vorgehen bezüglich der stationären diagnostischen Abläufe auszugehen ist. Daraufhin wurden das Klinikdokumentationssystem SAP der Charité – Universitätsmedizin Berlin, sowie die vom ärztlichen Personal erstellten Listen zu relevanten Patient\*innen für die Suche identifiziert. Im Anschluss wurden die relevanten ICD-10 Diagnoseziffern (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Version 2016, mit Aktualisierung vom 21.12.2015) (Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information, 2016) ausgewählt, die im Zusammenhang mit einem endogenen Hypercortisolismus in Betracht kamen. Die relevanten ICD-10 Ziffern sind in Tabelle 2-3 nachzuvollziehen.

*Tabelle 2-3: ICD Kodierungen*

ICD 10 Ziffer	Bedeutung
D35	gutartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter endokriner Drüsen
D35.0	Nebenniere
D35.2	Hypophyse
D35.7	sonstige nicht näher bezeichnete endokrine Drüsen
D35.8	Beteiligung mehrerer endokriner Drüsen
D35.9	Endokrine Drüsen, nicht näher bezeichnet

Fortführung Tabelle 2-3: ICD Kodierungen

ICD 10 Ziffer	Bedeutung
D44	Neubildung unsicheren oder unbekanntem Verhaltens der endokrinen Drüsen
D44.1	Nebenniere
D44.3	Hypophyse
D44.8	Beteiligung mehrerer endokriner Drüsen
D44.9	endokrine Drüse, nicht näher bezeichnet
E27	sonstige Krankheiten der Nebenniere
E27.0	sonstige Nebennierenrindenüberfunktion
E27.9	Krankheit der Nebenniere, nicht näher bezeichnet
E24	Cushing-Syndrom
E24.0	hypophysäres Cushing-Syndrom
E24.1	Nelson-Tumor
E24.2	Arzneimittelinduziertes Cushing-Syndrom
E24.3	ektopisches ACTH-Syndrom
E24.4	Alkoholinduziertes Pseudo-Cushing-Syndrom
E24.8	sonstiges Cushing-Syndrom
E24.9	Cushing-Syndrom, nicht näher bezeichnet

Die Suche wurde auf die beiden Organisationseinheiten MIN-ENDO und MIN-GASTRO beschränkt, weil diese die endokrinologische Schwerpunktstation des Charité Campus Mitte abbilden. Dabei war zu beachten, dass die Organisationseinheit MIN-ENDO 2013 aus der MIN-GASTRO als eigenständige Station hervorging und die MIN-GASTRO ab 2013 ausschließlich dem gastroenterologischen Schwerpunkt zugeordnet war. Nachdem für die beiden Organisationseinheiten im betreffenden Zeitraum Listen aller oben aufgeführten relevanten ICD-Diagnosen erstellt waren, wurden diese Listen in sich selbst und untereinander auf Doppelung überprüft und entsprechend zusammengeführt. Es verblieb anschließend eine Liste von 1321 Patient\*innen. Um von diesen diejenigen Patient\*innen zu identifizieren, die auch tatsächlich einen Hypercortisolismus aufwiesen, wurden die

ärztlichen Briefe, die Labor- und Histologiebefunde aus dem Klinikdokumentationssystem SAP der Charité gelesen. Patient\*innen ohne Hypercortisolismus wurden dann ausgeschlossen, ebenso wie Patient\*innen die schon vor 2008 oder nach Ende des Betrachtungszeitraums an der Charité wegen eines Hypercortisolismus behandelt wurden. Eine genaue Übersicht über die Einschlusskriterien und die Bildung des Patient\*innen-Kollektivs gibt Abbildung 2. Daraus ergab sich schließlich eine 129 Patient\*innen umfassende Liste, die dann die Grundlage der Datenbank für die vorliegende Arbeit bildete. Zur Erhebung der Daten wurde eine Excel -Tabelle erstellt. Es wurden die soziodemographischen Daten der Patient\*innen, die relevanten Symptome eines Hypercortisolismus, die durchgeführte Diagnostik mit Fokus auf endokrinologische Funktionsdiagnostik und bildgebende Verfahren, durchgeführte Therapien und die Form der stattgehabten Nachsorge aus der elektronischen Patientenakte extrahiert. Eine detaillierte Ansicht des Erhebungsbogens findet sich in Anhang A. Die so erhaltenen Daten wurden kodiert in die Excel-Tabelle übertragen, um sie anschließend mit dem Statistik-Programm SPSS auszuwerten.

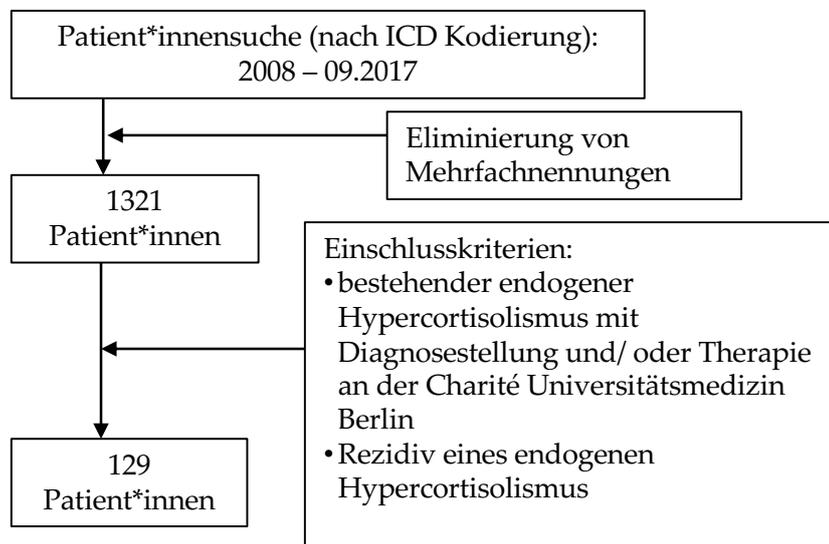


Abbildung 2: Suchstrategie

## 2.3 Statistische Analyse

Für die statistische Auswertung wurde das Programm IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics 25 für Microsoft, sowie Microsoft Office für Mac (Version 16.44 (20121301) ©2020 Microsoft) verwendet. Zu Beginn stand eine deskriptive Analyse der Stichprobe. Nachfolgend wurden die für diese Arbeit interessanten Untergruppen genauer klassifiziert. Von Interesse waren hier die Unterscheidung der drei Unterformen des endogenen Cushings, die beiden ACTH-abhängigen Formen, der Morbus Cushing und das paraneoplastische Cushing-Syndrom und die ACTH-unabhängige Form, das adrenale Cushing-Syndrom. Drei Patient\*innen, die keiner dieser drei Gruppen zuzuordnen waren, wurden in der deskriptiven Betrachtung der Gesamtgruppe inkludiert, aber für die vergleichende Statistik der Untergruppen herausgenommen. Nachdem die Häufigkeiten der Variablen sowohl für die gesamte Stichprobe als auch für die relevanten Untergruppen ermittelt wurden, erfolgte eine Confounder-Analyse. Hier wurden die häufigen Confounder Alter und Geschlecht mittels einer einfaktoriellen Varianzanalyse ANOVA und eines Chi-Quadrat-Tests für die Untergruppen, die in dieser Arbeit betrachtet werden, verglichen, um sicherzustellen, dass sich diese nicht signifikant voneinander unterscheiden und somit die Ergebnisse nicht beeinflussen. Nachfolgend sollte geprüft werden, ob es zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede in der Ausprägung der Ergebnisse gab. Da die drei Gruppen relativ klein und heterogen waren, wurde (in Rücksprache mit dem Biometrie Institut der Charité - Universitätsmedizin Berlin) angenommen, dass es sich eher nicht um normalverteilte Ergebnisse handelt. Für die vergleichende Analyse wurden der Chi-Quadrat-Test und der Kruskal-Wallis-Test (nichtparametrischer Test für mehr als zwei Stichproben) gewählt. Eine Post-hoc Analyse zur Identifizierung der gegebenenfalls verschiedenen Gruppen wurde für diese Arbeit dann nicht mehr durchgeführt. Für einzelne Labortestungen, die nur zwei der Untergruppen betrafen, wurde für den Vergleich der Mann-Whitney-U-Test für zwei Stichproben bei nicht normalverteilten Daten angewendet.

## **2.4 Stellungnahme zum Ethikvotum**

Da die retrospektiven Daten direkt bei der Erfassung kodiert wurden, keine Versuche durchgeführt wurden und so zu keinem Zeitpunkt Rückschlüsse auf die jeweiligen Patient\*innen zu ziehen waren, wurde (auch nach Rücksprache mit der Stelle für gute wissenschaftliche Praxis der Charité - Universitätsmedizin Berlin) für diese Arbeit kein Ethikvotum und auch keine Einverständniserklärung der jeweiligen Patient\*innen benötigt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Beschreibung des Patient\*innen Kollektivs

#### 3.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Das hier untersuchte Kollektiv bestehend aus insgesamt 129 betrachteten Fällen und umfasste 98 Frauen (76%) und 31 Männer (24%). Das Alter bei Erstvorstellung (dies ist nicht gleichzusetzen mit dem Alter der Patient\*innen bei Diagnosestellung) lag im Mittelwert für beide Geschlechter gemeinsam bei knapp 50 Jahren (MW: 50,3; Min.: 19, Max.: 86; Stabw.: 16,2). Das Alter der weiblichen Patientinnen lag im Mittel bei 50,3 Jahren (Median: 53) und das der männlichen Patienten bei 50,3 Jahren (Median: 51). Abbildung 3 gibt einen Überblick über die genaue Verteilung des Alters im Gesamtkollektiv und nach Geschlecht

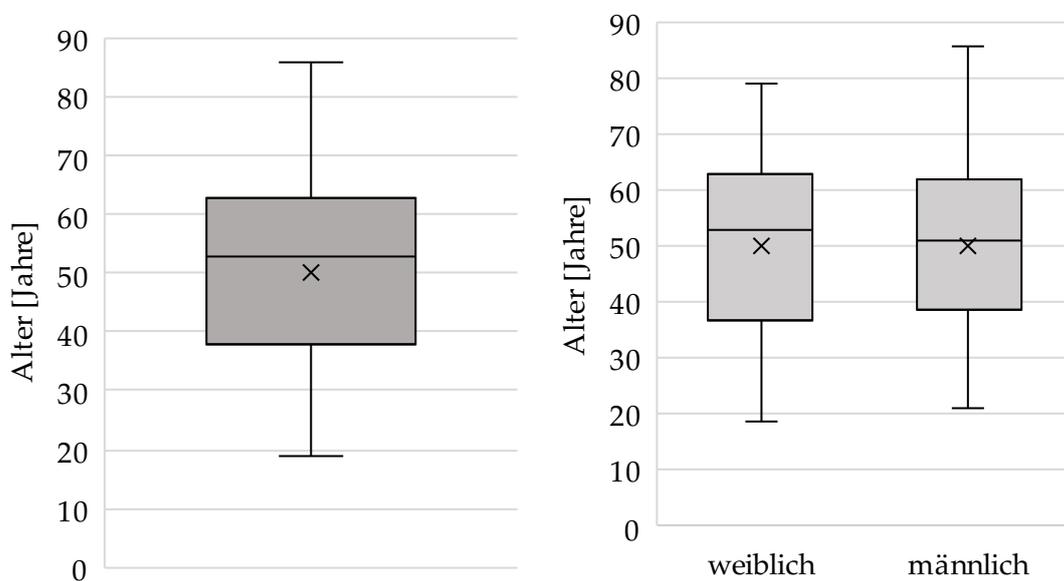


Abbildung 3: Alter bei Erstvorstellung für die Gesamtgruppe (links) und nach Geschlecht (rechts)

### 3.1.2 Verteilung der Unterformen

Von den hier untersuchten 129 Patient\*innen wiesen 45,7% ein adrenales Cushing-Syndrom, 45,7% einen hypophysären Morbus Cushing, sowie 6,2% ein paraneoplastisches Cushing-Syndrom auf. 6 Patient\*innen hatten eine primäre bilaterale makronoduläre adrenale Hyperplasie. Diese werden in der Gruppe der Patient\*innen mit adrenalem Cushing-Syndrom betrachtet und unter die Adenome gefasst. Abbildung 4 zeigt die Verteilung der Unterformen in Prozenten.

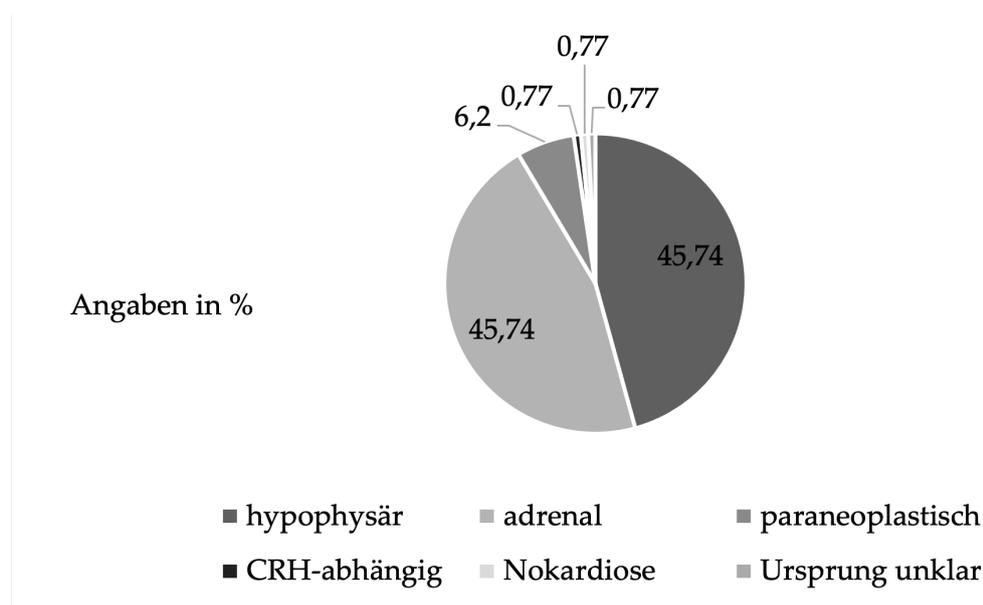


Abbildung 4: prozentuale Verteilung der Unterformen

### 3.1.3 Sonderfälle

In drei Fällen war die Ursache des Cushing-Syndroms keiner der hier primär betrachteten Unterformen des Cushing-Syndroms zuzuordnen. Dabei handelte es sich um einen Fall einer ACTH-produzierenden pulmonalen Nokardiose und einem CRH-abhängigen Cushing-Syndrom. Außerdem einen Fall mit unklarer Ursache des Cushing-Syndroms.

Hier wurde primär eine NNR-Raumforderung und ein adrenales Cushing vermutet, dieses blutete ein und war dann nicht mehr aktiv, bei erneuten Symptomen wurde dann doch ein Morbus Cushing vermutet, allerdings ergab die histologische Untersuchung nach transspenoidaler Operation kein dazu passendes Ergebnis. Diese drei Fälle werden in der Beschreibung der Gesamtgruppe mit aufgenommen, sind aber in den statistischen Betrachtungen der Gruppen untereinander herausgenommen, da sie keiner der hier betrachteten Untergruppen passend zugeordnet werden können.

### 3.1.4 Grunddaten der Patient\*innen

Um das Patient\*innenkollektiv als Ganzes genauer zu klassifizieren wurden die medizinische Vorgeschichte und der Gesundheitszustand inklusive Laborbefunden und Dauermedikation bei Aufnahme untersucht. Diese sind in den nachfolgenden Tabellen 3-1 dargestellt.

*Tabelle 3-1: Physikalische Grunddaten der Patient\*innen*

Parameter	N	Min.	Max.	MW	$\sigma$
Größe [cm]	118	153	195	168,1	9,1
Gewicht [kg]	109	44	215	88,6	28,0
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	115	15,2	66,4	31,4	9,3

### 3.1.5 Weg in die Klinik und vorbestehender Verdacht

Der endogene Hypercortisolismus präsentiert sich als eine eher selten auftretende Krankheit mit zwar sehr einprägsamen, aber eher unspezifischen Symptomen. Die Grundlage, auf der sich Patient\*innen vorstellen oder klinisch der Verdacht auf ein Cushing-Syndrom entsteht, sind deshalb recht vielfältig. In dieser Untersuchung waren die drei häufigsten Vorstellung- und Abklärungsgründe eine Vorstellung („über das medizinale System“) zur

gezielten Abklärung eines möglichen Hypercortisolismus bei 31% der Patient\*innen, bei 15,5% fiel der Hypercortisolismus im Rahmen einer Einweisung auf Grund von Begleit- und Folgeerkrankungen eines Hypercortisolismus (beispielsweise ein entgleister Glukosehaushalt oder eine Hypokaliämie) (weitere 6,2% fielen mit einem therapierefraktären oder akut zu hohem Blutdruck auf) und 11,6% Patient\*innen kamen auf Grundlage einer entweder neu entdeckten (hier wurden Raumforderungen, nach denen gezielt gesucht wurde, gewertet, diese sind nicht gleichzusetzen mit Zufallsbefunden der Nebennierenrinde) oder größenprogredienten Nebennieren-Raumforderung in die Charité zur stationären Aufnahme. Die weiteren Gründe waren ein Zufallsbefund einer Nebennierenraumforderung (6,2%), eine extern gesehene hypophysäre Raumforderung (2,3%), andere Raumforderungen (2,3%), Befund während der Abklärung einer Adipositas (4,7%), Therapieevaluation bei vorbekanntem Morbus Cushing / Cushing-Syndrom (8,5%), Verdacht auf ein Rezidiv (8,5%) und andere (1,6%). Bei 44,2% der in dieser Untersuchung betrachteten Patient\*innen bestand schon vor Einweisung in die Charité der Verdacht auf einen endogenen Hypercortisolismus, bei 35,7% Patient\*innen bestand dieser zuvor nicht und bei 20,2% der Patient\*innen gab es dazu keine Information.

### 3.1.6 Symptome

Um die Patient\*innen noch genauer beschreiben zu können, wurden die bei Aufnahme bestehenden möglichen Symptome eines Hypercortisolismus erhoben. Diese sind in der nachfolgenden Tabelle 3-2 inklusive der Häufigkeit des Auftretens (beziehungsweise der Häufigkeit, mit der die Informationen in der Krankenakte zu finden waren) zusammengefasst.

Tabelle 3-2: Symptome und Häufigkeiten

Symptom	N	Anteil Gesamtgruppe [%]
Zentrale Adipositas	129	68,2
Nuchales Fettpolster	129	48,1

Fortführung Tabelle 3-2: Symptome und Häufigkeiten

Symptom	N	Anteil Gesamtgruppe [%]
Facies lunata	129	38,5
Striae rubrae	129	22,5
Gewichtszunahme	129	22,5
Muskelatrophie der Extremitäten	129	21,7
Oligo-/ Amoenorrhoe bei Frauen	98	20,4
Hautatrophie	129	20,2
Blutungsneigung	129	19,4
Hirsutismus	129	19,4
Gesichtsplethora	129	19,4
Unterschenkelödeme	129	18,6
Auffälliger Hocke-Versuch	129	17,1
Leistungsminderung	129	14
Gynäkomastie bei Männern	31	6,5
Akne	129	6,2
Hypokaliämie	129	6,2
Libido Veränderungen	129	4,7
Hyperhidrosis	129	4,7
Konzentrationsstörungen	129	3,9
Schlafstörungen	129	3,1

Insgesamt zeigte sich eine breite Spannbreite bei der Anzahl der Symptome. Einige Patient\*innen wiesen keine spezifische Symptome, während andere bis maximale 10 Symptome angaben (MW: 3,6, Stabw.: 2,3).

### 3.1.7 Vorerkrankungen und Medikation bei Aufnahme

Da ein Hypercortisolismus metabolische Erkrankungen verursachen oder bei Vorbestehen

deutlich verstärken kann, wurde auf solche Krankheiten in der Vorgeschichte der Patient\*innen vor allem geachtet. Hier zeigte sich ein sehr heterogenes Bild. Tabelle 3-3 zeigt das Vorkommen der verschiedenen Vorerkrankungen.

*Tabelle 3-3: Häufigkeiten der Vorerkrankungen und -befunde*

Vorerkrankung / Vorbefund	Häufigkeit
Arterielle Hypertonie	72,9 %
Diabetes mellitus	44,2%
Koronare Herzerkrankung	7,0%
Myokardinfarkt	2,3%
Cerebrovaskuläres Ereignis	2,3%
Peripher arterielle Verschlusskrankheit	0,8%
Obstruktive Schlafapnoe / Obesitas Hypoventilationssyndrom	11,6%
Osteoporose	22,5%
Osteopenie	20,9%
Frakturen der Brust- und Lendenwirbelsäule	13,2%
Periphere Frakturen	8,5%
Psychisch instabil *	13,2%
Depression	18,6%
Psychose (akut oder in der Vorgeschichte)	5,4%

*\*im Sinne einer angegebenen Konzentrationsstörung und neu aufgetretener gedrückter oder aggressiver Verstimmung*

57 Patient\*innen präsentierten sich initial mit einem Diabetes mellitus. Davon hatten 0,8% einen diagnostizierten Typ 1-Diabetes mellitus. Bei 32,6 % wurde zumindest zum Zeitpunkt der Aufnahme ein Typ 2-DM angenommen und bei 10,9% bestand ein bereits entsprechend klassifizierter Typ 3-DM. Wie viele der Patient\*innen mit Typ 2-DM tatsächlich

eigentlich einen Typ 3-DM hatten, konnte nicht eruiert werden. Bei 6 Patient\*innen (4,7%) wurde bei Aufnahme ein Diabetes mellitus erstdiagnostiziert. Von den 129 untersuchten Patient\*innen waren bei Aufnahme und vor Therapie 9 (7%, 129=100%) an der Nebenniere voroperiert und 18 (14%, 129=100%) an der Hypophyse. In einem Fall (0,8%) war im Vorfeld die Hypophyse zusätzlich zu transssphenoidalen Resektionen mittels CyberKnife behandelt worden. Bei der Vormedikation zeigte sich eine weite Spanne von keiner (0 Medikamente) regelmäßigen Medikamenteneinnahme bis zu maximal 20 Medikamenten (MW: 6,31, Stabw.: 4,753, Median: 6,0). Insgesamt waren Informationen über eine Vormedikation bei 89 Patient\*innen vorhanden. Die prozentualen Angaben für die Medikamente beziehen sich deshalb auf N= 89. 39,3% der Patient\*innen erhielten bei Aufnahme eine medikamentöse Behandlung einer Erkrankung der Schilddrüse, in 4 Fällen (4,5%) erfolgte die medikamentösen Behandlung einer Osteoporose mit Bisphosphonaten oder Antikörpern. Die weitere Verteilung der jeweiligen Medikamente (N=89) zeigt Tabelle 3-4.

*Tabelle 3-4: Medikation bei Aufnahme*

Medikamentengruppe	Anteil der Patient*innen, die ein Medikament bekommen
Anzahl Antihypertensiva : Min.: 0, Max.: 8	
Thiazide	23,6%
Andere Diuretika	28,1%
ACE-Hemmer	36%
AT-1 Blocker	28,1%
Beta-Blocker	43,8%
Calciumantagonisten	31,5%
Aldosteron-Rezeptor.Antagonisten	16,9%
Renin-Inhibitoren	0%
Zentrale Antisymphotonika	10,1%
Periphere alpha-1-Blocker	10,1%
Vasodilatoren	3,4%

Forführung Tabelle 3-4 Medikation bei Aufnahme

Medikamentengruppe	Anteil der Patient*innen, die ein Medikament bekommen
Anzahl Antidiabetika: Min.: 0, Max.: 4	
Biguanide	15,7%
Glinide	0%
Sulfonylharnstoffe	2,2%
Gliptine / DPP4-Hemmer	9%
GLP-1-Analoga	3,4%
SGLT-2-Inhibitoren	2,2%
Alpha-Glukosidase-Hemmer	0%
Glitazone	0%
Normalinsulin	1,1%
Kurz- und mittellang wirksame Insuline	6,7%
Verzögerungsinsuline	9%
Kombinationsinsuline	1,1%
Anzahl Lipidsenker: Min.: 0, Max.: 2	
Statine	28,1%
Fibrate	3,4%
Ezetemib	1,1%
Gallensäurebinder	0%
PCSK-9 Inhibitoren	0%

### 3.1.8 Zeitspanne bis Diagnosestellung

Bei 98 Patient\*innen war in der Dokumentation nachvollziehbar, wann ihre für einen Hy-

percortisolismus spezifischen Symptome etwa eingesetzt hatten. Für die Anzahl der Monate, die zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnosestellung vergingen, lag in dieser Kohorte der minimale Wert bei 0 Monaten, bei diesen Patienten wurde mit Einsetzen der Symptome das Krankheitsbild direkt diagnostiziert oder aber der Hypercortisolismus ergab sich zufällig (ohne bestehende Symptome) bei Labortestungen oder bei Auffälligkeiten in einer Bildgebung, die dann laborchemisch nachverfolgt wurden. Die maximale Zeit bis Diagnose in der Betrachtung der Gesamtgruppe lag bei 103 Monaten (8,5 Jahre), der Mittelwert lag bei 13,1 Monaten (Min.: 0 Monate, Median: 5 Monate), also etwas über einem Jahr.

### **3.1.9 Labor bei Aufnahme**

Um die metabolische Situation der Patient\*innen bei Aufnahme einschätzen zu können wurden die Blutfette und der HbA1c evaluiert. In Tabelle 3-5 sind die weiteren Laborparameter der Patient\*innen bei Aufnahme zusammengefasst. Der HbA1c Wert wird in der nachfolgenden Abbildung 5 für Patient\*innen mit (Typ 1, 2, 3) Diabetes mellitus (N: 57, HbA1c für 41 vorhanden; HbA1c in %: Min.: 5,5, Max.: 11,1, MW: 7,9, Stabw.: 1,6) und ohne Diabetes mellitus (N: 72, HbA1c für 32 vorhanden; HbA1c in %: Min.: 4,9, Max.: 7,4, MW: 5,8, Stabw.: 0,5) bei Aufnahme dargestellt. Die endokrinologischen Parameter und Funktionstestungen werden im vergleichenden Teil der Ergebnisdarstellung besprochen, da eine Übersicht über die Gesamtgruppe hier nicht sinnvoll erscheint. 50% der Patient\*innen lagen mit den Messergebnissen der Blutfettmessung von LDL-, HDL-Cholesterin und den TGs im Referenzbereich (MW (Median): LDL:126,7 mg/dl (126), HDL: 56 mg/dl (55), TGs: 197,9 mg/dl (148)). Das GC lag mit einem Median von 206 mg/dl (MW: 211,9) über den angenommenen Grenzwerten. Die TGs waren bei 27,9% der Patient\*innen erhöht und die GC-Werte bei insgesamt 44,18% der Patient\*innen. Abbildung 6 stellt die Verteilung der Blutfette graphisch dar.

Tabelle 3-5: Laborparameter bei Aufnahme

Testparameter	N	Min.	Max.	MW	$\sigma$
HbA1C [%] mit DM	57	5,5	11,1	7,9	1,6
HbA1C [%] ohne DM	72	4,9	7,4	5,8	0,5
LDL [mg/dl]	102	55	265	126,7	44,0
HDL [mg/dl]	102	16	100	56	17,8
GC [mg/dl]	103	105	376	211,9	57,7
TGs [mg/dl]	103	65	867	197,8	144,9

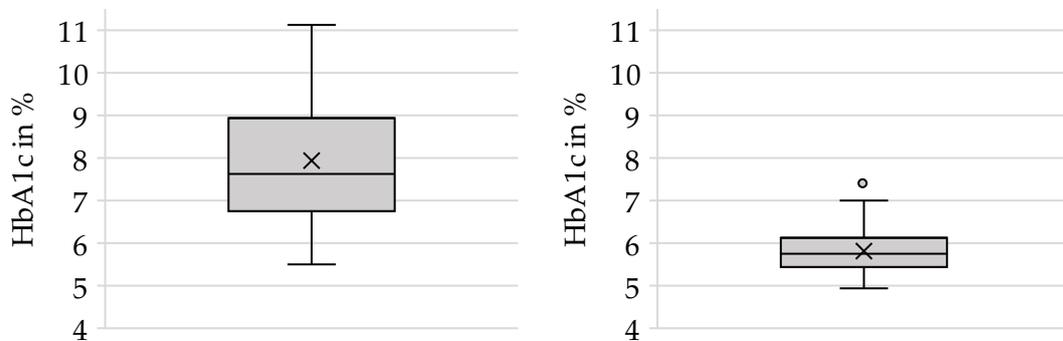


Abbildung 5: HbA1c der Patient\*innen mit Diabetes mellitus links und ohne Diabetes mellitus rechts

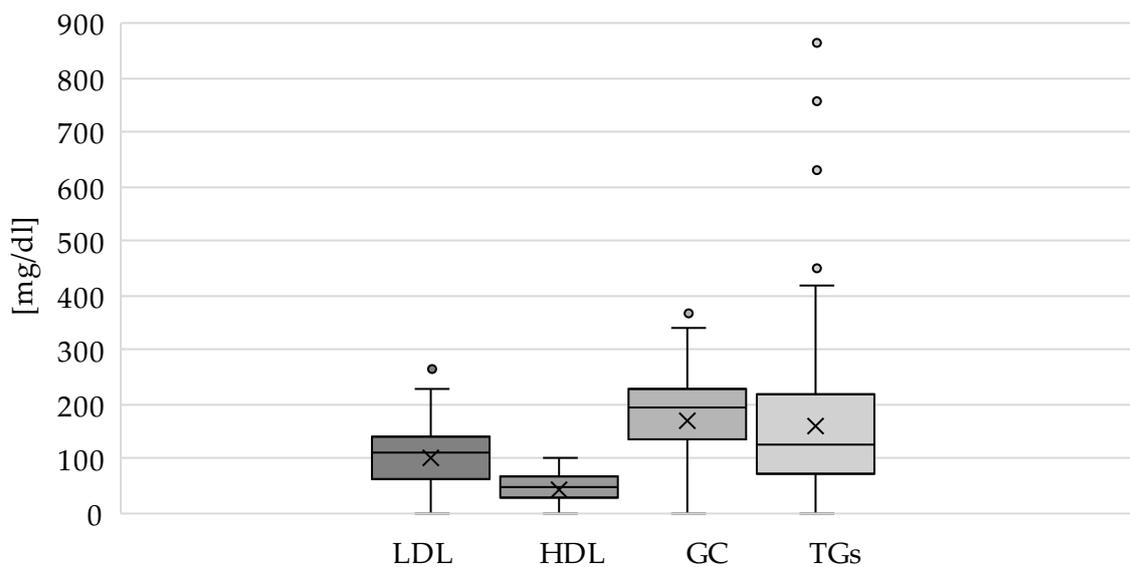


Abbildung 6: Verteilung der Blutfette

### 3.1.10 Testung auf makronoduläre adrenale Hyperplasie

Auf dieses sehr spezielle Subgruppe des adrenalen Cushing-Syndroms soll hier nur sehr kurz beschreibend eingegangen werden. Diese Fälle werden im Weiteren unter der Gruppe der adrenalen Cushing-Syndrome aufgeführt. Insgesamt wurden 6 (4,7%) Patient\*innen mit vorher bekannter oder neu diagnostizierter makronoduläre adrenale Hyperplasie identifiziert, während zunächst bei 11 Patient\*innen der Verdacht auf eine makronoduläre adrenale Hyperplasie vorlag. In 6 dieser Fällen wurden zumindest das Vorkommen aberranter Rezeptoren ausgeschlossen. Von den 6 Patient\*innen mit makronodulärer adrener Hyperplasie konnte in 4 Fällen die Testung der Dokumentation entnommen werden. In zwei dieser Fälle erfolgte der Cortisolanstieg nach MCP-Gabe, in einem Fall zeigten sich auffällige Dopaminrezeptoren, in einem weiteren aberrante Serotonin 5HT4 Rezeptoren. In zwei weiteren Fällen war die Testung der Dokumentation nicht zu entnehmen, aber für einen konnte ein bereits publizierter Fallbericht (über einen Cortisolanstieg in diesem Fall als Reaktion auf LH und hCG) herangezogen werden und in einem Fall ergab sich aus den ärztlichen Briefen lediglich der Hinweis darauf, dass aberrante Rezeptoren vorlagen.

### 3.1.11 Therapie

Die Therapie der Patient\*innen mit Hypercortisolismus hängt von der Ätiologie ab. Um dennoch zumindest einen Überblick über die stattgefundene Therapie der hier betrachteten Fälle zu geben, fasst Tabelle 3-6 die wichtigsten Therapieoptionen und die Häufigkeit in der Gesamtgruppe zusammen.

Tabelle 3-6: Therapie

Therapieform	Anzahl der Fälle, die diese Therapie erhalten haben
unilaterale Adrenalectomie	
• rechts	• 13
• links	• 16

Forführung Tabelle 3-6: Therapie

Therapieform	Anzahl der Fälle, die diese Therapie erhalten haben
bilaterale Adrenalektomie	9
Adrenalektomie unspezifiziert	2
transspheoidale Resektion	47
Cyber Knife Bestrahlung	1
Kontrolle im Verlauf	12
Andere (z.B Neck dissection, Thyreoidektomie, Nephrektomie)	6
Medikamentöse Therapie (einzeln oder in Kombination mit einer Operation)	29

### 3.1.12 Nachsorge

An der Charité werden die Patient\*innen nach einer Behandlung ihres Hypercortisolismus im ersten Jahr alle drei Monate nachkontrolliert und danach alle 6 Monate. In der Dokumentation dieser Konsultationen war die Frage interessant, ob Patient\*innen bei der ersten Kontrolle von ihrem Hypercortisolimus als geheilt betrachtet werden konnten und ob, und wenn ja, wie viel Hydrokortison die Patient\*innen zu den jeweiligen Zeitpunkten noch einnahmen. Die Anzahl der Patient\*innen, die stationär nachverfolgt wurden, nahm über die Zeit ab. Zur ersten Kontrolle, drei Monate nach Therapie konnten die Daten für 57 Patient\*innen erhoben werden. Von diesen nahmen noch 56 Hydrokortison ein. In der nachfolgenden Tabelle 3-7 sind die Hydrokortison-Dosierungen und die Anzahl der Patient\*innen dargestellt, über die es zum jeweiligen Zeitpunkt noch Informationen gab.

Tabelle 3-7: Nachsorge im Überblick

Zeitpunkt	N	Dosierung Hydrokortison [mg/d] (Median)	Zeitpunkt	N	Dosierung Hydrokortison [mg/d] (Median)
J1-M3	57	Min.: 0, Max.:130 (25,0)	J4-M6	7	Min.: 0, Max.:60 (0)

Fortführung Tabelle 3-7: Nachsorge im Überblick

Zeitpunkt	N	Dosierung Hydrokortison [mg/d] (Median)	Zeitpunkt	N	Dosierung Hydrokortison [mg/d] (Median)
J1-M6	31	Min.: 0, Max.:120 (20,0)	J4-M12	6	Min.: 0, Max.:50 (0)
J1-M9	25	Min.: 0, Max.:120 (25,0)	J5-M6	7	Min.: ,0 Max.:60 (0)
J1-M12	24	Min.: 0, Max.:100 (25,0)	J5-M12	1	Min.: 70, Max.:70 (-)
J2-M6	24	Min.: 0, Max.:100 (0)	J6-M6	1	Min.: 65, Max.:65 (-)
J2-M12	17	Min.: 0, Max.:80 (0)	J6-M12	1	Min.: 60, Max.:60 (-)
J3-M6	12	Min.: 0, Max.:80 (6,25)	J7-M6	4	Min.: 0, Max.:30 (10,0)
J3-M12	11	Min.: 0, Max.:40 (6,25)	J7-M12	1	Min.: 40, Max.:40 (-)

## 3.2 Untergruppenanalyse

### 3.2.1 Überblick

Für die Vergleiche der Untergruppen wurden 3 Patient\*innen aus der Stichprobe herausgenommen, da diese keiner der drei Untergruppen (Morbus Cushing, adrenales Cushing-Syndrom und paraneoplastisches Cushing-Syndrom) zugeordnet werden konnten. Für die Untergruppenanalyse umfasst das Patient\*innen-Kollektiv somit 126 Fälle (59 hypophysäre, 59 adrenale und 8 paraneoplastische Fälle). Nicht immer waren Ergebnisse für alle 126 Patient\*innen zu ermitteln. Wenn  $N \neq 126$ , wird dies in den jeweiligen Darstellungen mit angegeben.

### 3.2.2 Confounder-Analyse

In der Confounder-Analyse ergaben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse für den Vergleich der Parameter Alter und Geschlecht. Die Altersverteilung der Untergruppen wurde mittels einfaktorieller Varianzanalyse überprüft, hier ergab sich ein p- Wert von

0,065 (MW des Alters in Jahren: adrenal: 53,78, hypophysär: 46,97, paraneoplastisch: 53,63). Dennoch kann grundsätzlich dargestellt werden, dass Patient\*innen mit hypophysärem Cushing im Mittel jünger sind, als in den anderen beiden Gruppen. Auch bei der Geschlechterverteilung, die mittels Chi Quadrat Test analysiert wurde, zeigte sich mit einem p-Wert von 0,131 kein signifikantes Ergebnis. Tabelle 3-8 zeigt die Geschlechtsverteilung der Untergruppen genauer.

Tabelle 3-8: Geschlechterverteilung nach Untergruppen

	weiblich	männlich	p-Wert
adrenal	50	9	0,131
hypophysär	42	17	
paraneoplastisch	5	3	

### 3.2.3 Grunddaten

In der vergleichenden Analyse der Basisdaten der Patient\*innen werden die Parameter Alter, Geschlecht, BMI, Laborwerte bei Aufnahme, der Weg der Patient\*innen in die Klinik und, ob ein Verdacht auf Hypercortisolismus bei Aufnahme bereits vorlag, untersucht. Alter und Geschlecht wurden bereits zuvor in der Confounder-Analyse behandelt. Signifikante Unterschiede zeigten sich für das Gewicht der Patient\*innen (MW in kg: adrenal: 97,6, hypophysär: 94,2, paraneoplastisch: 100,5,  $p = 0,022$ ), den BMI (MW in  $\text{kg}/\text{m}^2$ : adrenal: 34, hypophysär: 33,4, paraneoplastisch: 39,3,  $p = 0,029$ ) und den HbA1c in % (MW in % adrenal: 7,4, hypophysär: 6,7, paraneoplastisch: 8,2,  $p = 0,04$ ). Insgesamt fällt auf, dass die Patient\*innen mit paraneoplastischem Cushing-Syndrom im Mittel jeweils das höchste Gewicht, den höchsten BMI und den höchsten HbA1c haben, während die Patient\*innen mit hypophysären Ursachen sich in diesen 3 Kategorien jeweils mit den niedrigsten Werten im Mittel präsentieren. In Tabelle 3-9 sind die Ergebnisse der Grunddatenevaluation dargestellt. Des Weiteren ergaben sich signifikante Unterschiede für den Weg der Patient\*innen

in die Klinik (N = 124, p-Wert = 0,000 ) und für das Vorliegen eines Verdachts auf Hypercortisolismus bei Aufnahme mit p = 0,007 (N = 121). Von den Patient\*innen mit adrenalem Cushing-Syndrom wurden insgesamt 25,9% zur Abklärung einer adrenalen Raumforderung vorgestellt, in den hypophysären Fällen war der häufigste Vorstellungsgrund mit 43,1% die Vorstellung über das medizinale System, also zur Abklärung auffälliger Laborwerte oder bei klinisch bestehendem Verdacht. Die Patient\*innen mit paraneoplastischem Cushing-Syndrom wurden in 37,5% der Fälle über das medizinale System vorgestellt oder in 37,5% als Einweisung auf Grund von Begleit- oder Folgeerkrankungen des Hypercortisolismus ohne das ein Hypercortisolismus bekannt war. Die Tabelle 3-10 gibt eine detaillierte Übersicht über die häufigsten Vorstellungsgründe. 31 Patient\*innen mit Morbus Cushing (insgesamt hier 58 evaluiert, davon 13 mit vorbekannter Diagnose und 12 ohne vorbestehenden Verdacht) kamen mit vorbestehenden Verdacht auf einen Hypercortisolismus, 23 der 57 evaluierten Patient\*innen mit adrener Ursache (7 davon mit vorbekannter Diagnose und 27 ohne vorbestehenden Verdacht) und 2 der 8 Personen mit paraneoplastischem Cushing-Syndrom. Von diesen gab es keinen Fall mit vorbekannter Diagnose. Insgesamt 6 Patient\*innen (4x hypophysäres M. Cushing, 2x adrenales Cushing-Syndrom) fielen bei der Abklärung einer Adipositas bzw. vor bariatrischer Operation mit einem endogenen Hypercortisolismus auf.

Tabelle 3-9: Grunddaten

Parameter und Untergruppe		N	MW	Min.	Max.	$\tilde{x}$	p – Wert
Gewicht [kg]	adrenal	22	97,6	60,0	215,0	82,0	0,022
	hypophysär	28	94,1	58,0	150,0	90,0	
	paraneoplastisch	2	100,5	66,0	135,0	100,5	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	adrenal	22	34,0	19,4	66,4	30,3	0,029
	hypophysär	28	33,4	21,2	54,9	30,5	
	paraneoplastisch	2	39,3	25,8	52,7	39,3	
HDL [mg/dl]	adrenal	22	56,7	27,0	95,0	52,0	0,475
	hypophysär	28	56,2	23,0	91,0	57,0	
	paraneoplastisch	2	31,0	16,0	46,0	31,0	

Fortführung Tabelle 3-9: Grunddaten

Parameter und Untergruppe		N	MW	Min.	Max.	$\bar{x}$	p – Wert
LDL [mg/dl]	adrenal	22	116,6	55,0	210,0	112,5	0,140
	hypophysär	28	122,1	62,0	211,0	125,0	
	paraneoplastisch	2	88,5	74,0	103,0	88,5	
GC [mg/dl]	adrenal	22	215,4	105,0	376,0	202,0	0,143
	hypophysär	28	203,6	133,0	281,0	207,5	
	paraneoplastisch	2	166,0	152,0	180,0	166,0	
TGs [mg/dl]	adrenal	22	257,1	72,0	867,0	148,5	0,146
	hypophysär	28	191,75	65,0	449,0	146,0	
	paraneoplastisch	2	155,5	93,0	218,0	155,0	
HbA1c [%]	adrenal	22	7,4	4,9	11,1	7,0	0,04
	hypophysär	28	6,7	5,0	10,9	6,3	
	paraneoplastisch	2	8,2	7,8	8,6	8,2	

Tabelle 3-10: „Wege in die Klinik“

Untergruppe	Häufigste Gründe für Vorstellung	N Vorstellungsgrund / N gesamt
Adrenales	Adrenale Raumforderung	15 / 58 (25,86%)
Cushing-Syndrom	Über das medizinale System	11 / 58
	Einweisung auf Grund von Begleit- oder Folgeerkrankungen des Hypercortisolismus ohne das ein Hypercortisolismus bekannt war	10 / 58
Hypophysärer	Über das medizinale System	25 / 58 (43,1%)
M. Cushing	Rezidiv Verdacht	9 / 58

Fortführung Tabelle 3-10: „Wege in die Klinik“

Untergruppe	Häufigste Gründe für Vorstellung	N Vorstellungsgrund / N gesamt
	Einweisung auf Grund von Begleit- oder Folgeerkrankungen des Hypercortisolismus, ohne das ein Hypercortisolismus bekannt war	7 / 58
Paraneoplastisches Cushing-Syndrom	Über das medizinale System	3 / 8 (37,5%)
	Einweisung auf Grund von Begleit- oder Folgeerkrankungen des Hypercortisolismus, ohne das ein Hypercortisolismus bekannt war	3 / 8
	Nicht einstellbare Hypertonie / Rezidiv-Verdacht	Jeweils 1 / 8

### 3.2.4 Symptome / Begleiterkrankungen

Die möglichen Symptome der Patient\*innen, die hier untersucht wurden, bei Aufnahme in Zusammenhang mit einem Hypercortisolismus sind weiter oben aufgeführt. Im Vergleich der Untergruppen ergab sich ein  $p$  von  $\leq 0,05$  in der Symptomausprägung für 2 Symptome. Unterschiedlich waren das Bestehen eines nuchalen Fettpolsters ( $p = 0,02$ ) und einer Hypokaliämie ( $p = 0,000$ ) bei Aufnahme. Das nuchale Fettpolster kam in der Untergruppe der hypophysären Fälle mit 59,3% deutlich häufiger als in den anderen beiden Gruppen (adrenal: 42,4%, paraneoplastisch: 12,5%) vor. Die genaue Verteilung ist in Tabelle 3-10 abgebildet. Bei der Hypokaliämie fällt auf, dass ein Großteil der Patient\*innen mit paraneoplastischem Cushing-Syndrom diese laborchemische Abweichung aufweist (62,5%,  $N = 8$ ), aber kein\*e Patient\*in in der Gruppe mit hypophysärem Hypercortisolismus. Aus der Gruppe der Patient\*innen mit adrenalem Cushing-Syndrom zeigen lediglich 5,08 % ( $N = 59$ ) eine Hypokaliämie im Labor. Die Hypokaliämie als Symptom, beziehungsweise begleitende

Elektrolytverschiebung bei Hypercortisolismus kommt als ganz deutlich vor allem bei paraneoplastischen Cushing-Fällen vor. Alle anderen Symptome ergaben keine signifikant verschiedenen Ergebnisse in der Untersuchung.

Tabelle 3-11: Symptome

Symptom	adrenal	hypophysär	paraneoplastisch	p – Wert
nuchales Fettpolster	42,4% (25/59)	59,3% (35/59)	12,5% (1/8)	0,02
Hypokaliämie	5,1% (3/59)	(0% 0/59)	62,5% (5/8)	0,000

### 3.2.5 Zeitspanne bis Diagnosestellung

Da Patient\*innen mit Cushing-Syndrom, wie in der Einleitung erläutert, häufig erst spät diagnostiziert werden, wurde für diese Arbeit auch die Zeitspanne vom Einsetzen der Symptome, soweit dies zu eruieren war, bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ermittelt und für die Untergruppen verglichen. Hier zeigten sich signifikant unterschiedliche Zeitspannen mit einem p = Wert von 0,002. Die Zeitspanne nach Untergruppen wird in Tabelle 3-12 dargestellt. Deutlich zu erkennen ist, dass die paraneoplastischen Fälle früher diagnostiziert werden als die anderen beiden Fallgruppen. Insgesamt gibt es in der hypophysären Gruppe die längsten Zeiten bis zur Diagnosestellung.

Tabelle 3-12: Zeitspanne bis Diagnose in Monaten

Untergruppe	N	Min.	Max.	MW	$\sigma$	$\tilde{x}$	p - Wert
adrenal	43	0	60	9,6	14,5	4	0,002
hypophysär	45	0	103	19,2	24,8	6	
paraneoplastisch	8	0	6	1,0	2,1	0	

### 3.2.6 Vorerkrankungen

Die eingangs dargestellten Vorerkrankungen wurden unter den Untergruppen verglichen, um auch hier festzustellen, ob sich signifikante Unterschiede zeigen. Da diese in der obigen

Übersicht sehr ausführlich dargestellt sind, sollen hier nur signifikanten Ergebnisse dargestellt werden. Es zeigten sich signifikante Ergebnisse für das Vorliegen einer peripher arteriellen Verschlusskrankheit ( $p = 0,001$ ,  $N = 126$ ) und für die jeweils vorliegende Form des Diabetes mellitus ( $p = 0,035$ ,  $N = 126$ ). Wobei hier erneut beachtet werden sollte, dass möglicherweise einige der als Typ 2 klassifizierten Diabetes mellitus-Patient\*innen gegebenenfalls doch einen Typ 3-Diabetes mellitus hatten. Tabelle 3-13 und Tabelle 3-14 stellen die genauen Ergebnisse dar.

Tabelle 3-13: Vorerkrankungen – p-AVK

	p-AVK liegt vor	Keine p-AVK	p – Wert
adrenal	-	59 (100%)	0,001
hypophysär	-	59 (100%)	
paraneoplastisch	1 (12,5%)	7 (87,5%)	

Tabelle 3-14: Vorerkrankungen – Diabetes mellitus

	Typ 1	Typ 2	Typ 3	DM insgesamt	p – Wert
adrenal	1	18	6	42,4%	0,035
hypophysär	0	17	6	39%	
paraneoplastisch	0	7	1	100%	

### 3.2.7 Medikamente

Die Medikamente der Patient\*innen bei Aufnahme waren für 87 Fälle zu erheben. Eine Liste aller erhobener Medikamentengruppen findet sich in Tabelle 3-15. Es zeigte sich für die jeweils vorliegende Anzahl der eingenommenen Medikamente kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p = 0,587$ ). Unter den Medikamentengruppen ergaben lediglich die Testung für Vasodilatoren ( $p = 0,024$ ) (jeweils eine Person in der adrenalen und paraneoplastischen Gruppe nahmen Vasodilatoren ein, in der Gruppe mit Morbus Cushing niemand) und Kombinationsinsuline ( $p = 0,000$ ) (wurden in einem Fall der 126

Patient\*innen evaluiert, aus der Gruppe der paraneoplastischen Cushing-Syndrome) signifikante Unterschiede.

*Tabelle 3-15: Erhobene Medikamentengruppen*

Medikamente gesamt
Anzahl Antihypertensiva
Thiazide
andere Diuretika
ACE-Hemmer
AT-1-Blocker
Beta-Blocker
Claciumantagonisten
Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten
Renin-Inhibitoren
zentrale Antisymphotonika
periphere alpha-1 Blocker
Vasodilatoren
Anzahl Antidiabetika
Biguanide
Glinide
Sulfonylharnstoff
Gliptine / DD4-Hemmer
GLP-1-Analoga
SGLT-2-Inhibitoren
alpha Glukosidasehemmer
Glitazone
Normalinsulin
Kurz / mittellang wirksame Insuline
Verzögerungsinsuline

Fortführung Tabelle 3-15: Erhobenen Medikamentengruppen

Medikamente gesamt
Anzahl Antidiabetika
Kombinations-Insuline
Anzahl Lipidsenker
Statine
Fibrate
Ezetemib
Gallensäurebinder
PSCK-9 Inhibitoren
Schilddrüsenhormon-Medikamente
medikamentöse Osteoporose / Osteopenie Therapie

### 3.2.8 Labor

#### 3.2.8.1 Speichelcortisol

Insgesamt konnten 36 Speichelprofile und mitternächtliche Speichelwerte evaluiert werden. 14 der 36 dokumentierten Profile wurden als pathologisch gewertet (38,9% von 36=100%), ebenso 29 der 36 ermittelten mitternächtlichen Cortisolwerte im Speichel (80,6% von 36). Eine Übersicht (aller überprüften Speichelprofile) über Minimal- und Maximale Werte im Speichel, sowie Mittelwert und Standardabweichung bietet Tabelle 3-16. Die gleiche Übersicht stellt Tabelle 3-17 für die jeweiligen Unterformen dar.

Tabelle 3-16: Speichelprofile Gesamtgruppe

Abnahmezeitpunkt	N	Min. [ $\mu\text{g}/\text{dl}$ ]	Max. [ $\mu\text{g}/\text{dl}$ ]	MW [ $\mu\text{g}/\text{dl}$ ]	$\sigma$	$\tilde{x}$
07:00	32	0,25	3,0	0,93	0,79	0,71
12:00	33	0,15	3,0	0,8	0,69	0,62
18:00	33	0,1	3,0	0,82	0,73	0,59
00:00	37	0,054	3,41	1,0	1,03	0,49

Tabelle 3-17: Speichelwerte im Profil über 24h

adrenal	Min. [ $\mu\text{g}/\text{dl}$ ]	Max. [ $\mu\text{g}/\text{dl}$ ]	MW [ $\mu\text{g}/\text{dl}$ ]	$\sigma$	$\tilde{x}$	N
07:00	0,25	2,19	0,65	0,58	0,50	10
12:00	0,15	1,59	0,57	0,44	0,46	12
18:00	0,1	1,20	0,44	0,32	0,3	11
00:00	0,05	3,41	1,08	1,27	0,4	15
hypophysär	Min. [ $\mu\text{g}/\text{dl}$ ]	Max. [ $\mu\text{g}/\text{dl}$ ]	MW [ $\mu\text{g}/\text{dl}$ ]	$\sigma$	$\tilde{x}$	N
07:00	0,31	3,0	0,96	0,76	0,73	21
12:00	0,17	2,34	0,82	0,63	0,65	20
18:00	0,12	2,41	0,92	0,68	0,67	21
00:00	0,14	2,12	0,74	0,56	0,5	20
paraneoplastisch	Min. [ $\mu\text{g}/\text{dl}$ ]	Max. [ $\mu\text{g}/\text{dl}$ ]	MW [ $\mu\text{g}/\text{dl}$ ]	$\sigma$	$\tilde{x}$	N
07:00	3	3	3	-	-	1
12:00	3	3	3	-	-	1
18:00	3	3	3	-	-	1
00:00	3	3	3	0	3	2

Bei der Betrachtung der Tagesprofile des Cortisols im Speichel zeigt sich für alle Gruppen eine aufgehobene circadiane Rhythmik der Cortisolkonzentration im Speichel. Bei paraneoplastischem Cushing-Syndrom ist die Konzentration des Cortisols im Speichel deutlich höher als in den übrigen beiden Gruppen. Die Anzahl der als pathologisch gewerteten Speichelprofile unterscheidet sich mit einem p-Wert von 0,154 nicht signifikant zwischen den Gruppen (adrenal: 12 Profile, 2 pathologisch; hypophysär: 22 Profile, 11 pathologisch; paraneoplastisch: 1 Profil, 1 pathologisch). Auch im Vergleich der als pathologisch bewerteten mitternächtlichen Speichelcortisol-Werte zeigte sich mit einem p-Wert von 0,136 kein signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen. Im statistischen Vergleich mittels Kruskal-Wallis Test ergaben sich für die Speichelcortisol-Werte um 7:00 ( $p=0,072$ ), 12:00 ( $p=0,125$ ) und 00:00 Uhr ( $p=0,101$ ) keine signifikanten Unterschiede. Bei einem p-Wert von

0,03 für den Vergleich der Speichelwerte um 18:00 Uhr der drei Gruppen, zeigt sich hier ein statistisch signifikantes Ergebnis. Abbildung 7 und 8 zeigen die Speichelprofile der drei Untergruppen mit Medianwerten, sowie zur besseren Übersicht noch einmal nur die Werte der hypophysären und adrenalen Gruppe. Abbildung 9 stellt die Verteilung der mitternächtlichen Werte nach Untergruppen dar.

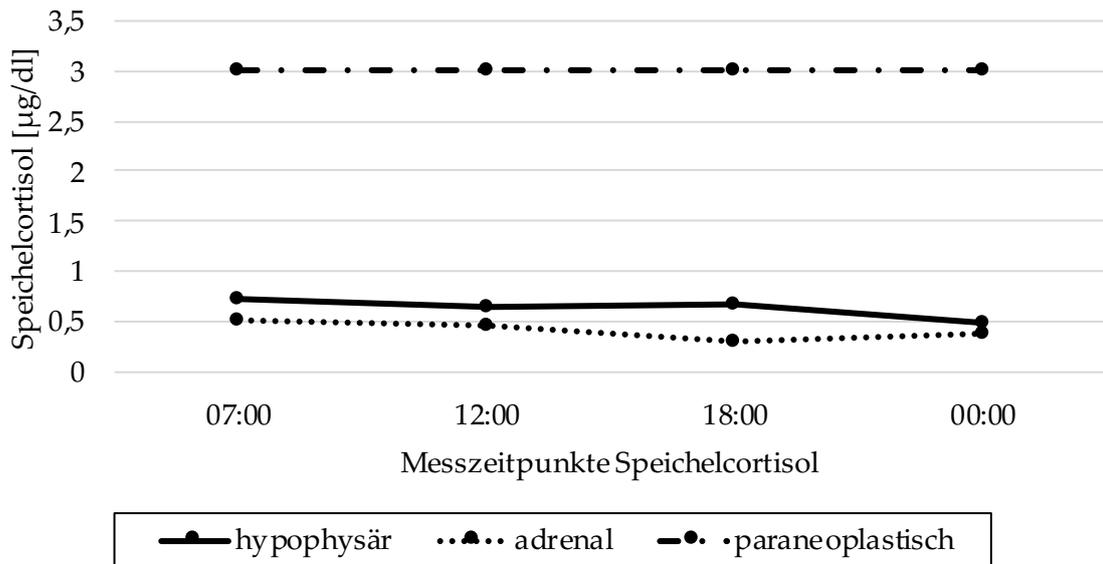


Abbildung 7: Speichelprofile nach Untergruppen

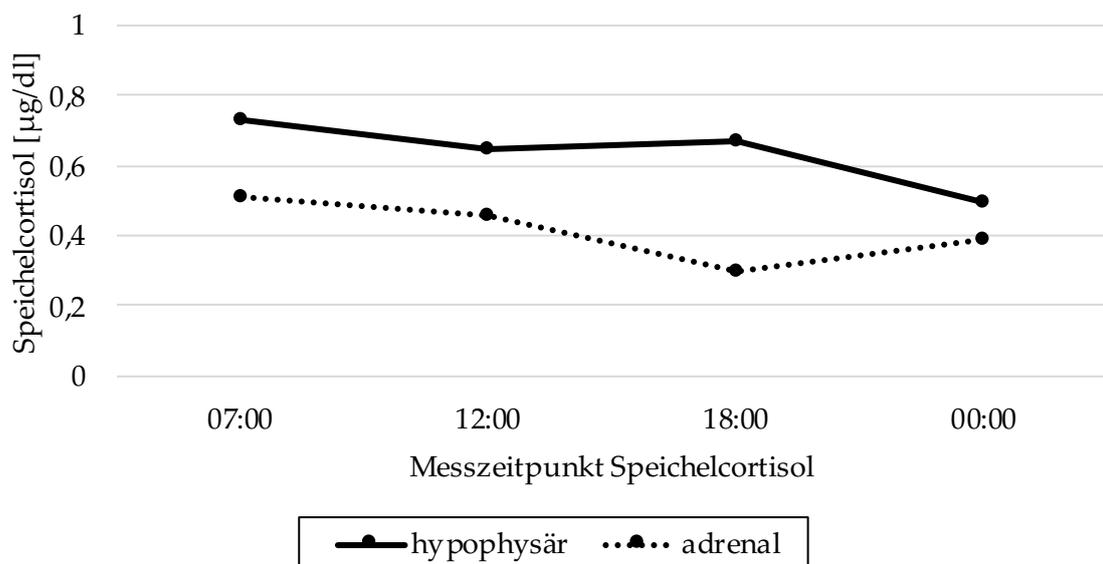


Abbildung 8: Speichelprofil für die hypophysäre und adrenale Untergruppe

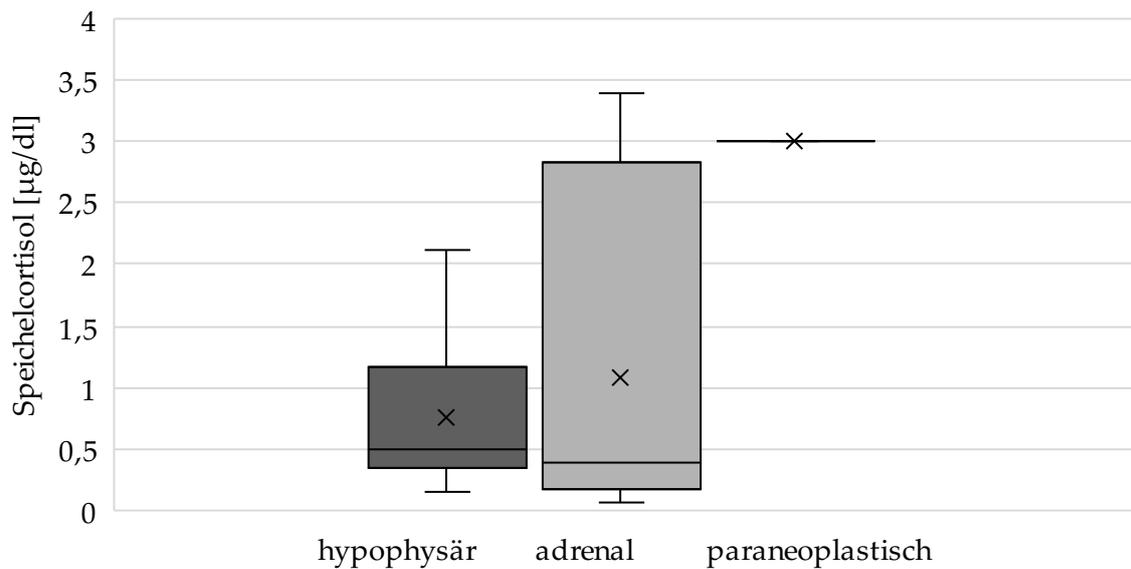


Abbildung 9: mitternächtliche Speichelcortisol-Werte

### 3.2.8.2 Cortisol im 24-Stunden-Sammelurin

In insgesamt 94 Fällen (39 davon adrenal, 49 hypophysär, 6 paraneoplastisch) konnte die Quantifizierung der renalen Cortisolausscheidung im 24-h-Sammelurin bewertet werden. Dabei ergaben sich für die Patient\*innen mit hypophysärem Ursprung des Hypercortisolismus 41 von 49 (83,7%) als pathologisch bewertete Werte, bei denjenigen mit adrenalem Cushing-Syndrom 26 von 39 (66,7%) pathologische Werte und bei den Patient\*innen mit paraneoplastischer Ursache für den Hypercortisolismus waren 6 von 6 (100%) der bewerteten Urincortisolwerte pathologisch. Bei  $p = 0,065$  ist die Anzahl der jeweils als pathologisch bewerteten Messergebnisse statistisch nicht signifikant verschieden. Die Konzentration des freien Cortisols im Sammelurin pro 24 h hingegen, stelle sich als zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich dar und vor allem in der paraneoplastischen Gruppe im Vergleich deutlich höher. Hier ergab sich für den Wert pro 24 h ein  $p$  von 0,001. Tabelle 3-18 und Abbildung 10 geben einen Überblick über die genauen Werte für die bestimmten Cortisol-Konzentrationen im Sammelurin der Patient\*innen in  $\mu\text{g}$  pro 24 h.

Tabelle 3-18: Cortisol im Sammelurin über 24h

Cortisol im Sammelurin [ $\mu\text{g}/24\text{h}$ ]						
	Min.	Max.	MW	$\sigma$	$\tilde{x}$	p-Wert
Adrenal (N=36)	36,59	3220	429,12	678,29	187	0,001
Hypophysär (N=40)	23,91	5300	545,712	853,16	348,6	
Paraneoplastisch (N = 4)	1314,49	6796,74	3327,80	2589,93	2600	

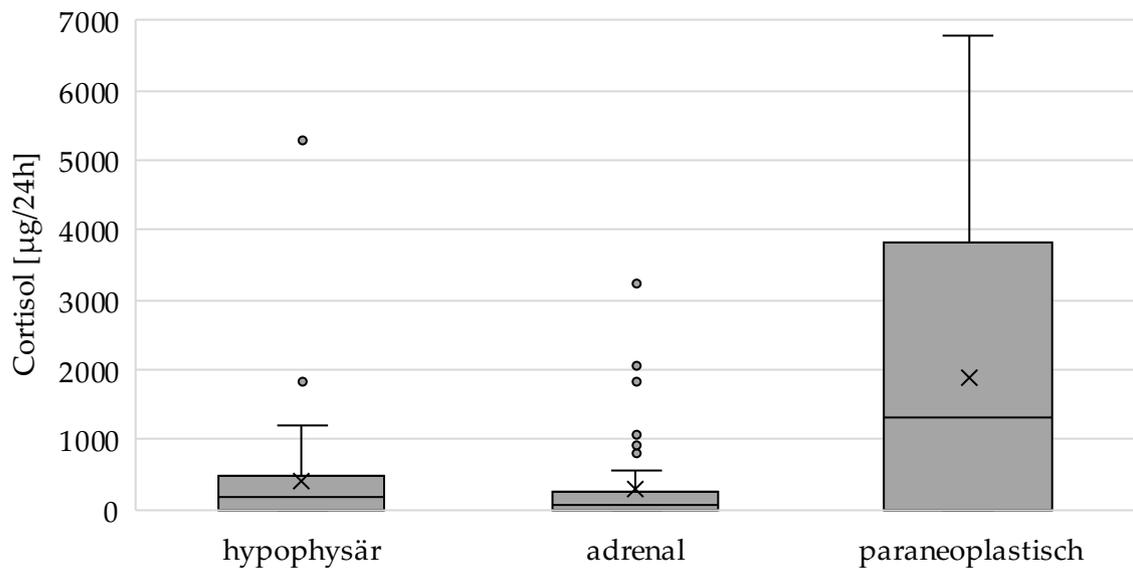


Abbildung 10: Cortisol im Urin in 24 h

### 3.2.8.3 ACTH basal

Das basale ACTH konnte für 119 der 129 Patient\*innen evaluiert werden. In einigen Fällen waren Patient\*innen primär neurochirurgisch behandelt worden und erst postoperativ in endokrinologischer Betreuung, oder die Vordiagnostik war außerhalb erfolgt und das basale ACTH lag nicht dokumentiert vor. In diesen Fällen waren keine initialen ACTH Werte vorhanden. Bereits bei der Betrachtung der Werte der Gesamtgruppe fällt mit einem minimalen ACTH Wert von 5,0 pg/ml im Vergleich zu einem maximalen Wert von 1067,0 pg/ml (MW: 60,17, Stabw.: 118,5) eine große Spannweite auf. In 7 Fällen insgesamt, lag der Wert bei <5 pg/ml. Da diese Werte vom Labor nur so angegeben werden, wurden diese Fälle für die Berechnungen mit 5 pg/ml gerechnet. Es zeigt sich deutlich, dass die hypophysären

und paraneoplastischen Fälle im Vergleich mit der adrenalen Gruppe klar erhöhte ACTH-Werte aufweisen. Insgesamt stellt sich die paraneoplastische Untergruppe mit den höchsten Hormonwerten dar. Mit einem p-Wert von 0,000 sind die basalen ACTH Werte der Untergruppen signifikant unterschiedlich. Tabelle 3-19 und die Abbildungen 11 und 12 zeigen die spezifischen Werte nach Untergruppen.

Tabelle 3-19: ACTH basal

Basales ACTH [pg/ml]						
	Min.	Max.	MW	$\sigma$	$\tilde{x}$	p-Wert
Adrenal (N=56)	5,0 (<5)	32,9	7,93	5,86	5,0	0,000
Hypophysär (N=55)	16,4	416,0	78,6	76,11	54,3	
Paraneoplastisch (N=8)	46,0	1067,0	297,13	322,86	181,5	

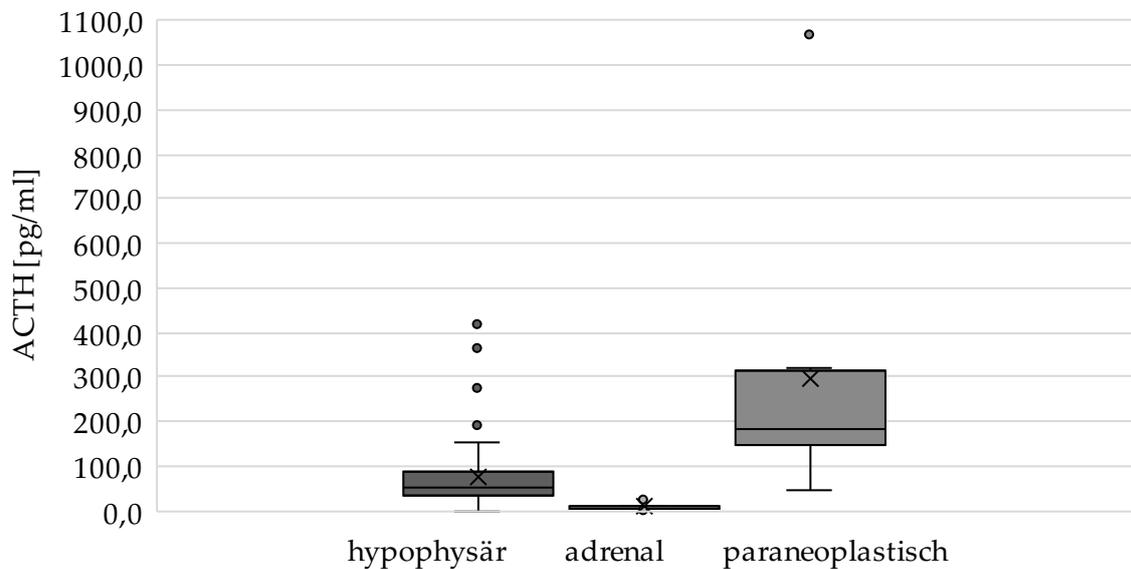


Abbildung 11: basales ACTH

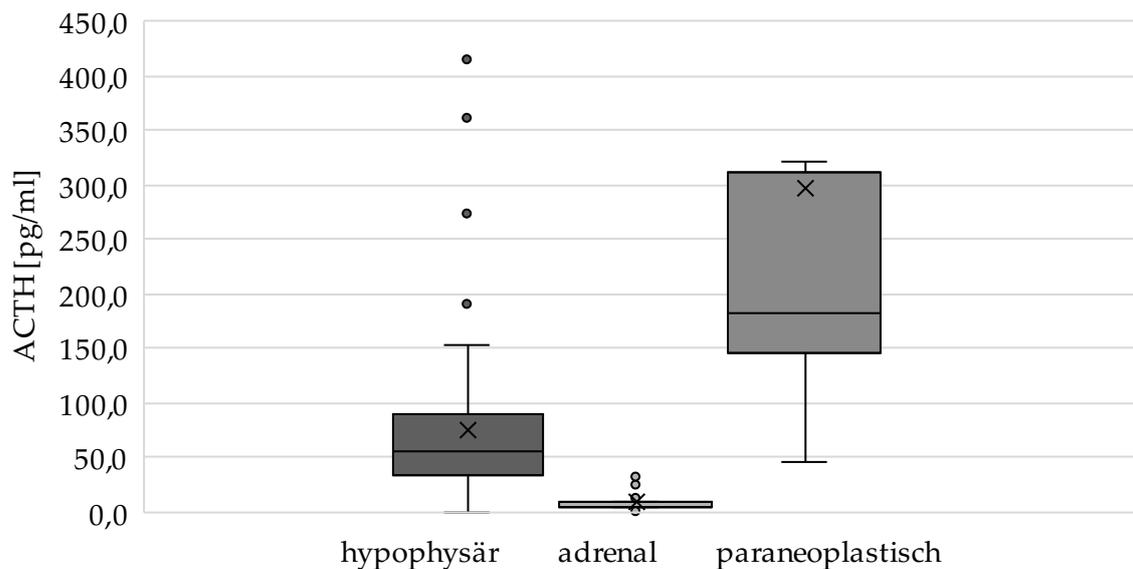


Abbildung 12: basales ACTH ohne Ausreißer

#### 3.2.8.4 Dexamethason-Hemmtest

Für den Dexamethason-Hemmtest wurden die Werte der Cortisol-Messung morgens nach abendlicher Dexamethason-Gabe eruiert. Dieser Test inklusive Ergebnissen war in 90 von 129 Fällen nachzuvollziehen (Cortisol in nmol/l: Min.: 9,0, Max.: 1748,0, MW: 422,7, Stabw.: 349,5). Für 70 dieser 90 Fälle lag auch ein Wert vor Dexamethason-Gabe vor (Cortisol in nmol/l: Min.: 12,8, Max.: 1691,0, MW: 422,5, Stabw.: 310,6). Der Vergleich der Testergebnisse in den drei Gruppen ergab mit  $p=0,441$  für den morgendlichen Wert keinen signifikanten Unterschied. Auch die abendlichen Werte vor Dexamethason-Gabe unterscheiden sich bei einem  $p$  von 0,122 statistisch nicht signifikant. Abbildung 13 zeigt die Cortisolwerte der Patient\*innen bei der morgendlichen Messung (adrenal  $N=46$ , hypophysär  $N=41$ , paraneoplastisch  $N=3$ ). In Tabelle 3-20 sind die Werte nachzuvollziehen.

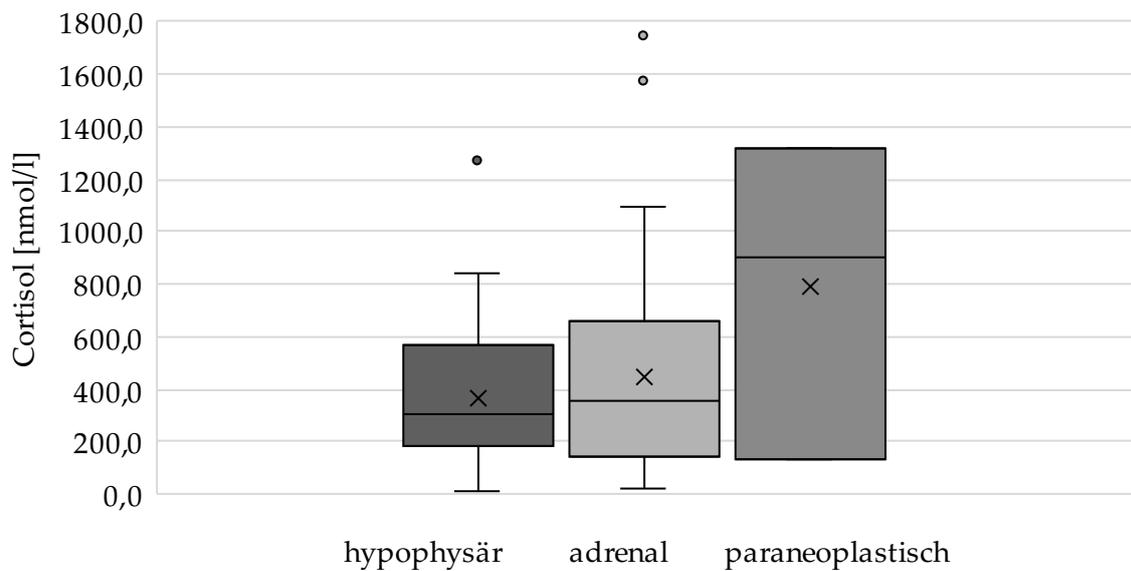


Abbildung 13: Dexamethason-Hemmtest Ergebnisse

Tabelle 3-20: Ergebnisse des Dexamethason-Hemmtests

Cortisol [nmol/l]							
	N	Min.	Max.	MW	$\sigma$	$\bar{x}$	p-Wert
adrenal	46	17,6	1748,0	445,9	388,27	357,1	0,441
hypophysär	41	9,0	1275,0	370,0	265,86	301,4	
paraneoplastisch	3	135,5	1320	787,12	601,12	906	

### 3.2.8.5 Dexamethason-Lang-Test

Der Dexamethason-Lang-Test wird über drei Tage hinweg durchgeführt und dient der Differenzierung zwischen eutopem und ektopem ACTH-abhängigem Cushing-Syndrom, also zwischen einer hypophysären Ursache des Hypercortisolismus und einer paraneoplastischen. In der Analyse der Ergebnisse wurden einmal alle drei Untergruppen mit ihren Ergebnissen untersucht. Die Anzahl der durchgeführten Testungen unterscheidet sich signifikant zwischen den Untergruppen (p-Wert = 0,000). Insgesamt wurde der Dexamethason-Lang-Test in der hier untersuchten Kohorte 44 mal durchgeführt. Davon 37 mal in

der hypophysären Gruppe, 2 mal in der adrenalen und 5 mal in der paraneoplastischen Untergruppe. Da der Test nur zur Differenzierung der ACTH-abhängigen Formen dient, werden im Folgenden nur die hypophysären und paraneoplastischen Fälle dargestellt. Die Bewertung des Tests erfolgte danach, ob es zu einer Suppression des Ausgangswertes von Cortisol und ACTH auf unter 50% gekommen war oder nicht. Keine Absenkung der Werte zeigten sich bei 8 von 23 hypophysären Fällen und bei 4 von 4 paraneoplastischen Fällen (hier nur bewertbare Fälle). Tabelle 3-21 zeigt die Werte für die beiden Untergruppen für jeden Tag der Blutabnahme. Abbildung 14 und 15 zeigen die Cortisol- und ACTH Werte einzeln für die Untergruppen. Es zeigt sich, dass sich die Werte für Cortisol am dritten Tag der Messung, sowie die gemessenen ACTH-Werte an Tag 2 und 3 signifikant unterscheiden.

Tabelle 3-21: Dexamethason Lang Test

	Cortisol			ACTH		
	d1	d2	d3	d1	d2	d3
hypophysär						
MW	520,86	416,25	277,85	34,24	18,93	29,16
Min.	38,2	16,8	11,4	11,6	9,5	9,6
Max.	1987,2	1932	1703	79,1	36,3	98
$\sigma$	461,57	540,28	395,56	23,24	9,49	26,45
$\tilde{x}$	503,2	196,3	151,7	20,7	18,3	20,8
paraneoplastisch						
MW	1177,58	995,83	1038,95	220,57	107,15	255,1
Min.	112,3	41,5	405,5	138,7	79,8	138,2
Max.	1683	1616	1503	333	134,5	372
$\sigma$	718,65	838,76	472,70	100,69	38,68	165,32
$\tilde{x}$	1457,5	1330,0	1123,7	190,0	107,2	255,1
p-Wert der Ergebnisse zu Messzeitpunkt						
	0,149	0,473	<b>0,007</b>	0,13	<b>0,040</b>	<b>0,032</b>

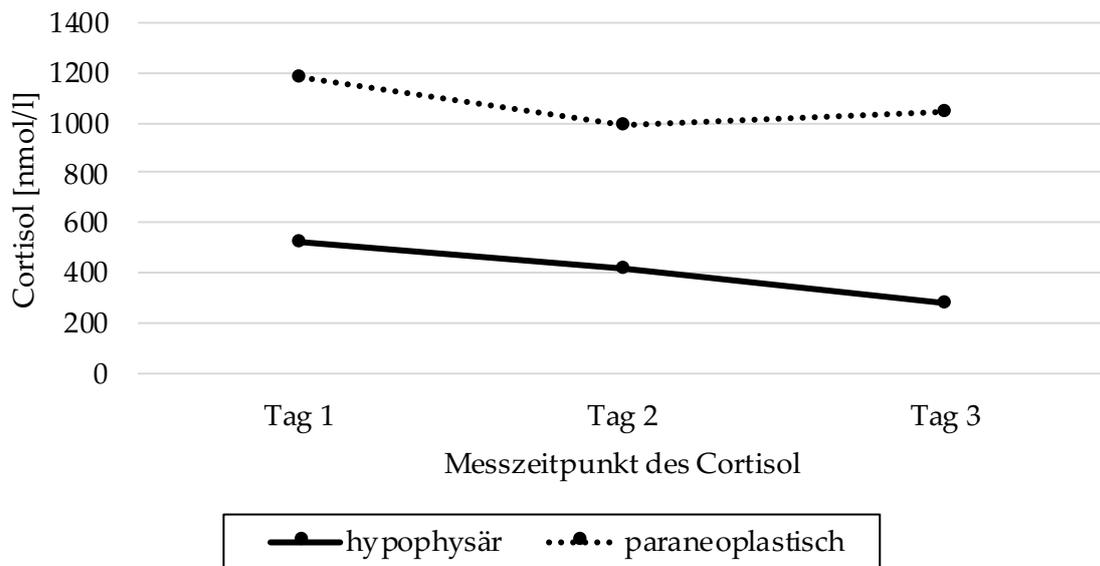


Abbildung 14: Cortisol im Dexamethason-Lang-Test

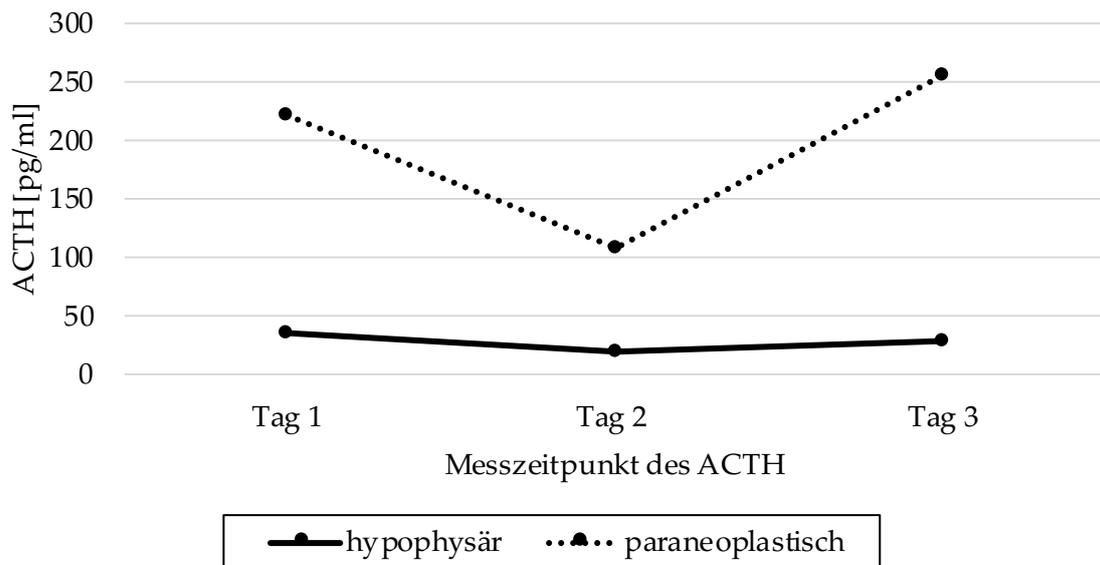


Abbildung 15: ACTH im Dexamethason-Lang-Test

### 3.2.8.6 CRH-Test

Für den CRH-Test gilt wie für den Dexamethason-Lang-Test, dass er bei Patient\*innen mit adrenalem Cushing üblicherweise diagnostisch nicht genutzt wird. Auch dieser Test dient der Differenzierung zwischen eutopem und ektopem Cushing-Syndrom. Da für die Beur-

teilung des Test alle einzelnen Messzeitpunkte verglichen wurden, sind diese der Übersicht halber in mehreren Tabellen dargestellt, in Tabelle 3-22 für die Cortisol-Werte und in Tabelle 3-23 für die ACTH-Werte. Insgesamt zeigen sich signifikante Ergebnisse für alle ACTH-Messungen außer derer am dritten und achten Messzeitpunkt. Die Cortisol-Messungen sind nicht signifikant verschieden. Die Abbildungen 16 und 17 zeigen den Verlauf der Testergebnisse für Cortisol und ACTH (es werden Mittelwerte abgebildet).

Tabelle 3-22: Cortisol-Messung im CRH-Test

Cortisol [nmol/l] am Messzeitpunkt (in Minuten)								
	-15	0	+15	+30	+45	+60	+90	+120
hypophysär								
N	43	43	40	43	43	41	40	4
MW	576,4	751,9	827,9	848,9	812,1	743,7	670,1	912,9
Min.	152,4	205	231	240	242,6	229,1	237	576,6
Max.	1682	1595	1567	1544	1532	1554	1506	1573
$\sigma$	280,9	309,6	321,5	320,9	316,8	332,9	310,6	464,6
$\bar{x}$	554,7	765,7	821,1	872,0	767,3	696,6	589,3	751,2
paraneoplastisch								
N	5	5	5	5	5	5	5	1
MW	1315,5	1326,8	1285,2	1345,7	1285,6	1322,1	1367,2	75,1
Min.	71,3	53,3	64,6	50,7	49,8	53,5	63,8	75,1
Max.	3396	3291	3233	3382	3153	3207	3400	75,1
$\sigma$	1272,4	1232,6	1205,5	1261,9	1160,9	1173,5	1245,6	-
$\bar{x}$	839,4	845,2	823,4	865,2	906,1	930,4	966,0	75,1
p-Wert für Ergebnisse zu Messzeitpunkt								
	1	2	3	4	5	6	7	8
	0,117	0,218	0,563	0,511	0,356	0,206	0,170	0,157

Tabelle 3-23: ACTH-Messung im CRH-Test

ACTH [pg/ml] am Messzeitpunkt ( in Minuten)								
	-15	0	+15	+30	+45	+60	+90	+120
hypophysär								
N	42	20	40	41	41	40	39	8
MW	55,7	105,7	130,1	121,5	135,6	78,5	68,7	104,6
Min.	13	15,7	22,4	28,1	5	15,4	6	15,4
Max.	338	499	674	624	1406	378	316	288
$\sigma$	53,5	111,7	112,4	108,3	227,9	78,0	70,1	109,2
$\bar{x}$	45,1	68,5	101,8	90,8	82,2	54,9	50,0	52,6
paraneoplastisch								
N	5	4	5	5	5	5	5	1
MW	184,9	221,1	178,0	189,5	186,8	192,4	195,9	248
Min.	81,9	153,3	76,1	89	113	126	129	248
Max.	344	263	283	321	318	324	352	248
$\sigma$	117,5	59,3	75,9	86,3	83,4	82,6	94,1	-
$\bar{x}$	156,8	247,0	178,0	167,0	152,9	145,8	151,9	248,0
p-Wert für Ergebnisse zu Messzeitpunkt								
	1	2	3	4	5	6	7	8
	<b>0,003</b>	<b>0,022</b>	0,083	0,41	0,17	<b>0,002</b>	<b>0,002</b>	0,439

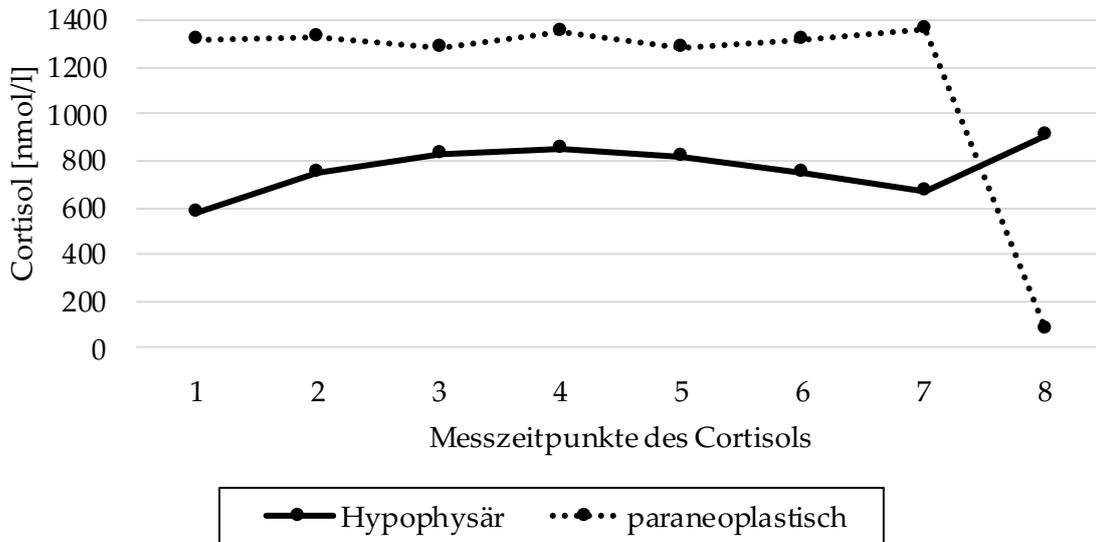


Abbildung 16: Cortisol-Verlauf im CRH-Test, Messzeitpunkte in Minuten (1: -15, 2:0, 3:+15, 4:+30, 5:+45, 6:+60, 7:+90, 8:+120)

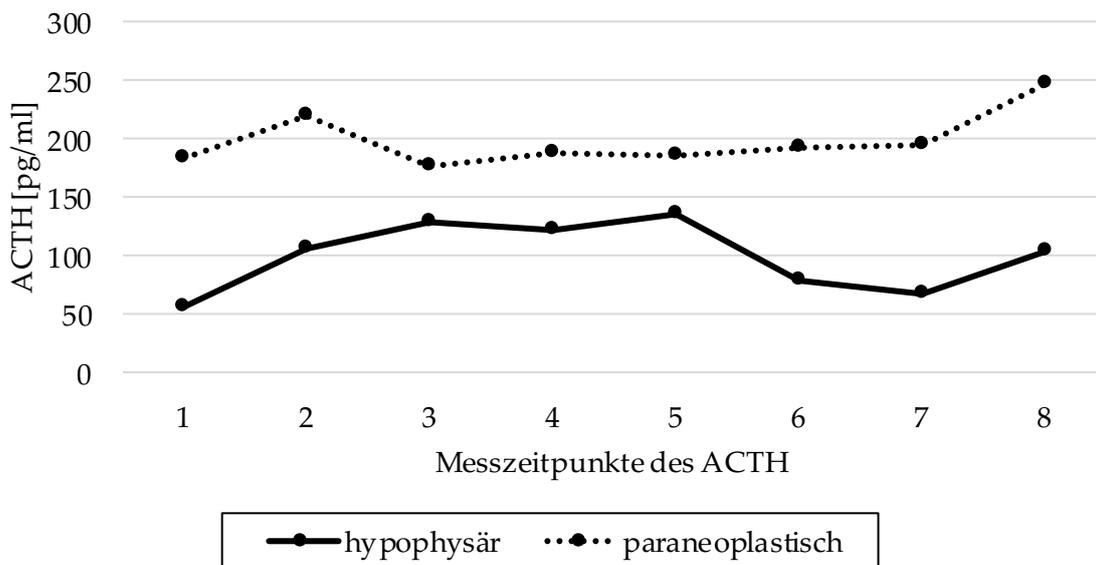


Abbildung 17: ACTH Verlauf im CRH-Test, Messzeitpunkte in Minuten (1: -15, 2:0, 3:+15, 4:+30, 5:+45, 6:+60, 7:+90, 8:+120)

Insgesamt konnte in 40 der CRH-Tests die Reaktion als Anstieg gewertet werden. Davon 39 (von 43 in dieser Gruppe insgesamt durchgeführten Testungen) in der hypophysären Gruppe (90,7%). Ein Test zeigte hier ein diskordantes Ergebnis. In der paraneoplasti-

schen Gruppe wurden 5 CRH-Testungen durchgeführt, in keiner davon konnte ein relevanter Anstieg beobachtet werden.

### 3.2.9 Bildgebung und Befunde

Die bildgebende Diagnostik verlief in 34,1% mittels CT, 52,7% der Patient\*innen erhielten ein MRT und in 6,2% der Fälle wurden beide Untersuchungstechniken angewandt. Die Ergebnisse der Schnittbildgebung (Prozente auf die Untergruppen bezogen berechnet, das jeweilige N ist in Tabelle 3-24 mit angegeben) sowie, im Falle der paraneoplastischen Cushing-Syndrome, die Tumorarten die für den Hypercortisolismus verantwortlich sind, sind in Tabelle 3-24 zu sehen. Histologisch zeigten sich prozentuale Werte an Ki67 im Gewebe von minimal 1% und maximal 60% in den adrenalen Fällen (N = 14) (MW: 13,07%), minimal 0% und maximal 66% (MW:11,04%) für die Fälle des hypophysären Morbus Cushing (N = 24) und minimal 20% und maximal 90% (MW: 52,5%) bei den verschiedenen paraneoplastischen Tumoren (N = 4).

Tabelle 3-24: Bildgebung und Ergebnisse

RF der Nebenniere			RF der Hypophyse			Tumorart bei paraneoplastischem CS	
N = 72			N = 56			N = 8	
Art der RF	Anzahl	%	Art der RF	Anzahl	%	Art der RF	Anzahl
Bilaterale Hyperplasie	19	26,4	Makroadenom	18	32,1	gemischt follikuläre / noduläre Schilddrüsenhyperplasie	1
<b>Adenom</b>			Mikroadenom	35	62,5	NET des Pankreas	1
einseitig	32	44,4					
beidseitig	3	4,2					
Karzinom	10	13,9	Karzinom	1	1,8	medulläres Schilddrüsen CA	2

Fortführung Tabelle 3-24: Bildgebung und Ergebnisse

RF der Nebenniere			RF der Hypophyse			Tumorart bei paraneoplastischem CS	
Metastase**	2	2,8	andere	2	3,6	NET der Lunge (1xSCLC)	2
andere*	6	8,3				NET CUP	1
*Zysten oder myelolipomatöse Veränderungen **NET der Lunge, Schilddrüsen CA						NET mit CRH-Expression	1

### 3.2.10 Nachsorge

Insgesamt waren Daten bis 7 Jahre nach initialer Vorstellung der Patient\*innen vorhanden, allerdings von einer sehr geringen Anzahl der Fälle. 3 Monate nach initialer Operation konnten 41,9% der Patient\*innen insgesamt als von einem Hypercortisolismus geheilt angesehen werden, 10,1% zeigten eine Persistenz desselben und für 48% waren dazu keine Daten vorhanden. Im Verlauf konnte bei 6,2% der Patient\*innen ein Rezidiv festgestellt werden. In der Anzahl der Rezidive und Fällen von Persistenz ergaben sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Ergebnisse, ebenso wenig für die Ergebnisse des Dexamethason-Hemmtests ( $p = 0,462$ ) und des ACTH-Tests ( $p = 0,672$ ). Tabelle 3-25 stellt eine Übersicht über Rezidive und Persistenz in den Untergruppen dar.

Tabelle 3-25: Anzahl Rezidive und Persistenz

	Rezidiv-Fälle (Rezidive insgesamt)	p-Wert	Anzahl Persistenz	p-Wert
adrenal	2 (2)	0,517	2	0,468
hypophysär	5 (14)		10	
paraneoplastisch	1 (2)		-	

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Arbeit wurden die drei häufigsten Unterformen des endogenen Cushing-Syndroms untersucht, nämlich ACTH-unabhängiger adrenaler Hypercortisolismus und die ACTH-abhängigen Formen M. Cushing und paraneoplastisches (ektopes) Cushing-Syndrom. Zunächst wurde erhoben, wie häufig die einzelnen Untergruppen des Hypercortisolismus auftreten. Weiterhin sollte überprüft werden, ob Unterschiede zwischen diesen drei Gruppen identifiziert werden können, die zur besseren Diagnostik und Abgrenzung dieser Gruppen untereinander beitragen können. In der Diskussion der Ergebnisse wird entsprechend zunächst auf die Verteilung und dann auf relevante Unterschiede zwischen den Gruppen eingegangen und die Ergebnisse werden im Vergleich zu bisher in der Literatur beschriebenen Charakterisierung von Cushing-Patient\*innen dargestellt. In die Untergruppenanalyse wurden 126 Patient\*innen insgesamt inkludiert, davon 59 mit hypopysärem ACTH-abhängigem Cushing, 59 mit ACTH-unabhängigem adrenalen Cushing und 8 mit ACTH-abhängigem paraneoplastischem Cushing-Syndrom. In einer Confounder Analyse wurden Alter und Geschlecht darauf überprüft, ob sie in den Untergruppen signifikant verschieden sind. Da sich hier keine signifikanten Ergebnisse zeigten, kann davon ausgegangen werden, dass Alter- und Geschlechtszusammensetzung der Gruppen keinen verfälschenden Effekt auf die Ergebnisse haben. Die Grunddaten der Patient\*innen wurden für die drei Gruppen auf statistisch signifikante Unterschiede verglichen, um gegebenenfalls Parameter darzustellen, die bei der Diagnosestellung hilfreich sein können. Für die statistische Auswertung wurden die Untergruppen des Hypercortisolismus mittels Kruskal-Wallis-Test, Chi-Quadrat-Test und Mann-Whitney U-Test miteinander verglichen.

## 4.2 Ergebnisdiskussion

Insgesamt wurden über einen Zeitraum von annähernd 10 Jahren 129 Patient\*innen der Charité - Universitätsmedizin Berlin mit erstmals diagnostiziertem endogenem Cushing-Syndrom retrospektiv ermittelt und in die Datenerhebung aufgenommen. Da davon auszugehen ist, dass ein Großteil der Patienten mit Cushing-Syndrom einer stationären weiterführenden Diagnostik oder Behandlung bedarf und die Medizinische Klinik m.S. Endokrinologie und Stoffwechselmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin im Land Berlin die einzige entsprechend spezialisierte Klinik ist, wird ein hoher Anteil der Patient\*innen mit Cushing-Syndrom im Verlauf der Erkrankung in der Medizinischen Klinik m.S. Endokrinologie und Stoffwechselmedizin behandelt. Bezogen auf die Einwohner\*innenzahl für Berlin, die am 30.09.2019 bei 3,64 Millionen lag (Statistische Ämter des Bundes und der Länder, 2020), ergibt sich daraus für Berlin eine Inzidenz von 3,6 Fällen pro Jahr pro 1 Million Einwohner\*innen. Damit liegt die Häufigkeit der Krankheit in dieser Gruppe etwas über den ansonsten angegebenen 2 – 2,4 pro 1 Million Einwohner\*innen (Etxabe and Vazquez, 1994) (Lindholm et al., 2001). Dies kann dadurch erklärt werden, dass im Schwerpunkt Endokrinologie der Charité als spezialisierte Klinik mit angeschlossener Ambulanz auch Cushing-Patient\*innen aus dem Berliner Umland, dem übrigen Bundesgebiet sowie dem Ausland behandelt werden, so dass Patient\*innen mit Hypercortisolismus häufiger vorstellig werden als es der Inzidenzen des Landes entspricht.

Das Geschlechterverhältnis lag bei 76% weiblichen Patientinnen zu 24% männlichen Patienten. In der ERCUSYN (European Registry on Cushing's syndrome) Study, einer Web-basierten multizentrischen Studie, in die über einen Zeitraum von über 10 Jahren 481 Patient\*innen mit Cushing-Syndrom aus 23 verschiedenen Europäischen Ländern eingeschlossen wurden, stellte sich das Geschlechterverhältnis mit 81,1% zu 18,9% (390 weiblichen zu 91 männlichen Patient\*innen) ähnlich dar (Valassi et al., 2011). Ein Verhältnis von 60-80% weibliche Patientinnen zu 20% männliche Patienten (3 – 4 zu 1) wird auch in anderen epidemiologischen Untersuchungen berichtet (Etxabe and Vazquez, 1994) (Lindholm et al., 2001).

Das Alter lag bei  $50,3 \pm 16,3$  Jahren im Mittel (Min.: 19, Max.: 86). Das mittlere Alter war für Frauen und Männer gleich mit 50,3 Jahren, im Median unterschieden sich die Frauen mit 53 Jahren zu 51 Jahren bei den Männern. In der ERCUSYN Study von 2011 zeigte sich eine etwas jüngere Alterszusammensetzung mit einem Mittelwert für die von 44 Jahren ( $\pm 14$  Jahre) für Frauen und 47 Jahre ( $\pm 14$  Jahre) für Männer (Valassi et al., 2011). Lindholm et al. geben ein mittleres Alter von 41,4 Jahren (Spannbreite: 3,6 – 77,7 Jahre) an (Lindholm et al., 2001). Für die Subgruppen stellte sich in dieser Untersuchung das Alter nicht signifikant verschieden dar ( $p = 0,065$ ), mit 53,8 Jahren im Mittel in der adrenalen Gruppe, 47 Jahren in der hypophysären und 53,6 Jahren in der paraneoplastischen Untergruppe. In einer Untersuchung von Hirsch et al. aus 2018, die hypophysäre und adrenale Cushing Fälle vergleicht, ergab sich im Schnitt ein Alter von  $42,5 \pm 15,1$  Jahren bei Präsentation für die hypophysären und für die adrenalen Fälle von  $51,6 \pm 15,1$  Jahren (signifikant verschieden mit  $p = 0,001$ ) (Hirsch et al., 2018). Im Unterschied dazu geben Espinosa-de-Los-Monteros et al. ein durchschnittliches Alter für Patient\*innen mit hypophysärem Cushing von  $30,5 \pm 8,5$  Jahre an (Espinosa-de-Los-Monteros et al., 2013). Sathyakumar et al. untersuchten nur paraneoplastische Cushing Fälle und es zeigte sich dort ein durchschnittliches Alter von 34 Jahren bei Präsentation (Spannbreite: 19 – 55 Jahre) (Sathyakumar et al., 2017). Damit ist die Kohorte in dieser Untersuchung an der Charité älter als bisher beschrieben. Bezogen auf Hirsch et al. kann erwogen werden, ob Patient\*innen mit adrenalem Cushing Ursachen im Schnitt älter sind und der hohe Anteil dieser Patient\*innen in der vorliegenden Untersuchung mit 45,7% den Altersschnitt erhöht (Hirsch et al., 2018). In einer anderen Studie von 2019 zeigte sich ein mittleres Alter der Patient\*innen mit adrenalem Cushing von  $39,33 \pm 15,64$  Jahren bei Adrenalektomie (Nagendra et al., 2019), bei Diagnosestellung waren die Patient\*innen also jünger. Dies widerspräche der Überlegung von einer im Schnitt älteren Zusammensetzung von adrenalen Fällen insgesamt.

45,7% der untersuchten Fälle litten an einem ACTH-unabhängigen adrenalen Cushing-Syndrom, 45,7% an einem ACTH-abhängigen Morbus Cushing, 6,2% an einem ACTH-abhängigen paraneoplastischen Cushing-Syndrom und jeweils 0,77% an einem CRH-abhän-

gigen Cushing-Syndrom, einer pulmonale Nocardiose und in einem Fall war der Ursprung des Hypercortisolismus nicht abschließend zu klären. In dieser Untersuchung soll sich vor allem auf die häufigen drei Unterformen des Cushing bezogen werden.

Die Zusammensetzung der vorliegenden Kohorte differiert von der zuvor in der Literatur beschriebenen Verteilung (Invitti et al., 1999) (Valassi et al., 2011) (Hirsch et al., 2018) (Fan et al., 2020). Invitti et al. berichtete 1999 von einer Kohorte Patient\*innen mit Cushing-Syndrom, bei denen - verschieden zu der vorliegenden Untersuchung - der Anteil hypophysärer Fälle bei 67,6% im Vergleich zu adrenalen Cushing-Fällen mit 26,5% lag. Der Anteil der paraneoplastischen Fälle lag mit 5,9% von 426 untersuchten Patient\*innen bei einem ähnlichen Anteil wie in dieser Untersuchung (Invitti et al., 1999). In der ERCUSYN Studie von 2011 wird ebenso anders als hier eine Verteilung von 66% hypophysären Fällen, 27% adrenalen Fällen und 5% ektopen Cushing Fällen berichtet (Valassi et al., 2011). Trotz der noch immer berichteten höheren Rate an hypophysären Fällen, ist hier ein vermehrtes Vorkommen adrenaler Fälle im Vergleich zu vorherigen Beschreibungen zu erkennen (Invitti et al., 1999) (Lindholm et al., 2001). Auch Hirsch et al. gibt eine Verteilung von 55,6% hypophysären Fällen zu 44,4% adrenalen Fällen an (Hirsch et al., 2018) (paraneoplastische Fälle wurden nicht untersucht), sodass diese Daten zumindest näher an der hier betrachteten Verteilung ist.

Ein Erklärungsansatz für den im Lauf der Zeit ansteigenden Anteil von adrenalen Cushing-Syndromen wäre die zunehmende Abklärung von Inzidentalomen der Nebenniere auf hormonelle Aktivität. 1997 berichtete Mantero et al. von einer Untersuchung an 49 Patient\*innen mit Inzidentalomen von denen 6,2% mindestens ein subklinisches Cushing-Syndrom aufwiesen (Mantero et al., 1997). Hammarstedt et al. haben in Westschweden 2010 an 17 Kliniken alle Inzidentalome zusammengestellt, die in einem halben Jahr in abdominalen CT Untersuchungen berichtet wurden. Anschließend wurden dann noch einmal an jeder Klinik eine randomisierte Auswahl Fälle von ein\*er Radiolog\*in erneut evaluiert. Die direkt berichtete Rate an Inzidentalomen lag bei 0,9% und in der Reevaluation der CTs deutlich höher bei 4,5%. Hammarstedt et al. gehen davon aus, dass die

Rate der Inzidentalome in der Allgemeinbevölkerung noch höher sein sollte, da Patient\*innen, die eine CT bekommen, schon eine selektierte Gruppe sind (Hammarstedt et al., 2010). In einer Untersuchung in Japan von 2018 zeigte sich eine Rate von manifestem oder subklinischem adrenalem Cushing-Syndrom von 21,4% der evaluierten Patient\*innen mit Inzidentalomen (Abe et al., 2018). In der vorliegenden Untersuchung ergab sich eine Rate von 6,9% der Patient\*innen mit adrenalem Cushing, die auf Grundlage eines Inzidentaloms diagnostiziert wurden. Hirsch et al. berichtet eine deutlich höhere Rate mit 39,5% (Hirsch et al., 2018). Das bei Hirsch et al. berichtete deutlich höhere Alter der Patient\*innen mit adrenalem Cushing (Hirsch et al., 2018) wäre auch ein Erklärungsansatz für die Verteilung der Untergruppen in dieser Untersuchung.

Die hier betrachtete Gruppe ist, wie bereits berichtet, etwas älter als bisher beschriebene Kohorten (Valassi et al., 2011) (Lindholm et al., 2001) (Espinosa-de-Los-Monteros et al., 2013). Cyranska-Chyrek et al. beobachteten einen deutlichen prozentualen Anstieg der Rate an adrenalen Inzidentalomen mit dem Alter (mittleres Alter der Patient\*innen mit Inzidentalome:  $61 \pm 11,3$  Jahre), von 26,2% in der 6ten Dekade auf 38,8% in der 7ten Lebensdekade (Cyranska-Chyrek et al., 2019). Bovio et al. gibt eine Rate von 4,4% für adrenale Raumforderungen in einer Gruppe von 520 Patient\*innen an, das mittlere Alter lag hier ebenso bei 58 Jahren (Bovio et al., 2006). Das erhöhte Alter der vorliegenden Kohorte kann also als Erklärungsansatz für den höheren Anteil adrenaler Fälle herangezogen werden. Nicht passend zu diesem Erklärungsmodell der erhöhten Rate an entdeckten und evaluierten Inzidentalomen bei älteren Menschen, gibt eine Untersuchung aus China zu Hypokaliämie bei Cushing-Patient\*innen aus 2020 wieder eine Verteilung von 80% hypophysären Fällen in einer Cushing-Kohorte mit allen Untergruppen an (Fan et al., 2020). Exkludiert man die chinesische Studie, gibt es aber einen Trend in Richtung einer angenäherten Verteilung in der Literatur zumindest von adrenalen und hypophysären Fällen (Valassi et al., 2011) (Hirsch et al., 2018), die hier bestätigt werden kann. Möglicherweise kommen die adrenalen Cushing-Fälle inzwischen vermehrt zur Abklärung, was die erhöhten Raten mit erklären könnte.

Der BMI der Gesamtgruppe lag bei einem Mittelwert von  $31,4 \text{ kg/m}^2$  (Min.: 15,2, Max.:

66,4). Nach der S3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Adipositas liegt ab einem BMI von  $30,0 \text{ kg/m}^2$  eine Adipositas Grad 1 vor, dies betrifft also zumindest im Mittelwert die hier untersuchte Gruppe (Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. (DAG), 30.04.2014). Ähnliche Werte berichtet Valassi et al. aus der ERCUSYN Studie, dort lag der BMI bei einem Mittelwert von  $31 \pm 6 \text{ kg/m}^2$  (Spannbreite:  $22 - 48 \text{ kg/m}^2$ ) für die männlichen Patienten und bei  $31 \pm 7 \text{ kg/m}^2$  (Spannbreite:  $17 - 56 \text{ kg/m}^2$ ) für die weiblichen Patientinnen (Gesamtgruppe:  $30,7 \pm 6,8 \text{ kg/m}^2$  (Spannbreite:  $17-55,7 \text{ kg/m}^2$ ))(Valassi et al., 2011). Damit ist die hier untersuchte Gruppe diesbezüglich sehr ähnlich zu bisher beschriebenen Kohorten. Für die Untergruppen ergaben sich signifikante Ergebnisse im Vergleich des Gewichts (p-Wert = 0,022; adrenal: MW: 97,59 kg, Median: 82,0 kg, hypophysär: MW: 94,1 kg, Median: 90,0 kg, paraneoplastisch: MW: 100,5 kg, Median: 100,5 kg ) und des BMIs (p-Wert= 0,029; adrenal: MW:  $33,97 \text{ kg/m}^2$ , Median:  $30,25 \text{ kg/m}^2$ , hypophysär: MW:  $33,36 \text{ kg/m}^2$ , Median:  $30,5 \text{ kg/m}^2$ , paraneoplastisch: MW:  $39,25 \text{ kg/m}^2$ , Median:  $39,25 \text{ kg/m}^2$ ). Ähnlich dazu sind die Angaben bei Hirsch et al. mit einem nur leicht höheren Mittelwert für den BMI in der adrenalen im Vergleich zur hypophysären Gruppe (hypophysär: MW:  $31,2 \text{ kg/m}^2$ , adrenal: MW:  $31,9 \text{ kg/m}^2$ ), diese waren nicht signifikant verschieden (Hirsch et al., 2018). In den Baseline-Charakteristika der ERCUSYN Studie zeigte sich anders als in dieser Untersuchung ein etwas höherer BMI in der hypophysären als in der adrenalen Gruppe und ein deutlich niedriger BMI in der paraneoplastischen Gruppe (BMI im MW: hypophysär:  $30,9 \text{ kg/m}^2$ , adrenal:  $30,4 \text{ kg/m}^2$ , paraneoplastisch:  $29,2 \text{ kg/m}^2$ ) (Valassi et al., 2011). Ebenso verschieden waren die Ergebnisse von Berr et al. die keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von Gewicht und BMI zwischen den drei Untergruppen hypophysär (median BMI  $27 \text{ kg/m}^2$ ), adrenal (median BMI  $28,8 \text{ kg/m}^2$ ) und paraneoplastisch (median BMI  $23,1 \text{ kg/m}^2$ ) fanden (Berr et al., 2015). Allerdings zeigte sich ähnlich wie bei Valassi et al. hier in der paraneoplastischen Gruppe der niedrigste BMI im Mittel (Berr et al., 2015) (Valassi et al., 2011). Die Ergebnisse mit dem deutlich höheren BMI und Gesamtgewicht in der paraneoplastischen Gruppe in der vorliegenden Kohorte lassen sich gut über die sehr kleine Gruppe der paraneoplastischen Fälle erklären, die einen deutlichen Ausreißer mit einem BMI von  $52,7 \text{ kg/m}^2$  enthält, ansonsten ist nur ein weiterer Fall mit einem BMI von  $>30 \text{ kg/m}^2$  in der Gruppe inkludiert. Die Anderen 6 Patient\*innen haben

einen BMI im Bereich von  $18,6 \text{ kg/m}^2$  –  $28,0 \text{ kg/m}^2$ . Hier ist durch den einen Ausreißer das statistische Ergebnis zu erklären. Insgesamt eignet sich das Gewicht und der BMI aber durch die breite Varianz der Werte nicht besonders um die Untergruppen gut zu differenzieren. Bei Drey et al. 2017 wurden 47 adipöse Cushing-Patient\*innen mit adipösen Kontrollen ohne Cushing verglichen. Die Patient\*innen mit Hypercortisolismus hatten aber deutlichere Schwierigkeiten beim Aufstehen aus einem Stuhl und hatten eine geringere Waist-to-Hip-Ratio (Drey et al., 2017), was dafür sprechen könnte, dass es für die Diagnostik hilfreich sein könnte bei Patient\*innen vor allem auch auf die Verteilung des Fettgewebes und auf ihre Muskelkraft zu achten. Dieser Test wird so in der Charité in der klinischen Diagnostik auch genutzt.

In der Laboruntersuchung bei Aufnahme zeigt sich das GC im Median (206 mg/dl) und Mittelwert (211,9 mg/dl) knapp über den Grenzwerten. Erhöhte GC Werte haben insgesamt 44,18% der Patient\*innen. Die Bestimmung der weiteren Blutfette ergab, dass 50% der Patient\*innen für LDL, HDL und TGs im Bereich der Normwerte liegen, auch die Mittelwerte liegen jeweils in den Normbereichen. Erhöhte TGs waren bei 27,9% der Patient\*innen feststellbar. Insgesamt unterschieden sich die Blutfette zwischen den Untergruppen nicht signifikant (GC:  $p = 0,14$ , LDL:  $p = 0,14$ , HDL:  $p = 0,47$ , TGs:  $p = 0,15$ ). Das passt gut zu den Werte aus einem Review von Greenman et al. die für Patient\*innen mit Cushing-Syndrom eine Rate von 25-52 % mit erhöhtem GC und 6,7-20% mit erhöhten TGs ( (Colao et al., 1999) (Faggiano et al., 2003) (Mancini et al., 2004)) beschreibt (Greenman, 2010). Der Cut-Off-Wert für erhöhte Werte (GC und TGs) lag mit 240 mg/dl über den hier verwendeten Werten von  $\leq 200 \text{ mg/dl}$ . Dadurch könnte die etwas höhere Rate an TG Erhöhung in der vorliegenden Untersuchung erklärt werden. Nach Remission des Hypercortisolismus besserten sich die Werte in allen Studien (Greenman, 2010). 22,48% der Patient\*innen hatten bei Aufnahme bereits eine Therapie mit Lipidsenkern. Das sind nur etwa die Hälfte derer mit Fettstoffwechselstörung. Drey at al. beschreibt - wie hier auch festgestellt - das GC und die TGs im Mittel, beziehungsweise Median nicht oder nur knapp erhöht sind. Im Vergleich mit adipösen Kontrollen ohne Cushing-Syndrom ergaben sich dort keine signi-

fikanten Unterschiede in den Fettwerten (Drey et al., 2017). Eine bestehende Fettstoffwechselstörung scheint also hier kein besonders hinweisender Faktor für die frühe Evaluation eines möglichen Hypercortisolismus in Patient\*innen mit Adipositas zu sein. Bei der geringen Fallzahl von 47 bei Drey et al. (Drey et al., 2017) und nur 129 Patient\*innen in dieser retrospektiven Untersuchung, können dazu aber keine abschließenden Aussagen getroffen werden. Im Unterschied dazu beschreibt Friedman et al. in einer Kohorte mit 16 Cushing Patient\*innen und adipösen Kontrollen ohne Cushing-Syndrom signifikant niedrigere Werte für die Blutfette ( $p=0,05$ ) in der Gruppe ohne Cushing-Syndrom, diese sind aber tatsächlich nur sehr gering niedriger (Friedman et al., 1996). Die Patient\*innen haben zwar durchaus erhöhte Blutfettwerte, aber da der Unterschied zu adipösen Kontrollen so gering ist, eignen sich diese Werte nicht, um gezielt bei adipösen Menschen nach einem Hypercortisolismus zu suchen oder ein Cushing-Syndrom gegebenenfalls besser und früher diagnostizieren zu können.

Die Patient\*innen unserer Kohorte nahmen bei Aufnahme minimal 0 und maximal 20 Medikamente regelmäßig ein bei Aufnahme (Mittelwert: 6,3, Stabw.: 4,8, Median: 6,0). Signifikant verschieden für die Untergruppen waren hier lediglich die Kombinationsinsuline ( $p=0,000$ ; 1x in der paraneoplastischen Gruppe) und die Vasodilatoren ( $p=0,024$ ; 1x in der paraneoplastischen und 1x in der hypophysären Gruppe), da aber nur jeweils ein\*e oder zwei Patient\*in aus der Gesamtgruppe diese Medikation einnahmen, sind diese Ergebnisse aufgrund ihrer geringen Verteilung zwar statistisch signifikant, aber scheinen klinisch und zur Diagnosestellung beziehungsweise genaueren Differenzierung der Untergruppen nicht relevant.

Die Hypercortisolismus-assoziierten dokumentierten Vorerkrankungen traten in der Gesamtgruppe in folgenden Häufigkeiten auf: 22,5% Osteoporose, 20,9% Osteopenie, 72,9% arterielle Hypertonie, 11,6% OSAS/ OHS, 13,2% psychische Instabilität, 18,6% Depression, 5,4% der Patient\*innen hatten akut oder in der nahen Vorgeschichte eine Psychose und 44,2% Patient\*innen insgesamt wiesen einen Diabetes mellitus auf. Die möglichen Hypercortisolismus-assoziierten Folgeerkrankungen zeigen eine geringere Ausprägung in dieser

Kohorte, als bisher in Reviews beschrieben (Sharma et al., 2015a) (Braun et al., 2019). Tabelle 4-1 gibt eine Übersicht über die jeweiligen Verteilungen. Insgesamt passen der Anteil der Patient\*innen mit arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus zur Literatur, alle anderen Vorerkrankungen wurden aber in geringerer Frequenz dokumentiert. Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie sind Erkrankungen die in der internistischen Anamnese stets erfragt werden, während andere Vorerkrankungen gegebenenfalls eher unterdiagnostiziert sind. So berichtet Pepe et al., dass Osteoporose im klinischen Setting oftmals nicht erwogen wird (Pepe et al., 2021) und Serrano-Blanco et al. stellen eine Prävalenz von mentalen beziehungsweise psychiatrischen Erkrankungen mindestens einmal in der Lebensspanne von 45,1% in der generellen Bevölkerung dar (Serrano-Blanco et al., 2010). Damit sind die in der vorliegenden Erhebung dargestellten Werte dieser Begleiterkrankungen am ehesten weniger in der Anamnese erfragt worden, als dass sie tatsächlich so selten auftreten. Da in dieser Untersuchung eine deutlich verkürzte Zeit bis Diagnosestellung beschrieben wird, wäre es auch möglich, dass sich Symptome, wie sie bei León-Justel et al. als mögliche Screening-Kombination für das Cushing Syndrom dargestellt werden, mit Osteoporose, Muskelatrophie und dorsocervikalem Fettpolster (León-Justel et al., 2016) bisher weniger ausgeprägt haben in der Gesamtkohorte, als in anderen berichteten Kohorten (Sharma et al., 2015a) (Braun et al., 2019).

In der Gruppe der hypophysären Fälle hatten 39% der Patient\*innen bei Aufnahme einen Diabetes mellitus, in der adrenalen Gruppe 42,% und 100% der Patient\*innen mit paraneoplastischen Cushing-Syndrom. Der HbA1c war zwischen den Untergruppen signifikant verschieden ( $p=0,04$ ), mit einem MW in der hypophysären Gruppe von 6,7 (Median: 6,3), in der adrenalen 7,4 ( Median: 6,9) und in der paraneoplastischen 8,2 (Median: 8,2). Diese Ergebnisse bestätigen den bei Valassi et al. beschriebenen signifikant höheren Anteil der Patient\*innen mit Diabetes in der paraneoplastischen Gruppe (74%) ( $p= <0,01$ ) im Vergleich zur hypophysären (33%) und zur adrenalen (34%) Gruppe (Valassi et al., 2011). Auch Davi et al. beschreiben eine Rate von 65,5% Diabetes mellitus in einer Kohorte von paraneoplastischen Cushing Fällen (Davi et al., 2017). Abweichend dazu werden in der Literatur häufig Raten von Diabetes mellitus bei Hypercortisolismus von 20 – 48,3 % beschrieben (Scaroni

et al., 2017) (Biering et al., 2000) (Espinosa-de-Los-Monteros et al., 2013). Diese Werte sind durchaus ähnlich zu den hier berichteten Raten für das hypophysäre und adrenale Cushing, aber die Häufigkeit von Diabetes mellitus bei Patient\*innen mit paraneoplastischen Cushing-Syndrom scheint deutlich darüber zu liegen (Valassi et al., 2011), (Espinosa-de-Los-Monteros et al., 2013). Grundsätzlich ist weiterführende Forschung zur genauen Charakteristik der paraneoplastischen Cushing Fälle in prospektiven Studien wünschenswert.

*Tabelle 4-1: Vorerkrankungen im Vergleich*

Vorerkrankung	Ergebnis	(Braun et al., 2019)	(Sharma et al., 2015a)
Osteoporose	22,5%	31-50%	38-50%
Osteopenie	20,9%	60-80%	-
Arterielle Hypertonie	72,9%	58-85%	55-85%
Psychische Instabilität	13,2%	36%	67%
Psychose	5,4%		
Depression	18,6%	50-81%	55-80%
Diabetes mellitus	44,2%	20-47%	20-47%

Das Vorliegen einer pAVK war mit einem p-Wert von 0,001 zwischen den Gruppen statistisch signifikant. Insgesamt kam diese Erkrankung in der Gruppe der paraneoplastischen Fälle einmal vor und war in den anderen Untergruppen gar nicht dokumentiert. Klinisch ergibt sich hier keine besondere Hilfestellung für die Diagnosestellung oder bessere Differenzierung der Cushing Unterformen, aber interessant ist es, warum diese Krankheit in einem metabolisch kranken Patient\*innenkollektiv so selten vorkommt. Die pAVK ist eher eine Krankheit des höheren Lebensalters. Die Prävalenz steigt ab dem 70. Lebensjahr deutlich an (Criqui and Aboyans, 2015), von um die 3% in der 5ten Dekade auf bis zu 18% in der 7ten (Olinic et al., 2018) (Kröger et al., 2006). Insgesamt sind mehr Männer von der Krankheit betroffen (Criqui and Aboyans, 2015) (Kröger et al., 2006) und die Krankheit

wird häufig unterdiagnostiziert, da die Einschränkungen und Symptome den Patient\*innen bei eher wenig aktivem Lebensstil nicht so sehr auffallen (Campia et al., 2019) (Norgren et al., 2007). Da die hier betrachtete Kohorte an Patient\*innen im Mittel 50,3 Jahre alt ist und der Anteil der Frauen bei 76% liegt kann dies eine Erklärung für den geringen Anteil an pAVK in der Gesamtgruppe sein. Über den Lebensstil der Patient\*innen kann trotzdem der BMI der Gesamtgruppe im Mittel einer Adipositas Grad 1 entspricht keine Aussage getroffen werden. Ob die pAVK auch in dieser Kohorte möglicherweise unterdiagnostiziert ist, lässt sich nicht ableiten.

Für die Symptome des Cushing-Syndroms zeigt sich ein ähnliches Bild wie für die assoziierten Begleiterkrankungen. Alle Symptome für die es in der Literatur passende Vergleichswerte gab, kommen in der Literatur deutlich häufiger in Kohorten von Cushing-Patient\*innen vor (Allolio, 2010) (Valassi et al., 2011) (Sharma et al., 2015b). Tabelle 4-2 zeigt die Symptomverteilung im Detail, angegeben sind nur Symptome, für die es auch Vergleichswerte gab. Insbesondere die unzureichende Dokumentation ist ein wahrscheinlicher Grund für die niedrige Rate bei der retrospektiven Art der Datenerhebung. Häufig war in den ärztlichen Briefen der ausführliche Cushing-spezifische Untersuchungsbefund nicht mit aufgenommen, sondern nur ein knapper Befund der großen Organsysteme. Dadurch konnten Häufigkeiten ermittelt werden, die, so steht es zu vermuten, unter den tatsächlichen Symptomraten liegen.

*Tabelle 4-2: Symptomverteilung im Vergleich*

Symptom	Ergebnis	(Allolio, 2010)	(Valassi et al., 2011)	(Sharma et al., 2015b)
Zentrale Adipositas	68,2%	80-100%	-	70-95%
Facies lunata	38,5%	50-95%	-	81-90%
Nuchales Fettpolster	48,1%	-	-	50%
Hautatrophie	20,2%	-	Hautveränderungen: 73%	-

Fortführung Tabelle 4-2: Symptomverteilung im Vergleich

Symptom	Ergebnis	(Allolio, 2010)	(Valassi et al., 2011)	(Sharma et al., 2015b)
Muskelatrophie der Extremitäten	21,7%	-	Myopathie: 67%	60-82%
Striae rubrae	22,5%	50-70%	-	44-50%
Blutungsneigung	19,4%	25-85%	-	35-65%
Libido Verminderung	4,7%	-	47%	24-80%
Auffälliger Hocke Versuch	17,1%	30-90%	-	60-82%
Gewichtsveränderungen hoch	22,5%	-	81%	70-95%
Hirsutismus (nur Frauen)	19,4%	60-80%	56%	(und Alopezie) 75%
Konzentrationsstörungen	3,9%	-	-	Neuropsychiatrische Veränderungen: 70-85%
Unterschenkelödeme	18,6%	30-60%	-	-
Akne	6,2%	-	-	20-35%
Oligo-/ Amoenorrhoe bei Frauen	20,4%	55-80%	56%	70-80%

Um die Untergruppen besser zu differenzieren, wurden die Cushing-spezifischen Symptome untersucht. In der Gesamtgruppe war das nuchale Fettpolster mit 48,1% eines der drei häufigsten Symptome (zentrale Adipositas: 68,2%, facies lunata: 38,5%). Ein nuchales

Fettpolster konnte für 59,3% der hypophysären, 42,4% der adrenalen und 12,5% der paraneoplastischen Fälle festgestellt werden, diese Verteilung war signifikant unterschiedlich ( $p=0,02$ ). Das ist durchaus plausibel bei einem Anteil von 68,2% Patient\*innen mit Adipositas, da das nuchale Fettpolster sich im Rahmen der Cortisol induzierten Fettumverteilung ergibt (Jabbour, 2003), ebenso möglich ist es bei bestehender Insulinresistenz (Grunfeld et al., 2007). Diese ändert sich dann auch nach Remission des Hypercortisolismus nicht (Joseph and Fort, 1999) (Narins, 1989). Fardet et al. beschreibt die Entwicklung von Fettumverteilungen in einer Kohorte von 88 Patient\*innen, die über einen Zeitraum von 2 Jahren hoch dosiert Steroide aus therapeutischen Gründen einnahmen. Bei 69,3% hatte sich bereits nach 3 Monaten eine Umverteilung des Fettgewebes entwickelt, dies trat auch unbegleitet von einer Gewichtszunahme auf (Fardet et al., 2007a). Ermittelt wurde die Fettverteilung der Patient\*innen mittels Fotografie des Dorsocervikalbereichs und des Gesichts zu Beginn der Untersuchung und nach 3 Monaten. Fardet et al. beschreibt die Umverteilung des Fettgewebes als das häufigste Symptom von erhöhten Cortisolwerten (dort wird sich allerdings auf exogen zugeführte Steroide bezogen) (Fardet et al., 2007b). Das passt gut zu der Häufigkeit von Fettumverteilungen in dieser Kohorte wie oben beschrieben. Patel et al. beschreiben verschiedenen endokrinologischen Krankheiten und möglich vorkommende Hautveränderungen, wobei das nuchale Fettpolster dort nur beim Hypercortisolismus erwähnt wird und eine Insulinresistenz nicht erwähnt wird (Patel et al., 2011). Die hier gefundenen Ergebnisse können einen in der Diagnostik Hinweis darauf geben, dass bei Patient\*innen mit Hypercortisolismus, aber ohne das Bestehen eines nuchales Fettpolsters, eine paraneoplastische Ursache des Hormonexzesses vorliegen könnte.

Ein weiteres Symptom, welches sich signifikant zwischen den Untergruppen unterschied, war das Bestehen einer Hypokaliämie bei Aufnahme ( $p=0,000$ ). Am häufigsten kam eine Hypokaliämie bei den Patient\*innen mit paraneoplastischer Ursache ihres Cushing mit 62,5% vor. In der Gruppe der adrenalen Fälle hatten 5,08% der Patient\*innen eine Hypokaliämie und in der Gruppe der hypophysären Fälle kein\*e Patient\*in. Howlett et al. beschrieb 1986 eine ähnliche Verteilung für 88 Cushing Patient\*innen mit 100% Hypokaliä-

mie in der Gruppe der paraneoplastischen, allerdings anders zu den hier vorliegenden Daten 10% in der hypophysären Gruppe (Howlett et al., 1986). Torpy et al. zeigte in einer Gruppe von 58 Patient\*innen mit ektopem Cushing in einer retrospektiven Untersuchung eine Häufigkeit für das Vorliegen einer Hypokaliämie von 57% (Torpy et al., 2002). Unterschiedlich zu den hier gefundenen 0% Hypokaliämie in der hypophysären Gruppe beschreiben Fan et al. für eine Kohorte von 195 Patient\*innen mit hypophysärem Cushing das Vorliegen einer Hypokaliämie in 25,64% der Fälle (Fan et al., 2020). Für die paraneoplastischen Fälle stellt Araujo Castro et al. eine Häufigkeit von 77,78% für das Vorliegen einer Hypokaliämie dar (Araujo Castro et al., 2018). Die Patient\*innen mit Hypokaliämie in der Untersuchung von Fan et al. (insgesamt nur hypophysäre Fälle) hatten signifikant höhere Cortisol-Werte als diejenigen ohne Hypokaliämie ( $p < 0,05$ ), das ACTH stellte sich nicht signifikant verschieden dar (Fan et al., 2020). Nach Davi et al. korrelieren hohe Hormonlevel mit dem Vorliegen einer Hypokaliämie (Multizentrumsstudie mit 110 Patient\*innen) (Davi et al., 2017). Das erklärt gut, warum die Patient\*innen mit paraneoplastischem Cushing in der Untersuchung hier so deutlich häufiger eine Hypokaliämie hatten. Insgesamt passen die Daten der vorliegenden Untersuchung gut zu dem was bisher in der Literatur beschrieben ist. Die Hypokaliämie kann also als ein differenzierendes Merkmal zwischen den Untergruppen, insbesondere den ACTH-abhängigen, hinweisend genutzt werden. Eine Ähnlichkeit zur bestehenden Literatur validiert zusätzlich die vorliegende Kohorte im Kontext der aktuellen Forschung.

Der Mittelwert für die Zeit ab Symptomen bis Diagnosestellung lag bei 13,12 Monaten betrachtet für die Gesamtheit der 129 Patient\*innen. Bei Valassi et al. wird dazu verschieden eine Zeit bis Diagnosestellung ab Symptomen mit 2 Jahren im Median angegeben (Valassi et al., 2011). Sie ist damit deutlich länger als in dieser Untersuchung. Auch Rubinstein et al. berichten in einer Meta-Analyse von 2020 mit 44 inkludierten Studien von einer mittleren Zeit bis Diagnose von 34 Monaten. Hier wird besonders hervorgehoben, dass gerade in Deutschland die Zeit bis Diagnose für Patient\*innen mit hypophysärem Cushing besonders lang ist (Rubinstein et al., 2020). Eine Möglichkeit dies zu erklären wäre, dass Patient\*innen mit starken Symptomausprägungen eher an einer Uniklinik behandelt werden.

Diese könnten durch eher hohe Hormonlevel der Patient\*innen entstehen, die dann dadurch aber schneller diagnostiziert würden. Eine weitere Möglichkeit ist die hohe Spezialisierung der Abteilung an der Charité, aus der die Fälle bezogen wurden. Gegebenenfalls ist hier auch die städtische Versorgung und der schnellere Zugang zu medizinischer Versorgung relevant, die insbesondere im Bereich der Fachärzt\*innen, in diesem Fall Endokrinolog\*innen in ländlichen Gebieten in Deutschland oftmals weniger gegeben sind (Löffler et al., 2021). Auch der Zugang zu Allgemeinmediziner\*innen, die mögliche Symptome erkennen und gezielte Diagnostik einleiten können ist in Deutschland in ländlicheren Regionen oft deutlich erschwert im Vergleich zu innerstädtischen Möglichkeiten (Hansen et al., 2017). Insgesamt ist dies nur die Betrachtung einer Speziellen Ambulanz und Station, während Rubinstein et al. und Valassi et al. mehrere Zentren einbeziehen und somit gegebenenfalls ihre Daten zuverlässiger generalisierbar wären (Valassi et al., 2011) (Rubinstein et al., 2020). Die Zeit zwischen ersten Symptomen und Diagnosestellung (in Monaten angegeben) war zwischen den Untergruppen signifikant verschieden ( $p=0,002$ ). Die kürzeste Zeit zeigte sich bei den Patient\*innen mit paraneoplastischem Cushing-Syndrom mit im MW einem Monate bis Diagnose (Median: 0). Für die hypophysären (MW: 19,2, Median: 6) und adrenalen (MW: 9,6, Median: 4) ergaben sich längere Zeiträume. Ähnlich zu diesen Werten beschreibt Araujo Castro et al. eine mittlere Zeit bis Diagnose für das paraneoplastische Cushing-Syndrom von  $< 3$  Monaten (Araujo Castro et al., 2018). Bei Espinoas-de-Los-Monteros et al. lagen zwischen mittlerem Alter bei erster Präsentation und mittlerem Alter bei Diagnose immerhin 5 Jahre für Patient\*innen mit hypophysärem Cushing-Syndrom (Espinoas-de-Los-Monteros et al., 2013), das ist deutlich länger als hier gefunden. Allerdings gab es auch in der vorliegenden Untersuchung Patient\*innen mit hypophysärem Cushing, in deren Fällen die Diagnose bis maximal 103 Monate nach ersten Symptomen gestellt wurde, das wären mehr als 8 Jahre. Rubinstein et al. findet ebenso wie hier eine signifikant verschiedene Zeit bis Diagnose nach Unterformen ( $p= 0,001$ , hypophysär: 38 Monate, adrenal: 30 Monate, paraneoplastisch: 14 Monate) (Rubinstein et al., 2020). Damit haben auch dort die hypophysären Fälle die längste und die paraneoplastischen Fälle die kürzeste Zeit bis Diagnose (Rubinstein et al., 2020), insgesamt konnte hier aber in allen Fällen eine geringere Zeitspanne dargestellt werden. Ähnlich ist es bei Valassi et al. mit

jeweils im Median 2 Jahren bis Diagnose für hypophysäre und adrenale Fälle und 6 Monaten für die paraneoplastischen Fälle (Valassi et al., 2011). Im Verhältnis zueinander können hier die vorbeschriebenen Zeiträume bis Diagnosestellung bestätigt werden, allerdings sind alle Zeiträume an der Charité deutlich kürzer.

In den Messungen von Cortisol im Speichel ergab sich für den Wert um 18:00 ein signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen ( $p=0,03$ ). Der ja eigentlich besonders interessante mitternächtliche Wert zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied. Das Cortisol im 24 Stunden Sammelurin hingegen war zwischen den Gruppen signifikant verschieden ( $p=0,001$ ). Sowohl in allen Messungen des Cortisols im Speichel als auch in der Urinbestimmung zeigten die paraneoplastischen Fälle die höchsten Mittelwerte und Mediane, gefolgt von den hypophysären Fällen. Die Patient\*innen mit adrenalem Cushing hatten jeweils die niedrigsten Werte. Das bestätigt die Ergebnisse von Eisenhofer et al., dort waren die Ergebnisse für Speichelcortisol und Urincortisol ebenso verteilt (in einer Kohorte mit 51 hypophysären, 21 adrenalen und 12 paraneoplastischen Cushing Fällen) (Eisenhofer et al., 2018). Auch wird dort das basale ACTH als am höchsten in der paraneoplastischen Untergruppe beschrieben (Eisenhofer et al., 2018). Dies kann hier ebenso bestätigt werden. Die ACTH Werte waren mit einem p-Wert von 0,000 signifikant unterschiedlich und die paraneoplastische Gruppe hatte deutlich die höchsten basalen ACTH Werte. Das ist ja durchaus schon so bekannt und wird in der Literatur ähnlich beschrieben (Ritzel et al., 2015) (Selek et al., 2018). Die Ergebnisse des Dexamethason Hemmtest ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen, aber dieser Test dient ja primär auch der Feststellung des Hormonexzesses und nicht der genaueren Differenzierung. Vor der weiteren dynamischen Testung zur genaueren Differenzierung der Untergruppen, kann aus den vorliegenden Daten angenommen werden, das auch schon die initiale Höhe der Cortisol-Werte im Dexamethason Hemmtest, des freien Cortisols im Urin und die Höhe der initial gemessenen ACTH Werte hinweisend in der Diagnostik der Untergruppen sein können.

Der Dexamethason-Lang-Test und der CRH Test wurden für die hypophysäre und die pa-

raneoplastische Gruppe verglichen. Dabei ergaben sich im Dexamethason-Lang-Test signifikant verschiedene Ergebnisse für das Serum Cortisol am dritten Tag ( $p=0,007$ ) und das Plasma ACTH am zweiten ( $p=0,04$ ) und dritten Tag ( $p=0,032$ ). Im CRH Test konnten für das Serum Cortisol keine signifikanten Ergebnisse gefunden werden, aber das ACTH unterschied sich signifikant zu Messzeitpunkt 1 ( $p=0,003$ ), 2 ( $p=0,022$ ), 6 ( $p=0,002$ ) und 7 ( $p=0,002$ ). Sehr interessante Ergebnisse zu diesen Testungen berichten Ritzel et al. in einer Untersuchung von 2015. In einer Untersuchung von 78 Patient\*innen mit hypophysärem Cushing und 18 Patient\*innen mit ektopem Cushing-Syndrom fanden die Autor\*innen signifikant verschiedene Werte in der ACTH Antwort auf CRH Gabe nach 15 Minuten (Ritzel et al., 2015). Die hypophysären Fälle zeigten einen deutlichen Anstieg im ACTH, während die ektopen kaum eine Reaktion zeigten. Die Autor\*innen schlussfolgerten aus ihren Ergebnisse, dass eine ACTH Antwort von  $\geq 43\%$  von Ausgangswerte zusammen mit einem positiven Hochdosis Dexamethason Test die ektopen Fälle in allen Fällen exkludierte und 68% der Patient\*innen korrekt mit einem hypophysären Morbus Cushing diagnostiziert werden konnten (Ritzel et al., 2015). Esfahanian et al. beschreibt den über Nacht durchgeführten Dexamethason-Hemmtest mit 8mg, der als Alternative zum Dexamethason Lang Test genutzt werden kann, als 100% spezifisch für hypophysäre Cushing Fälle und berichtet, dass adrenale und paraneoplastische Fälle keine Suppression zeigten (Esfahanian and Kazemi, 2010). Insgesamt zeigen sich auch in der vorliegenden Untersuchung signifikante Werte für die ersten Messungen (hier wird immer von den Mittelwerten der jeweiligen Gruppe ausgegangen), also der Ausgangswert der Patient\*innen vor der Testung und der erste Wert nach Beginn der Testung. Die hier beschriebenen Ausgangswerte für das ACTH in der paraneoplastischen Gruppe liegen aber mit um 200 pg/ml deutlich über denen, die Ritzel et al. mit um 100 pg/ml beschreiben (Ritzel et al., 2015). Außerdem sind die Unterschiede zwar auch signifikant, aber auch die paraneoplastischen Fälle zeigen doch eine Reaktion auf CRH Gabe und reagieren mit einem Anstieg von Plasma-ACTH zum ersten Zeitpunkt nach Stimulation. Bei Ritzel et al. steigt das ACTH in den hypophysären Fällen so deutlich an, dass es die Kurve der paraneoplastischen ACTH Antwort schneidet (Ritzel et al., 2015), bei uns bleiben die hypophysären Werte in jedem Fall unter den deutliche höheren der paraneoplastischen Gruppe. Die Cortisol Antwort auf CRH Gabe zeigte hier,

anders als bei Ritzel et al. keine signifikanten Ergebnisse. Dennoch ergibt sich für das stimulierte Serum-Cortisol im CRH Test bei den paraneoplastischen Fällen, eine ansteigende Dynamik, im Vergleich zu einer bei Ritzel et al. beschriebenen eher statischen beziehungsweise Reaktion (Ritzel et al., 2015). Insgesamt lässt sich bestätigen, dass die ACTH-Messung im CRH Test anders als die Cortisol Ergebnisse signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen und somit zur Differenzierung der Untergruppen sehr gut geeignet ist, insbesondere die frühen Messzeitpunkten im CRH-Test. Die deutlich höheren ACTH Werte der paraneoplastischen Gruppe hier im Vergleich zur Literatur (Ritzel et al., 2015), sollten in weiteren Studien mit größeren Gruppenstärken darauf überprüft werden, dass sie bereits hinweisend auf die Genese des Hypercortisolismus sein können.

Insgesamt waren Daten über einen stationären Follow-up bis 7 Jahre nach Operation beziehungsweise initialer Therapie der Patient\*innen vorhanden. 3 Monate nach Operation konnten 42% der Patient\*innen als von einem Hypercortisolismus geheilt angesehen werden, während 10% eine Persistenz desselben zeigten. Bei 6,2% der Patient\*innen wurde ein Rezidiv festgestellt. Zwischen den Untergruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede diesbezüglich. Geer et al. berichtet ähnliche Zahlen bezüglich der Heilung 3 Monate nach Operation von 41,4%, allerdings nur für Patient\*innen mit hypophysärem Cushing (Geer et al., 2017). Ammini et al. berichten ebenso nur für hypophysäre Fälle eine höhere Anzahl an Remission nach Operation von 66,7% (Ammini et al., 2011). Insgesamt werden die paraneoplastischen Fälle in der Literatur eher selten mit einbezogen in die Nachverfolgung, dies kann an ihrer, bei Valassi et al. berichteten, im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen deutlich erhöhten Sterblichkeit von im Mittel 4 Wochen ab Diagnose liegt (Valassi et al., 2019).

Bei nur sehr geringen und deutlich verschiedenen Fallzahlen bezüglich der Zeit bis zum ersten unauffälligen Dexamethason-Hemmtest und ACTH Test, also der Zeit bis die Patient\*innen von ihrem Hypercortisolismus geheilt waren und der Zeit bis die adrenerge Achse wieder normal funktionsfähig ist, konnte hier keine sinnvolle statistische Analyse durchgeführt werden, um Unterscheide zu evaluieren. Rein deskriptiv dauert es für die

hypophysären und adrenalen Fälle im Mittel etwa um 5 Monate bis zum ersten unauffälligen Dexamethason-Hemmtest. Der erste unauffällige ACTH Test konnte bei den hypophysären Fällen im Median nach 15,5 Monaten festgestellt werden, bei den adrenalen Fällen lag dieser Wert bei 12 Monaten. Das sind ähnliche, aber etwas geringere Werte wie auch bisher in der Literatur zu finden. Doherty et al. berichten einen medianen Wert bis zum ersten unauffälligen ACTH-Test von 15 Monaten (Doherty et al., 1990). Bei Serban et al. wurden die Patient\*innen mit 6 Jahren ähnlich lange nachverfolgt wie in der vorliegenden Untersuchung und die mediane Zeit bis zum ersten unauffälligen ACTH-Test lag bei 19 Monaten (Serban et al., 2019). Bei den sehr sporadischen Fällen in denen diese Werte hier zu ermitteln waren, können dazu keine validen Aussagen getroffen werden.

### **4.3 Stärken und Limitationen**

Die vorliegende Arbeit weist die nachfolgend besprochenen Schwächen auf. Am wichtigsten war hierbei, dass methodisch retrospektiv Daten aus ärztlicher Dokumentation erhoben wurden, die nicht zu eben diesem Zweck erstellt wurde. Dadurch fehlen in einigen Fällen die für diese Arbeit gewünschten Angaben, da sie nicht erhoben oder entsprechend dokumentiert wurden. Diese Unvollständigkeit der Daten spiegelt die Situation der klinischen Versorgung und Dokumentation wider. Um dieser Unvollständigkeit angemessen zu begegnen, wurden für alle erhobenen Parameter die Angabe der Anzahl (N) konsequent mitgeteilt. Entsprechendes gilt auch für die Darstellung von Laborwerten, da nicht bei allen Patient\*innen diese strukturiert erhoben wurden, sondern entsprechend der jeweiligen klinischen Einschätzung angefordert wurden. Dokumentationslücken sind insbesondere bei den Patient\*innen zu verzeichnen, die sich nicht für die Abfolge Diagnostik, Therapie und Nachsorge in jeweils stationärer Behandlung in der Charité befanden, sondern nur gezielte Fragestellungen oder für eine Zweitmeinung.

Weiterhin wurden die klinischen und laborchemischen Daten der Patient\*innen aus dem

Klinikinformationssystem SAP händisch in eine Excel-Tabelle übertragen. Dabei wurden die Daten mehrfach überprüft, Übertragungsfehler sind aber nicht völlig auszuschließen.

Eine mögliche Verzerrung stellt die Auswahl der Patient\*innen dar, die an der Charité behandelt werden. Patient\*innen mit möglicherweise leichteren Verläufen, weniger Komplikationen oder Nebenerkrankungen werden gegebenenfalls seltener in einer universitären Einrichtung behandelt, so dass möglicherweise eher schwerer erkrankte Patient\*innen untersucht und die Ergebnisse könnten insgesamt dadurch beeinflusst sein könnten. Es ist jedoch anzumerken dass die Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Endokrinologie, Diabetes und Stoffwechselmedizin die einzige auf Endokrinologie spezialisierte stationäre Einrichtung im Großraum Berlin ist, so dass dieser Bias nicht sehr zum Tragen kommen sollte.

Die Stärken der vorliegenden Arbeit liegen insbesondere in der Anzahl der untersuchten Patient\*innen. Insgesamt sind 129 Patient\*innen statistisch eine eher kleine Fallgruppe. Betrachtet man aber die hier untersuchte Patient\*innen Population so ist sie im Vergleich doch eine eher großes Kollektiv. Etxabe et al konnten in Spanien über einen Zeitraum von 17 Jahren 49 Patient\*innen untersuchen (Etxabe and Vazquez, 1994). Bei Ammini et al. wurden in einem klinischen Zentrum über einen ähnlich langen Zeitraum wie in dieser Untersuchung insgesamt 97 Patient\*innen untersucht (Ammini et al., 2011). Die hier untersuchte Gruppe stellt sich also im Vergleich eher als großes Kollektiv dar, was die Aussagekraft der Ergebnisse validiert.

Eine weitere Stärke ist, dass die erhobenen Daten die klinische Versorgung in einer universitären Einrichtung abbilden. Dadurch ergibt sich ein realistisches Abbild von der Ist-Situation für Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patient\*innen mit Cushing-Syndrom in einem spezialisiertem Zentrum. Die monozentrische Erhebung über den Zeitraum von annähernd zehn Jahren ist durch die personelle Konstanz in der oberärztlichen Betreuung der stationären Patienten gekennzeichnet. Dies führt zu einer Konsistenz im klinischen Vorgehen, die für die Datenerhebung vorteilhaft war.

## 5 Fazit und Ausblick

Die in dieser Arbeit beschriebene Gesamtgruppe lässt sich insgesamt gut mit anderen in der Literatur dargestellten Kollektiven vergleichen, obwohl die Symptome und Vorerkrankungen etwas geringer ausfallen. Hier neu dargestellt ist die Verteilung der Unterformen und das Alter der Gesamtgruppe. Vor allem um, wären größere Studien mit mehreren Zentren interessant, auch um zu evaluieren, ob gegebenenfalls ein vermehrte Anzahl an adrenalen Inzidentalomen für den erhöhten Anteil adrenaler Fälle verantwortlich ist, oder ob andere Faktoren eine Rolle spielen.

Auffällig stelle sich vor allem die paraneoplastische Untergruppe dar, mit einem deutlich höheren Anteil an Diabetes mellitus. Hier gilt es in Zukunft zu evaluieren, ob diese Patient\*innen metabolisch besonders krank sind und sich dadurch auch von den anderen Untergruppen deutlich absetzen. Für die bessere Klassifizierung von Patient\*innen mit paraneoplastischem Cushing sollte diese spezielle Gruppe auch alleine und in größerem Umfang als nur mit einer Anzahl von 8 beforscht werden. Der Zusammenschluss mehrerer Kliniken und Zentren wäre dahingehend hilfreich und sinnvoll.

An der Charité ist die Zeit bis Diagnose deutlich kürzer als sonst beschrieben, daran sollte prospektiv unbedingt weiter geforscht werden um das Ergebnis zu erhärten und dann auch, um die Faktoren zu evaluieren, die dazu führen.

Laborchemisch zeigte sich im CRH Test eine zwar statistisch nicht signifikante, aber gut zu erkennende Dynamik in der Cortisol Antwort der hypophysären Fälle, die die paraneoplastische Untergruppe so nicht aufwies. In der paraneoplastischen Untergruppe zeigte sich aber dennoch eine ACTH Reaktion auf CRH Gabe. Die paraneoplastischen Fälle hingegen zeichnen sich durch deutlich höhere ACTH und Cortisol Werte aus, als die der hypophysären Gruppe. Aus den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit lässt sich ableiten, dass nicht nur die Dynamik der Testergebnisse (hier vor allem das Ergebnis nach 15 Minuten), sondern auch die Höhe der jeweiligen Werte beziehungsweise Ausgangswerte für

die Differenzierung zwischen hypophysärem und paraneoplastischen Cushing Syndrom bereits richtungsweisend sein können. Weitere Studien, die diese laborchemischen Testungen genauer evaluieren um die Interpretation der Ergebnisse zu präzisieren und damit die Diagnosestellung der Patient\*innen zu beschleunigen sollten zukünftig angestrebt werden.



## 6 Literaturverzeichnis

- ABE, I., SUGIMOTO, K., MIYAJIMA, T., IDE, T., MINEZAKI, M., TAKESHITA, K., TAKAHARA, S., NAKAGAWA, M., FUJIMURA, Y., KUDO, T., MIYAJIMA, S., TAIRA, H., OHE, K., ISHII, T., YANASE, T. & KOBAYASHI, K. 2018. Clinical Investigation of Adrenal Incidentalomas in Japanese Patients of the Fukuoka Region with Updated Diagnostic Criteria for Sub-clinical Cushing's Syndrome. *Intern Med*, 57, 2467-2472.
- ALLOLIO, B. 2010. *Praktische Endokrinologie*, München, München : Elsevier, Urban & Fischer.
- AMMINI, A. C., BHATTACHARYA, S., SAHOO, J. P., PHILIP, J., TANDON, N., GOSWAMI, R., JYOTSNA, V. J., KHADGAWAT, R., CHUMBER, S., SETH, A., KARAK, A. K., SHARMA, B. S., CHANDRA, P. S., SURI, A., SHARMA, M. S., KALE, S. S. & SINGH, M. 2011. Cushing's disease: results of treatment and factors affecting outcome. *Hormones (Athens)*, 10, 222-9.
- ARAUJO CASTRO, M., PALACIOS GARCÍA, N., ALLER PARDO, J., IZQUIERDO ALVAREZ, C., ARMENGOD GRAO, L. & ESTRADA GARCÍA, J. 2018. Ectopic Cushing syndrome: Report of 9 cases. *Endocrinol Diabetes Nutr*, 65, 255-264.
- ARLT, W. & ALLOLIO, B. 2003. Adrenal insufficiency. *Lancet*, 361, 1881-93.
- ASSIÉ, G., LIBÉ, R., ESPIARD, S., RIZK-RABIN, M., GUIMIER, A., LUSCAP, W., BARREAU, O., LEFÈVRE, L., SIBONY, M., GUIGNAT, L., RODRIGUEZ, S., PERLEMOINE, K., RENÉ-CORAIL, F., LETOURNEUR, F., TRABULSI, B., POUSSIER, A., CHABBERT-BUFFET, N., BORSON-CHAZOT, F., GROUSSIN, L., BERTAGNA, X., STRATAKIS, C. A., RAGAZZON, B. & BERTHERAT, J. 2013. ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome. *N Engl J Med*, 369, 2105-14.
- BERLIŃSKA, A., ŚWIAŃKOWSKA-STODULSKA, R. & SWORCZAK, K. 2020. Factors Affecting Dexamethasone Suppression Test Results. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 128, 667-671.
- BERR, C. M., DI DALMAZI, G., OSSWALD, A., RITZEL, K., BIDLINGMAIER, M., GEYER, L. L., TREITL, M., HALLFELDT, K., RACHINGER, W., REISCH, N., BLASER, R., SCHOPOHL, J., BEUSCHLEIN, F. & REINCKE, M. 2015. Time to recovery of adrenal function after curative surgery for Cushing's syndrome depends on etiology. *J Clin Endocrinol Metab*, 100, 1300-8.
- BIERING, H., KNAPPE, G., GERL, H. & LOCHS, H. 2000. [Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome]. *Acta Med Austriaca*, 27, 27-31.

- BOVIO, S., CATALDI, A., REIMONDO, G., SPERONE, P., NOVELLO, S., BERRUTI, A., BORASIO, P., FAVA, C., DOGLIOTTI, L., SCAGLIOTTI, G. V., ANGELI, A. & TERZOLO, M. 2006. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest*, 29, 298-302.
- BRAUN, L. T., RIESTER, A., OSSWALD-KOPP, A., FAZEL, J., RUBINSTEIN, G., BIDLINGMAIER, M., BEUSCHLEIN, F. & REINCKE, M. 2019. Toward a Diagnostic Score in Cushing's Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 10, 766.
- BROERSEN, L. H. A., JHA, M., BIERMASZ, N. R., PEREIRA, A. M. & DEKKERS, O. M. 2018. Effectiveness of medical treatment for Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*, 21, 631-641.
- CAMPIA, U., GERHARD-HERMAN, M., PIAZZA, G. & GOLDHABER, S. Z. 2019. Peripheral Artery Disease: Past, Present, and Future. *Am J Med*, 132, 1133-1141.
- CANSU, G. B., ATILGAN, S., BALCI, M. K., SARI, R., ÖZDEM, S. & ALTUNBAŞ, H. A. 2017. Which type 2 diabetes mellitus patients should be screened for subclinical Cushing's syndrome? *Hormones (Athens)*, 16, 22-32.
- CARDOSO, E. M., ARREGGER, A. L., BUDD, D., ZUCCHINI, A. E. & CONTRERAS, L. N. 2016. Dynamics of salivary cortisol in chronic kidney disease patients at stages 1 through 4. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 85, 313-9.
- CLAYTON, R. N., RASKAUSKIENE, D., REULEN, R. C. & JONES, P. W. 2011. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab*, 96, 632-42.
- COLAO, A., PIVONELLO, R., SPIEZIA, S., FAGGIANO, A., FERONE, D., FILIPPELLA, M., MARZULLO, P., CERBONE, G., SICILIANI, M. & LOMBARDI, G. 1999. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 2664-72.
- CRIQUI, M. H. & ABOYANS, V. 2015. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*, 116, 1509-26.
- CUEVAS-RAMOS, D., LIM, D. S. T. & FLESERIU, M. 2016. Update on medical treatment for Cushing's disease. *Clin Diabetes Endocrinol*, 2, 16.
- CUSHING, H. 1994. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). 1932. *Obes Res*, 2, 486-508.
- CUTLER, E. 1940. MEMOIR: HARVEY (WILLIAMS) CUSHING 1869-1939. *Ann Surg*, 111, 663-72.
- CYRANSKA-CHYREK, E., SZCZEPANEK-PARULSKA, E., OLEJARZ, M. & RUCHALA, M. 2019. Malignancy Risk and Hormonal Activity of Adrenal Incidentalomas in a Large Cohort of Patients from a Single Tertiary Reference Center. *Int J Environ Res Public Health*, 16.
- DAVI, M. V., COSARO, E., PIACENTINI, S., REIMONDO, G., ALBIGER, N., ARNALDI, G., FAGGIANO, A., MANTOVANI, G., FAZIO, N., PIOVESAN, A., ARVAT, E., GRIMALDI, F., CANU, L., MANNELLI, M., AMBROGIO, A. G., PECORI GIRALDI, F., MARTINI, C., LANIA, A., ALBERTELLI, M., FERONE, D., ZATELLI, M. C., CAMPANA, D., COLAO, A., SCARONI, C., TERZOLO, M., DE MARINIS, L., CINGARLINI, S., MICCIOLO, R. & FRANCIÀ, G. 2017. Prognostic factors in ectopic Cushing's syndrome due to neuroendocrine tumors: a

- multicenter study. *Eur J Endocrinol*, 176, 453-461.
- DEUTSCHE ADIPOSITAS-GESELLSCHAFT E.V. (DAG). 30.04.2014. *Adipositas - Prävention und Therapie* [Online]. Available: <https://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien/ll-liste/deutsche-adipositas-gesellschaft-dag.html> [Accessed 05.12. 2020].
- DEUTSCHES INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE DOKUMENTATION UND INFORMATION. 2016. *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision* [Online]. Available: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-who/kode-suche/htmlamtl2016/> [Accessed 14.08. 2020].
- DOHERTY, G. M., NIEMAN, L. K., CUTLER, G. B., JR., CHROUSOS, G. P. & NORTON, J. A. 1990. Time to recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis after curative resection of adrenal tumors in patients with Cushing's syndrome. *Surgery*, 108, 1085-90.
- DREY, M., BERR, C. M., REINCKE, M., FAZEL, J., SEISSLER, J., SCHOPOHL, J., BIDLINGMAIER, M., ZOPP, S., REISCH, N., BEUSCHLEIN, F., OSSWALD, A. & SCHMIDMAIER, R. 2017. Cushing's syndrome: a model for sarcopenic obesity. *Endocrine*, 57, 481-485.
- DUAN, K., GOMEZ HERNANDEZ, K. & METE, O. 2015. Clinicopathological correlates of adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Pathol*, 68, 175-86.
- EISENHOFER, G., MASJKUR, J., PEITZSCH, M., DI DALMAZI, G., BIDLINGMAIER, M., GRÜBER, M., FAZEL, J., OSSWALD, A., BEUSCHLEIN, F. & REINCKE, M. 2018. Plasma Steroid Metabolome Profiling for Diagnosis and Subtyping Patients with Cushing Syndrome. *Clin Chem*, 64, 586-596.
- ELBELT, U., SCHLAFFER, S. M., BUCHFELDER, M., KNAPPE, U. J., VILA, G., MICKO, A., DEUTSCHBEIN, T., UNGER, N., LAMMERT, A., TOPUZOGU-MÜLLER, T., BOJUNGA, J., DROSTE, M., JOHANSEN, S., KOLENDA, H., RITZEL, K., BUSLEI, R., STRASBURGER, C. J., PETERSENN, S. & HONEGGER, J. 2020. Efficacy of Temozolomide Therapy in Patients With Aggressive Pituitary Adenomas and Carcinomas-A German Survey. *J Clin Endocrinol Metab*, 105.
- ESFAHANIAN, F. & KAZEMI, R. 2010. Overnight dexamethasone suppression test in the diagnosis of Cushing's disease. *Acta Med Iran*, 48, 222-5.
- ESPINOSA-DE-LOS-MONTEROS, A. L., SOSA, E., MARTINEZ, N. & MERCADO, M. 2013. Persistence of Cushing's disease symptoms and comorbidities after surgical cure: a long-term, integral evaluation. *Endocr Pract*, 19, 252-8.
- ETXABE, J. & VAZQUEZ, J. A. 1994. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 40, 479-84.
- FAGGIANO, A., PIVONELLO, R., SPIEZIA, S., DE MARTINO, M. C., FILIPPELLA, M., DI SOMMA, C., LOMBARDI, G. & COLAO, A. 2003. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 2527-33.
- FAN, L., ZHUANG, Y., WANG, Y., LIU, X., LIU, D., XIANG, B., HE, M., ZHANG, Z., LI, Y., WANG, Y., ZHU, X. & YE, H. 2020. Association of hypokalemia with cortisol

- and ACTH levels in Cushing's disease. *Ann N Y Acad Sci*, 1463, 60-66.
- FARDET, L., CABANE, J., LEBBÉ, C., MOREL, P. & FLAHAULT, A. 2007a. Incidence and risk factors for corticosteroid-induced lipodystrophy: a prospective study. *J Am Acad Dermatol*, 57, 604-9.
- FARDET, L., FLAHAULT, A., KETTANEH, A., TIEV, K. P., GÉNÉREAU, T., TOLÉDANO, C., LEBBÉ, C. & CABANE, J. 2007b. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. *Br J Dermatol*, 157, 142-8.
- FASSNACHT, M., ARLT, W., BANCOS, I., DRALLE, H., NEWELL-PRICE, J., SAHDEV, A., TABARIN, A., TERZOLO, M., TSAGARAKIS, S. & DEKKERS, O. M. 2016. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*, 175, G1-g34.
- FIERABRACCI, P., PINCHERA, A., MARTINELLI, S., SCARTABELLI, G., SALVETTI, G., GIANNETTI, M., PUCCI, A., GALLI, G., RICCO, I., QUERCI, G., RAGO, T., DI SALVO, C., ANSELMINO, M., VITTI, P. & SANTINI, F. 2011. Prevalence of endocrine diseases in morbidly obese patients scheduled for bariatric surgery: beyond diabetes. *Obes Surg*, 21, 54-60.
- FRIEDMAN, T. C., MASTORAKOS, G., NEWMAN, T. D., MULLEN, N. M., HORTON, E. G., COSTELLO, R., PAPADOPOULOS, N. M. & CHROUSOS, G. P. 1996. Carbohydrate and lipid metabolism in endogenous hypercortisolism: shared features with metabolic syndrome X and NIDDM. *Endocr J*, 43, 645-55.
- GEER, E. B., SHAFIQ, I., GORDON, M. B., BONERT, V., AYALA, A., SWERDLOFF, R. S., KATZNELSON, L., LALAZAR, Y., MANUYLOVA, E., PULASKI-LIEBERT, K. J., CARMICHAEL, J. D., HANNOUSH, Z., SURAMPUDI, V., BRODER, M. S., CHEREPANOV, D., EAGAN, M., LEE, J., SAID, Q., NEARY, M. P. & BILLER, B. M. K. 2017. BIOCHEMICAL CONTROL DURING LONG-TERM FOLLOW-UP OF 230 ADULT PATIENTS WITH CUSHING DISEASE: A MULTICENTER RETROSPECTIVE STUDY. *Endocr Pract*, 23, 962-970.
- GREENMAN, Y. 2010. Management of dyslipidemia in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*, 92 Suppl 1, 91-5.
- GRUNFELD, C., RIMLAND, D., GIBERT, C. L., POWDERLY, W. G., SIDNEY, S., SHLIPAK, M. G., BACCHETTI, P., SCHERZER, R., HAFFNER, S. & HEYMSFIELD, S. B. 2007. Association of upper trunk and visceral adipose tissue volume with insulin resistance in control and HIV-infected subjects in the FRAM study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 46, 283-90.
- HAMMARSTEDT, L., MUTH, A., WÄNGBERG, B., BJÖRNELD, L., SIGURJÓNSDÓTTIR, H. A., GÖTHERSTRÖM, G., ALMQVIST, E., WIDELL, H., CARLSSON, S., ANDER, S. & HELLSTRÖM, M. 2010. Adrenal lesion frequency: A prospective, cross-sectional CT study in a defined region, including systematic re-evaluation. *Acta Radiol*, 51, 1149-56.
- HÁNA, V., JR., JEŽKOVÁ, J., KOSÁK, M., KRŠEK, M., HÁNA, V. & HILL, M. 2019. Serum steroid profiling in Cushing's syndrome patients. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 192, 105410.

- HANSEN, H., POHONTSCH, N. J., BOLE, L., SCHÄFER, I. & SCHERER, M. 2017. Regional variations of perceived problems in ambulatory care from the perspective of general practitioners and their patients - an exploratory focus group study in urban and rural regions of northern Germany. *BMC Fam Pract*, 18, 68.
- HINOJOSA-AMAYA, J. M., CUEVAS-RAMOS, D. & FLESERIU, M. 2019. Medical Management of Cushing's Syndrome: Current and Emerging Treatments. *Drugs*, 79, 935-956.
- HIRSCH, D., SHIMON, I., MANISTERSKI, Y., AVIRAN-BARAK, N., AMITAI, O., NADLER, V., ALBOIM, S., KOPEL, V. & TSVETOV, G. 2018. Cushing's syndrome: comparison between Cushing's disease and adrenal Cushing's. *Endocrine*, 62, 712-720.
- HOPKINS, R. L. & LEINUNG, M. C. 2005. Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 34, 371-84, ix.
- HOWLETT, T. A., DRURY, P. L., PERRY, L., DONIACH, I., REES, L. H. & BESSER, G. M. 1986. Diagnosis and management of ACTH-dependent Cushing's syndrome: comparison of the features in ectopic and pituitary ACTH production. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 24, 699-713.
- INVITTI, C., PECORI GIRALDI, F., DE MARTIN, M. & CAVAGNINI, F. 1999. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 440-8.
- JABBOUR, S. A. 2003. Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol*, 4, 315-31.
- JAVORSKY, B. R., CARROLL, T. B., TRITOS, N. A., SALVATORI, R., HEANEY, A. P., FLESERIU, M., BILLER, B. M. & FINDLING, J. W. 2015. Discovery of Cushing's Syndrome After Bariatric Surgery: Multicenter Series of 16 Patients. *Obes Surg*, 25, 2306-13.
- JOSEPH, P. R. & FORT, P. 1999. Observations on the buffalo hump. *Clin Pediatr (Phila)*, 38, 622-3.
- KANN, P. H. 2016. Endoscopic Ultrasound in Endocrinology: Imaging of the Adrenals and the Endocrine Pancreas. *Front Horm Res*, 45, 46-54.
- KIDAMBI, S., RAFF, H. & FINDLING, J. W. 2007. Limitations of nocturnal salivary cortisol and urine free cortisol in the diagnosis of mild Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*, 157, 725-31.
- KIRSCHBAUM, C. & HELLHAMMER, D. H. 1989. Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. *Neuropsychobiology*, 22, 150-69.
- KRÖGER, K., STANG, A., KONDRATIEVA, J., MOEBUS, S., BECK, E., SCHMERMUND, A., MÖHLENKAMP, S., DRAGANO, N., SIEGRIST, J., JÖCKEL, K. H. & ERBEL, R. 2006. Prevalence of peripheral arterial disease - results of the Heinz Nixdorf recall study. *Eur J Epidemiol*, 21, 279-85.
- LABOR BERLIN. 2020. *Leistungsverzeichnis* [Online]. Available: <https://www.laborberlin.com/unsere-leistungen/leistungsverzeichnis/> [Accessed 02.11. 2020].

- LAMBERT, J. K., GOLDBERG, L., FAYNGOLD, S., KOSTADINOV, J., POST, K. D. & GEER, E. B. 2013. Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 98, 1022-30.
- LEÓN-JUSTEL, A., MADRAZO-ATUTXA, A., ALVAREZ-RIOS, A. I., INFANTES-FONTÁN, R., GARCIA-ARNÉS, J. A., LILLO-MUÑOZ, J. A., AULINAS, A., URGELL-RULL, E., BORONAT, M., SÁNCHEZ-DE-ABAJO, A., FAJARDO-MONTAÑANA, C., ORTUÑO-ALONSO, M., SALINAS-VERT, I., GRANADA, M. L., CANO, D. A. & LEAL-CERRO, A. 2016. A Probabilistic Model for Cushing's Syndrome Screening in At-Risk Populations: A Prospective Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 101, 3747-3754.
- LIN, D. C., TSAI, P. S. & LIN, Y. C. 2019. Midnight salivary cortisol for the diagnosis of Cushing's syndrome in a Chinese population. *Singapore Med J*, 60, 359-363.
- LINDHOLM, J., JUUL, S., JØRGENSEN, J. O., ASTRUP, J., BJERRE, P., FELDT-RASMUSSEN, U., HAGEN, C., JØRGENSEN, J., KOSTELJANETZ, M., KRISTENSEN, L., LAURBERG, P., SCHMIDT, K. & WEEKE, J. 2001. Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 117-23.
- LÖFFLER, A., HOFFMANN, S., FISCHER, S. & SPALLEK, J. 2021. [Outpatient GP and Specialist Care in Rural areas in Germany from the Point of View of Older residents in the District of Oberspreewald-Lausitz]. *Gesundheitswesen*, 83, 47-52.
- MAI, K. 2016. Cushing-Syndrom. In: SUTTORP, N., MÖCKEL, M., SIEGMUND, B. & DIETEL, M. (eds.) *Harrisons Innere Medizin*. 19. Auflage ed.: ABW Verlag.
- MANCINI, T., KOLA, B., MANTERO, F., BOSCARO, M. & ARNALDI, G. 2004. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 61, 768-77.
- MANTERO, F., MASINI, A. M., OPOCHER, G., GIOVAGNETTI, M. & ARNALDI, G. 1997. Adrenal incidentaloma: an overview of hormonal data from the National Italian Study Group. *Horm Res*, 47, 284-9.
- MASJKUR, J., GRUBER, M., PEITZSCH, M., KADEN, D., DI DALMAZI, G., BIDLINGMAIER, M., ZOPP, S., LANGTON, K., FAZEL, J., BEUSCHLEIN, F., BORNSTEIN, S. R., REINCKE, M. & EISENHOFER, G. 2019. Plasma Steroid Profiles in Subclinical Compared With Overt Adrenal Cushing Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 104, 4331-4340.
- MORITA, N., HOSAKA, T., YAMAZAKI, Y., TAKAHASHI, K., SASANO, H. & ISHIDA, H. 2019. Abnormal glucose tolerance in a patient with pheochromocytoma and ACTH-independent subclinical Cushing's syndrome involving the same adrenal gland. *J Int Med Res*, 47, 3360-3370.
- NAGENDRA, L., BHAVANI, N., PAVITHRAN, P. V., KUMAR, G. P., MENON, U. V., MENON, A. S., KUMAR, L., KUMAR, H., NAIR, V., ABRAHAM, N. & NARAYANAN, P. 2019. Outcomes of Bilateral Adrenalectomy in Cushing's Syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*, 23, 193-197.
- NARINS, R. S. 1989. Liposuction surgery for a buffalo hump caused by Cushing's disease. *J Am Acad Dermatol*, 21, 307.
- NEWELL-PRICE, J., BERTAGNA, X., GROSSMAN, A. B. & NIEMAN, L. K. 2006.

- Cushing's syndrome. *Lancet*, 367, 1605-17.
- NEWELL-PRICE, J., NIEMAN, L. K., REINCKE, M. & TABARIN, A. 2020. ENDOCRINOLOGY IN THE TIME OF COVID-19: Management of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*, 183, G1-g7.
- NIEMAN, L. K., BILLER, B. M., FINDLING, J. W., MURAD, M. H., NEWELL-PRICE, J., SAVAGE, M. O. & TABARIN, A. 2015. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 100, 2807-31.
- NIEMAN, L. K., BILLER, B. M., FINDLING, J. W., NEWELL-PRICE, J., SAVAGE, M. O., STEWART, P. M. & MONTORI, V. M. 2008. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 93, 1526-40.
- NIEMAN, L. K., OLDFIELD, E. H., WESLEY, R., CHROUSOS, G. P., LORIAUX, D. L. & CUTLER, G. B., JR. 1993. A simplified morning ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 77, 1308-12.
- NORGREN, L., HIATT, W. R., DORMANDY, J. A., NEHLER, M. R., HARRIS, K. A., FOWKES, F. G., BELL, K., CAPORUSSO, J., DURAND-ZALESKI, I., KOMORI, K., LAMMER, J., LIAPIS, C., NOVO, S., RAZAVI, M., ROBBS, J., SCHAPER, N., SHIGEMATSU, H., SAPOVAL, M., WHITE, C., WHITE, J., CLEMENT, D., CREAGER, M., JAFF, M., MOHLER, E., 3RD, RUTHERFORD, R. B., SHEEHAN, P., SILLESEN, H. & ROSENFELD, K. 2007. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 33 Suppl 1, S1-75.
- OLINIC, D. M., SPINU, M., OLINIC, M., HOMORODEAN, C., TATARU, D. A., LIEW, A., SCHERNTHANER, G. H., STANEK, A., FOWKES, G. & CATALANO, M. 2018. Epidemiology of peripheral artery disease in Europe: VAS Educational Paper. *Int Angiol*, 37, 327-334.
- ORTIZ-FLORES, A. E., SANTACRUZ, E., JIMÉNEZ-MENDIGUCHIA, L., GARCÍA-CANO, A., NATTERO-CHÁVEZ, L., ESCOBAR-MORREALE, H. F. & LUQUE-RAMÍREZ, M. 2018. Role of sampling times and serum cortisol cut-off concentrations on the routine assessment of adrenal function using the standard cosyntropin test in an academic hospital from Spain: a retrospective chart review. *BMJ Open*, 8, e019273.
- OSSWALD, A., DEUTSCHBEIN, T., BERR, C. M., PLOMER, E., MICKISCH, A., RITZEL, K., SCHOPOHL, J., BEUSCHLEIN, F., FASSNACHT, M., HAHNER, S. & REINCKE, M. 2018. Surviving ectopic Cushing's syndrome: quality of life, cardiovascular and metabolic outcomes in comparison to Cushing's disease during long-term follow-up. *Eur J Endocrinol*, 179, 109-116.
- PATEL, L. M., LAMBERT, P. J., GAGNA, C. E., MAGHARI, A. & LAMBERT, W. C. 2011. Cutaneous signs of systemic disease. *Clin Dermatol*, 29, 511-22.
- PATEL, Z. M., FERNANDEZ-MIRANDA, J., HWANG, P. H., NAYAK, J. V., DODD, R., SAJJADI, H. & JACKLER, R. K. 2020. Letter: Precautions for Endoscopic Transnasal Skull Base Surgery During the COVID-19 Pandemic. *Neurosurgery*, 87,

E66-e67.

- PEPE, J., AGOSTI, P., CIPRIANI, C., TETTAMANTI, M., NOBILI, A., COLANGELO, L., SANTORI, R., CILLI, M. & MINISOLA, S. 2021. Underdiagnosis and undertreatment of osteoporotic patients admitted in internal medicine wards in Italy between 2010 and 2016 (the REPOSI Register). *Endocrine*, 71, 484-493.
- PIVONELLO, R., DE LEO, M., COZZOLINO, A. & COLAO, A. 2015. The Treatment of Cushing's Disease. *Endocr Rev*, 36, 385-486.
- RAFF, H. & CARROLL, T. 2015. Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care. *J Physiol*, 593, 493-506.
- RITZEL, K., BEUSCHLEIN, F., BERR, C., OSSWALD, A., REISCH, N., BIDLINGMAIER, M., SCHNEIDER, H., HONEGGER, J., GEYER, L. L., SCHOPOHL, J. & REINCKE, M. 2015. ACTH after 15 min distinguishes between Cushing's disease and ectopic Cushing's syndrome: a proposal for a short and simple CRH test. *Eur J Endocrinol*, 173, 197-204.
- RUBINSTEIN, G., OSSWALD, A., HOSTER, E., LOSA, M., ELENKOVA, A., ZACHARIEVA, S., MACHADO, M. C., HANZU, F. A., ZOPP, S., RITZEL, K., RIESTER, A., BRAUN, L. T., KREITSCHMANN-ANDERMAHR, I., STORR, H. L., BANSAL, P., BARAHONA, M. J., COSARO, E., DOGANSEN, S. C., JOHNSTON, P. C., SANTOS DE OLIVEIRA, R., RAFTOPOULOS, C., SCARONI, C., VALASSI, E., VAN DER WERFF, S. J. A., SCHOPOHL, J., BEUSCHLEIN, F. & REINCKE, M. 2020. Time to Diagnosis in Cushing's Syndrome: A Meta-Analysis Based on 5367 Patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 105.
- SAKUMA, I., HIGUCHI, S., FUJIMOTO, M., TAKIGUCHI, T., NAKAYAMA, A., TAMURA, A., KOHNO, T., KOMAI, E., SHIGA, A., NAGANO, H., HASHIMOTO, N., SUZUKI, S., MAYAMA, T., KOIDE, H., ONO, K., SASANO, H., TATSUNO, I., YOKOTE, K. & TANAKA, T. 2016. Cushing Syndrome Due to ACTH-Secreting Pheochromocytoma, Aggravated by Glucocorticoid-Driven Positive-Feedback Loop. *J Clin Endocrinol Metab*, 101, 841-6.
- SATHYAKUMAR, S., PAUL, T. V., ASHA, H. S., GNANAMUTHU, B. R., PAUL, M. J., ABRAHAM, D. T., RAJARATNAM, S. & THOMAS, N. 2017. ECTOPIC CUSHING SYNDROME: A 10-YEAR EXPERIENCE FROM A TERTIARY CARE CENTER IN SOUTHERN INDIA. *Endocr Pract*, 23, 907-914.
- SCARONI, C., ZILIO, M., FOTI, M. & BOSCARO, M. 2017. Glucose Metabolism Abnormalities in Cushing Syndrome: From Molecular Basis to Clinical Management. *Endocr Rev*, 38, 189-219.
- SELEK, A., CETINARSLAN, B., CANTURK, Z., TARKUN, I., AKYAY, O. Z., CABUK, B. & CEYLAN, S. 2018. The Utility of Preoperative ACTH/Cortisol Ratio for the Diagnosis and Prognosis of Cushing's Disease. *J Neurosci Rural Pract*, 9, 106-111.
- SERBAN, A. L., SALA, E., CAROSI, G., DEL SINDACO, G., GIAVOLI, C., LOCATELLI, M., AROSIO, M., MANTOVANI, G. & FERRANTE, E. 2019. Recovery of Adrenal Function after Pituitary Surgery in Patients with Cushing Disease: Persistent Remission or Recurrence? *Neuroendocrinology*, 108, 211-218.
- SERRANO-BLANCO, A., PALAO, D. J., LUCIANO, J. V., PINTO-MEZA, A., LUJÁN, L., FERNÁNDEZ, A., ROURA, P., BERTSCH, J., MERCADER, M. & HARO, J. M.

2010. Prevalence of mental disorders in primary care: results from the diagnosis and treatment of mental disorders in primary care study (DASMAP). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 45, 201-10.
- SHARMA, S. T., NIEMAN, L. K. & FEELDERS, R. A. 2015a. Comorbidities in Cushing's disease. *Pituitary*, 18, 188-94.
- SHARMA, S. T., NIEMAN, L. K. & FEELDERS, R. A. 2015b. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol*, 7, 281-93.
- STATISTISCHE ÄMTER DES BUNDES UND DER LÄNDER, G. S. 2020. *Gemeindeverzeichnis-Online* [Online]. Available: <https://www.statistikportal.de/de/gemeindeverzeichnis> [Accessed 06.01. 2020].
- STEFFENSEN, C., DEKKERS, O. M., LYHNE, J., PEDERSEN, B. G., RASMUSSEN, F., RUNGBY, J., POULSEN, P. L. & JØRGENSEN, J. O. L. 2019. Hypercortisolism in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: A Prospective Study of 384 Newly Diagnosed Patients. *Horm Metab Res*, 51, 62-68.
- ŠUPE-DOMIĆ, D., MILAS, G., HOFMAN, I. D., RUMORA, L. & KLARIĆ, I. M. 2016. Daily salivary cortisol profile: Insights from the Croatian Late Adolescence Stress Study (CLASS). *Biochem Med (Zagreb)*, 26, 408-420.
- SYNLAB. 2020. *Einheiten-Umrechner* [Online]. Available: <https://www.synlab.de/human/service/labor-rechner/einheiten-umrechner> [Accessed 05.12. 2020].
- TANI, Y., SUGIYAMA, T., IZUMIYAMA, H., YOSHIMOTO, T., YAMADA, S. & HIRATA, Y. 2011. Differential gene expression profiles of POMC-related enzymes, transcription factors and receptors between non-pituitary and pituitary ACTH-secreting tumors. *Endocr J*, 58, 297-303.
- THAPI, S., LEITER, A., GALSKY, M. & GALLAGHER, E. J. 2019. Recovery from secondary adrenal insufficiency in a patient with immune checkpoint inhibitor therapy induced hypophysitis. *J Immunother Cancer*, 7, 248.
- TORPY, D. J., MULLEN, N., ILIAS, I. & NIEMAN, L. K. 2002. Association of hypertension and hypokalemia with Cushing's syndrome caused by ectopic ACTH secretion: a series of 58 cases. *Ann N Y Acad Sci*, 970, 134-44.
- VALASSI, E., SANTOS, A., YANEVA, M., TÓTH, M., STRASBURGER, C. J., CHANSON, P., WASS, J. A., CHABRE, O., PFEIFER, M., FEELDERS, R. A., TSAGARAKIS, S., TRAINER, P. J., FRANZ, H., ZOPF, K., ZACHARIEVA, S., LAMBERTS, S. W., TABARIN, A. & WEBB, S. M. 2011. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol*, 165, 383-92.
- VALASSI, E., TABARIN, A., BRUE, T., FEELDERS, R. A., REINCKE, M., NETEA-MAIER, R., TÓTH, M., ZACHARIEVA, S., WEBB, S. M., TSAGARAKIS, S., CHANSON, P., PFEIFFER, M., DROSTE, M., KOMERDUS, I., KASTELAN, D., MAITER, D., CHABRE, O., FRANZ, H., SANTOS, A., STRASBURGER, C. J., TRAINER, P. J., NEWELL-PRICE, J. & RAGNARSSON, O. 2019. High mortality within 90 days of diagnosis in patients with Cushing's syndrome: results from the ERCUSYN registry. *Eur J Endocrinol*, 181, 461-472.
- VAN DER VALK, E. S., VAN DEN AKKER, E. L. T., SAVAS, M., KLEINENDORST, L.,

- VISSER, J. A., VAN HAELST, M. M., SHARMA, A. M. & VAN ROSSUM, E. F. C. 2019. A comprehensive diagnostic approach to detect underlying causes of obesity in adults. *Obes Rev*, 20, 795-804.
- VAN HAALEN, F. M., BROERSEN, L. H., JORGENSEN, J. O., PEREIRA, A. M. & DEKKERS, O. M. 2015. Management of endocrine disease: Mortality remains increased in Cushing's disease despite biochemical remission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*, 172, R143-9.
- VAN HERLE, A. J., BIRNBAUM, J. A., SLOMOWITZ, L. A., MAYES, D., CHANDLER, D. W., ROSENBLIT, P. D. & NISSENSON, A. 1998. Paper chromatography prior to cortisol RIA allows for accurate use of the dexamethasone suppression test in chronic renal failure. *Nephron*, 80, 79-84.
- WORKMAN, R. J., VAUGHN, W. K. & STONE, W. J. 1986. Dexamethasone suppression testing in chronic renal failure: pharmacokinetics of dexamethasone and demonstration of a normal hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab*, 63, 741-6.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2020, 10. September. *Timeline: WHO's COVID-19 response* [Online]. Available: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline> [Accessed 24.08. 2020].
- YANEVA, M., MOSNIER-PUDAR, H., DUGUÉ, M. A., GRABAR, S., FULLA, Y. & BERTAGNA, X. 2004. Midnight salivary cortisol for the initial diagnosis of Cushing's syndrome of various causes. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 3345-51.



# Anhang

## A Auswertungsbogen

*Tabelle 6-1: Auswertungsbogen*

Parameter	Legende
Datum Erstvorstellung	Datumsangabe dd/mm/yyyy
Weg in die Klinik	1 – über medizinales System 2 – Zufallsbefund NN_RF 3 – RF adrenal 4 – RF hypophysär 5 – RF andere 6 – Adipositas Abklärung 7 – Einweisung wegen Begleit – Folgeerkrankung 8 – RR nicht gut einstellbar / therapierefraktär 9 – Therapieevaluation bei vorbekanntem Cushing 10 – Rezidiv Verdacht 11 – andere
Vorbestehender Verdacht auf ein Cushing-Syndrom	1 – ja 1 – nein 3 – bekannte Diagnose
Ursprungsorgan	1 – hypophysär 2 – adrenal 3 – paraneoplastisch 4 – Nokardiose 5 – CRH Expression

Makronoduläre adrenale Hyperplasie	1 – ja ; 2 – nein
Geschlecht	1 – weiblich 2 – männlich 3 – divers
Alter	Jahre
Größe	cm
Gewicht	Kilogramm
Body Mass Index	Zahl
Bauchumfang	cm
Aufnahmelabor	
Glukose	1 – regelrecht 2 – gestört 3 – Diabetes mellitus 4 – Erstdiagnose Diabetes mellitus
HbA1C	Zahl
Gesamtcholesterin	mg/dl
LDL	mg/dl
HDL	mg/dl
Triglyceride	mg/dl
Vorerkrankungen	
Arterieller Hypertonus	1 – ja ; 2 – nein
Koronare Herzkrankheit	1 – ja ; 2 – nein
Myokardinfarkt	1 – ja ; 2 – nein
OSAS / OHS	1 – ja ; 2 – nein
Knochendichte	1 – Osteoporose 2 – Osteopenie 3 – normal / keine Osteoporose

Frakturen der Lenden-, Halswirbelsäule	1 – ja ; 2 – nein
Periphere Frakturen	1 – ja ; 2 – nein
Psyche	1 – stabil 2 – instabil 3 – Depression 4 – Psychose
pAVK	1 – ja ; 2 – nein
Cerebrovaskuläres Ereignis / Schlaganfall	1 – ja ; 2 – nein
Diabetes mellitus Typ	1 – 1 2 – 2 3 – 3 4 – kein Diabetes mellitus
PCOS / Olig - , Amenorrhoe	1 – ja ; 2 – nein
Operation Nebenniere	1 – ja ; 2 – nein ; Jahr der Operation
Operation Hypophyse	1 – ja ; 2 – nein ; Jahr der Operation
Medikamente	
Anzahl insgesamt	Zahl
Medikamentengruppe ; Anzahl der Medikamente pro Gruppe	Name ; Zahl
Schilddrüsenmedikation	1 – ja ; 2 – nein
Osteoporosetherapie (Bisphosphonate und Antikörper Therapie)	1 – ja ; 2 – nein
Symptome	
Anzahl insgesamt	Zahl
Zentrale Adipositas	1 – ja ; 2 – nein
Facies lunata	1 – ja ; 2 – nein

Nuchales Fettpolster	1 – ja ; 2 – nein
Hautatrophie	1 – ja ; 2 – nein
Muskelatrophie der Extremitäten	1 – ja ; 2 – nein
Striae rubrae	1 – ja ; 2 – nein
Blutungsneigung	1 – ja ; 2 – nein
Libidoveränderungen	1 – ja ; 2 – nein
Hocke Versuch	1 – auffällig 2 – normal
Anmerkung	Freitext
Gewichtsveränderungen	1 – hoch ; 2 – runter Menge [kg] Zeitspanne der Veränderung [Wochen]
Hirsutismus	1 – ja ; 2 – nein
Gynäkomastie	1 – ja ; 2 – nein
(Gesichts - ) Plethora	1 – ja ; 2 – nein
Schweißneigung (Assié et al.)	1 – ja ; 2 – nein
Schlafstörung	1 – ja ; 2 – nein
Konzentrationsstörung	1 – ja ; 2 – nein
Unterschenkelödeme	1 – ja ; 2 – nein
Akne	1 – ja ; 2 – nein
Leistungsminderung	1 – ja ; 2 – nein
Hypokaliämie	1 – ja ; 2 – nein
Zeitspanne von Symptomen bis Diagnose	Monate
Labor	
Cortisol im Sammelurin	µg/d µg/l
Speichelprofil Wertung	1 – unauffällig

	<p>2 – Laborfehler / präanalytischer Fehler</p> <p>3 – starr / ohne nächtliche Absenkung / aufgehobene Rhythmik</p> <p>4 – mitternächtlich erhöht</p>
Speichelprofil	µg/dl um 7:00, 12:00, 18:00, 00:00
Dexamethason-Hemmtest 1mg Wertung	<p>1 – nicht supprimierbar</p> <p>2 - supprimierbar</p>
Dexamethason-Hemmtest 1mg	nmol/l
Basales ACTH	pg/ml
Dexamethason-Lang-Test Wertung	<p>1 – Suppression auf über 50 Prozent vom Ausgangswert</p> <p>2 – geringere Absenkung als 50% oder keine Absenkung</p>
Dexamethason-Lang-Test Wertung aus ärztlicher Dokumentation	<p>1 – supprimierbar</p> <p>2 – nicht supprimierbar</p> <p>3 – Labor-, präanalytischer Fehler</p>
Dexamethason-Lang-Test	ACTH [pg/ml] und Cortisol [nmol/l] jeweils an d1, d2, d3
CRH Test Wertung	<p>1 – Test ACTH Anstieg über 30%</p> <p>2 – kein Anstieg über 30%</p>
CRH Test Wertung aus ärztlicher Dokumentation	<p>1 – jeweils fehlende Stimulierbarkeit</p> <p>2 – ACTH nicht stimulierbar aber Cortisol</p> <p>3 – Cortisol nicht stimulierbar aber ACTH</p> <p>4 – jeweils stimulierbar</p>
CRH Test	ACTH [pg/ml] und Cortisol [nmol/l] jeweils an T1, T2, T3, T4, T5, T6, T7, T8
Test auf makronoduläre adrenale Hyperplasie	1 – ja ; 2 – nein

Falls Test auf makronoduläre adrenale Hyperplasie	Ergebnis Freitext
Zusatz	Freitext
Nebennierenraumforderung	1 – ja ; 2 – nein
Art der Nebennierenraumforderung	1 – Bilaterale Hyperplasie 2 – Adenom einseitig 3 – Adenom beidseitig 4 – Inzidentalom 5 – Karzinom 6 – Metastase 7 – andere
Hypophysenraumforderung	1 – ja ; 2 – nein
Art der Hypophysenraumforderung	1 – Makroadenom 2 – Mikroadenom 3 – andere 4 – Karzinom
Paraneoplastisch	1 – ja ; 2 – nein
Falls paraneoplastisch: Tumorart	Freitext
Histologie	Freitext
Ki-67	%
Bildgebung	1 – CT 2 – MRT 3 – beide
Operative Therapie	Freitext
Medikamentöse Therapie	Freitext
3 Monate nach Operation geheilt	1 – ja ; 2 – nein
3 Monate nach Operation noch Hydrokortison	1 – ja ; 2 – nein
1. unauffälliger Dexamethason-	Datum ; Testergebnis [nmol/l]; Wochenanzahl nach

Hemmtest nach Operation	Operation
1. unauffälliger ACTH Test nach Operation	Datum ; Testergebnis in [nmol/l]; Wochenanzahl nach Operation
Rezidiv	1 – ja ; 2 – nein ; 3 – Verdacht ; Wochenanzahl nach Operation ; Anzahl Rezidive
Persistenz	1 – ja ; 0 – nein
Hydrokortison Dosis in der Nachsorge	[mg/d] an 4 Terminen im ersten Jahr nach Therapie, anschließend an 2 Terminen pro Jahr

## 7 Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

### Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Emma Johanna Hammer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Häufigkeit und klinische Differenzierung der Unterformen des endogenen Cushing - Syndroms / Frequency of occurrence and clinical subtype differentiation of endogenous Cushing syndrome, selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors;

[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## 8 Curriculum vitae

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."





## 9 Danksagung

Vordergründig möchte ich mich bei meinem Erstbetreuer Herrn Prof. Dr. med. Joachim Spranger sowie meinem Doktorvater und direktem Betreuer Herrn PD Dr. med. Ulf Elbelt für die Möglichkeit bedanken, in Ihrer Klinik und zu diesem spannenden Thema forschen zu dürfen. Besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Elbelt für die wunderbare Betreuung meiner Arbeit. Außerdem vielen lieben Dank meiner Familie und meinen Freund\*innen, die mir stets zur Seite stehen