

Aus der medizinischen Abteilung für Endokrinologie  
der Heinrich-Heine-Universitätsklinik Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Werner A. Scherbaum

---

**Prä- und postoperativer Verlauf von Body Mass Index,  
Diabetes mellitus, Blutdruckverhalten und Cholesterin-  
werten bei 52 Patienten mit  
endogenem Hyperkortisolismus**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Medizin  
Der Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

**Birte Prange**

2005

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab  
Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. Feldkamp

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Sabel

### **Danksagung**

*Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. J. Feldkamp für die Überlassung des Themas und die stets gewährte freundliche Hilfe, fachliche Unterstützung sowie die konstruktive und kritische Betreuung bei der Anfertigung der Dissertationsarbeit.*

*Mein besonderer Dank gilt meinem Bruder, Phillip Großkopf, für die zeitintensive fachliche Unterstützung bei der Erstellung der medizinischen Statistik und für die zu jeder Tages- und Nachtzeit gewährte Hilfe bei der Beseitigung von Problemen in der Datenverarbeitung.*

*Weiterhin möchte ich meiner Familie für Ihre Hilfe, Unterstützung und Korrekturen danken, sowie all denen, die mir mit Ihren Anregungen und Einsichten bei dieser Arbeit zur Seite gestanden haben.*

## Inhaltsverzeichnis

|                                              | Seite |
|----------------------------------------------|-------|
| Abkürzungsverzeichnis                        | 3     |
| Abbildungsverzeichnis                        | 4     |
| I. <u>Einleitung</u>                         | 5     |
| 1) Geschlechterverteilung                    | 5     |
| 2) Epidemiologie                             | 5     |
| 3) Manifestationsalter                       | 5     |
| 4) Einteilung des endogenen Cushing-Syndroms | 6     |
| 5) Symptomatik                               | 6     |
| 6) Diagnose und Differentialdiagnose         | 8     |
| 7) Therapie                                  | 10    |
| II. <u>Fragestellung</u>                     | 12    |
| III. <u>Auswahl des Patientenguts</u>        | 13    |
| IV. <u>Methodik</u>                          | 14    |
| 1) Vorgehensweise                            | 14    |
| 2) Body Mass Index                           | 14    |
| 3) Arterieller Hypertonus                    | 15    |
| 4) Diabetes mellitus                         | 15    |
| 5) Cholesterin                               | 16    |
| 6) Osteoporose                               | 16    |
| 7) Medikamentenanalyse                       | 16    |
| 8) Diagnostische endokrinologische Verfahren | 17    |
| a) CRH-Test                                  | 17    |
| b) Niedrigdosierter Dexamethasonhemmtest     | 18    |
| c) Hochdosierter Dexamethasonhemmtest        | 18    |
| d) Kortisolausscheidung                      | 18    |
| 9) Statistische Erhebungen                   | 19    |
| 10) Ergebnisdarstellung                      | 19    |
| V. <u>Ergebnisse</u>                         | 20    |
| 1) Geschlechterverteilung                    | 20    |
| 2) Altersverteilung                          | 21    |
| 3) Ätiologie                                 | 22    |
| 4) Adipositas                                | 23    |
| a) Gewicht                                   | 23    |
| b) Body Mass Index                           | 23    |

|                                             |    |
|---------------------------------------------|----|
| 5) Arterieller Hypertonus                   | 27 |
| a) Systolischer und diastolischer Blutdruck | 27 |
| b) Antihypertonikaeinnahme                  | 29 |
| c) Zusammenfassung Hypertonus               | 30 |
| 6) Diabetes mellitus                        | 33 |
| a) Blutzucker                               | 33 |
| b) HbA1c                                    | 34 |
| c) Antidiabetika                            | 34 |
| d) Zusammenfassung Diabetes mellitus        | 34 |
| 7) Fettstoffwechsel                         | 37 |
| a) Cholesterin                              | 37 |
| b) Lipidsenkende Medikamente                | 38 |
| 8) Osteoporose                              | 39 |
| VI. <u>Diskussion</u>                       | 41 |
| 1) Einleitung                               | 41 |
| 2) Adipositas                               | 42 |
| 3) Arterieller Hypertonus                   | 43 |
| 4) Diabetes mellitus                        | 46 |
| 5) Cholesterin                              | 49 |
| 6) Osteoporose                              | 50 |
| 7) Kardiovaskuläre Mortalität               | 53 |
| VII. <u>Zusammenfassung</u>                 | 55 |
| VIII. <u>Literaturverzeichnis</u>           | 57 |
| IX. <u>Lebenslauf</u>                       | 65 |
| X. <u>Abstract</u>                          | 66 |

## **Abkürzungsverzeichnis**

|                   |                                                          |
|-------------------|----------------------------------------------------------|
| <i>A</i>          | <i>Adenom der Nebenniere</i>                             |
| <i>ACE-Hemmer</i> | <i>Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer</i>               |
| <i>ACTH</i>       | <i>Adrenocorticotropes Hormon</i>                        |
| <i>AH</i>         | <i>Arterielle Hypertonie ohne medikamentöse Therapie</i> |
| <i>BMI</i>        | <i>Body Mass Index</i>                                   |
| <i>CA</i>         | <i>Carzinom der Nebenniere</i>                           |
| <i>CRH</i>        | <i>Cortikotropin-Releasing-Hormon</i>                    |
| <i>CSE-Hemmer</i> | <i>Cholesterinsynthese-Hemmer (= Statine)</i>            |
| <i>Diab</i>       | <i>Diabetes mellitus</i>                                 |
| <i>Diast</i>      | <i>Diastolisch</i>                                       |
| <i>E</i>          | <i>Ektopes Cushing-Syndrom</i>                           |
| <i>G</i>          | <i>Gesamtpatientenkollektiv</i>                          |
| <i>GAH</i>        | <i>Grenzwerthypertonus</i>                               |
| <i>GTS</i>        | <i>Glukosetoleranzstörung</i>                            |
| <i>HDL</i>        | <i>High-Density-Lipoprotein</i>                          |
| <i>LDL</i>        | <i>Low-Density-Lipoprotein</i>                           |
| <i>M</i>          | <i>Morbus Cushing</i>                                    |
| <i>MAH</i>        | <i>Medikamentös eingestellter Hypertonus</i>             |
| <i>MW +/- SD</i>  | <i>Mittelwert plus/minus Standardabweichung</i>          |
| <i>MW</i>         | <i>Mittelwert</i>                                        |
| <i>N</i>          | <i>Normal</i>                                            |
| <i>OGTT</i>       | <i>Oraler Glukosetoleranztest</i>                        |
| <i>RR</i>         | <i>Blutdruck</i>                                         |
| <i>Syst</i>       | <i>Systolisch</i>                                        |
| <i>WHO</i>        | <i>World Health Organisation</i>                         |

## **Abbildungsverzeichnis:**

- Abb.1.1.** Geschlechterverteilung für das Gesamtpatientenkollektiv
- Abb.1.2.** Geschlechterverteilung separiert nach Ätiologie des Cushing-Syndroms
- Abb.2.1.** Mittleres Alter zum Zeitpunkt der Operation des Gesamtpatientenkollektivs, der Patienten mit Morbus Cushing, der Patienten mit Nebennierenadenom, der Patienten mit ektopem Cushing-Syndrom und der Patienten mit Nebennierencarcinom
- Abb.2.2.** Altersverteilung des Gesamtpatientenkollektivs zum Zeitpunkt der Operation
- Abb.3.1.** Erkrankungsätiologie aller ermittelten Patienten
- Abb.4.1.** Mittleres Gewicht des Gesamtpatientenkollektivs, der Patienten mit Morbus Cushing, der Patienten mit Nebennierenadenom, der Patienten mit ektopem Cushing-Syndrom und der Patienten mit Nebennierencarcinom
- Abb.4.2.** Mittlerer BMI des Gesamtpatientenkollektivs, der Patienten mit Morbus Cushing, der Patienten mit Nebennierenadenom, der Patienten mit ektopem Cushing-Syndrom und der Patienten mit Nebennierencarcinom
- Abb.4.3.** BMI-Werte  $\geq 25$  bzw.  $< 25$  für das ermittelte Gesamtpatientenkollektiv
- Abb.4.4.** BMI-Werte  $\geq 25$  bzw.  $< 25$  bei 29 Patienten mit Morbus Cushing
- Abb.4.5.** BMI-Werte  $\geq 25$  bzw.  $< 25$  bei 14 Patienten mit Nebennierenadenom
- Abb.4.6.** BMI-Werte  $\geq 25$  bzw.  $< 25$  bei 3 Patienten mit ektopem Cushing-Syndrom
- Abb.4.7.** BMI-Werte  $\geq 25$  bzw.  $< 25$  bei 2 Patienten mit Nebennierencarcinom
- Abb.5.1.** Systolische mittlere Blutdruckwerte vor und ein Jahr nach der Operation für das Gesamtpatientenkollektiv, für die Patienten mit Morbus Cushing, für die Patienten mit Nebennierenadenom, für die Patienten mit ektopem Cushing-Syndrom und für die Patienten mit Nebennierencarcinom
- Abb.5.2.** Diastolische mittlere Blutdruckwerte vor und ein Jahr nach der Operation für das Gesamtpatientenkollektiv, für die Patienten mit Morbus Cushing, für die Patienten mit Nebennierenadenom, für die Patienten mit ektopem Cushing-Syndrom und für die Patienten mit Nebennierencarcinom
- Abb.5.3.** Einnahme von Antihypertensiva des Gesamtpatientenkollektivs und unterteilt nach Ätiologie
- Abb.5.4.** Blutdruckverhalten des Gesamtpatientenkollektivs
- Abb.5.5.** Blutdruckverhalten der Patienten mit Morbus Cushing
- Abb.5.6.** Blutdruckverhalten der Patienten mit Nebennierenadenom
- Abb.5.7.** Blutdruckverhalten der Patienten mit ektopem Cushing-Syndrom
- Abb.6.1.** Blutzuckermittelwerte des ermittelten Gesamtpatientenkollektivs, der Patienten mit Morbus Cushing, der Patienten mit Nebennierenadenom, der Patienten mit ektopem Cushing-Syndrom und der Patienten mit Nebennierencarcinom
- Abb.6.2.** HbA1c-Mittelwerte des ermittelten Gesamtpatientenkollektivs
- Abb.6.3.** Diabetes mellitus des Gesamtpatientenkollektivs
- Abb.6.4.** Diabetes mellitus bei den Patienten mit Morbus Cushing
- Abb.6.5.** Diabetes mellitus bei den Patienten mit Nebennierenadenom
- Abb.6.6.** Postoperativer Verlauf der Patienten mit präoperativ diagnostiziertem Diabetes mellitus
- Abb.7.1.** Cholesterin-Mittelwerte des Gesamtpatientenkollektivs
- Abb.7.2.** Cholesterinwerte des Gesamtpatientenkollektivs
- Abb.8.1.** Osteoporose des Gesamtpatientenkollektivs
- Abb.8.2.** Osteoporose bei den Patienten mit Morbus Cushing
- Abb.8.3.** Osteoporose bei den Patienten mit Nebennierenadenom
- Abb.8.4.** Osteoporose bei den Patienten mit ektopem Cushing-Syndrom

## ***I. Einleitung***

Das Cushing-Syndrom wurde erstmalig durch Harvey Cushing (Philadelphia, 1869-1939) im Jahre 1912 beschrieben. Dabei dokumentierte der amerikanische Neurochirurg die Symptome einer länger andauernden, inadäquaten, endogenen Überproduktion von Plasmakortikoiden [29].

Die Ursache für diesen endogenen Hyperkortisolismus ist in Europa und in den USA in den meisten Fällen (70-80%) ein ACTH-produzierendes Adenom der Hypophyse [47,63,66,99,136]. In Japan hingegen wird in über der Hälfte aller Fälle ein Nebennierenadenom als Ursache des Cushing-Syndroms beschrieben [56].

Carzinome der Nebenniere oder ektope, hormonaktive Tumore sind weltweit eher selten [11,26,56,57,63,99,123].

### 1 Geschlechterverteilung

Frauen sind in einem Verhältnis zwischen 1:3 bis zu 1:9 deutlich häufiger betroffen als Männer [10,11,37,47,48,56,57,59,63,72,77,87,95,96,99,135,136]. Hier von unterscheidet sich das ektope Cushing-Syndrom, welches häufiger bei Männern als bei Frauen beobachtet wird, und das Nebennierencarzinom, das unter den Geschlechtern ungefähr äquivalent vertreten ist [4,57].

### 2 Epidemiologie

Mit einer in der Literatur angegebenen Inzidenz zwischen 0,7 und 2,4 Fällen pro 1 Million Einwohner pro Jahr sowie einer Prävalenz von 39,1 Fällen pro 1 Million Einwohner handelt es sich bei dem endogenen Cushing-Syndrom um eine eher seltene Erkrankung [2,10,37]. Davon abzugrenzen ist das sicherlich deutlich häufigere iatrogene, medikamenteninduzierte Cushing-Syndrom, welches durch exogene Zufuhr von Kortikosteroiden verursacht wird.

### 3 Manifestationsalter

Das Cushing-Syndrom kann theoretisch in jedem Alter auftreten [72,101]. Obwohl in der Literatur das typische Manifestationsalter im mittleren bis höheren Lebensalter beschrieben wird, gibt es durchaus eine nicht seltene Dokumentation von Fällen im Kindesalter [30,39,47,77].

Das mittlere Manifestationsalter des Cushing-Syndroms wird in diversen klinischen Studien der letzten Jahrzehnte zwischen 33 Jahren und 40,5 Jahren durchschnittlich angegeben [10,39,48,57,59,61,72,77,81,87,103,136].

Bei dem ektopten Cushing-Syndrom dagegen liegt das durchschnittliche Erkrankungsalter im Mittel signifikant höher als bei den anderen Cushingformen [4,57,136].

#### 4 Einteilung des endogenen Cushing-Syndroms

Man unterscheidet zwischen ACTH-abhängigen und ACTH-unabhängigen Formen des endogenen Cushing-Syndroms. Zu den ACTH-abhängigen Formen gehören als häufigste Ursache eines endogenen Cushing-Syndroms die ACTH-produzierenden Hypophysenadenome sowie die ektopten ACTH-, oder seltener, die CRH-bildenden Tumore. Bei den ACTH-unabhängigen Cushingformen sind die Nebennierenadenome und -carzinome sowie die sehr seltene mikro- oder makronoduläre Hyperplasie zu nennen [12].

#### 5 Symptomatik

Die Symptome des Cushing-Syndroms sind multipel und anfangs oft nicht pathognomisch für ein Cushing-Syndrom [11,24,77,105,136]. Häufig zeigt sich erst nach einigen Jahren das sehr eindrucksvolle Gesamtbild des Cushing-Syndroms.

Im Vordergrund der klinischen Symptomatik steht besonders die zentripetale Adipositas mit Vermehrung der dorsozervikalen und facialen Fettpolster (sog. Büffelnacken und Vollmondgesicht) bei einer gleichzeitig bestehenden Umfangminderung der Extremitäten mit proximal betonter Muskelschwäche [30,55,77,82,105].

Die vulnerable atrophische Haut weist oft typische Striae rubrae distensae an Schulter, Abdomen und Hüftregion auf [11,30,77].

Bei Frauen können als Zeichen des Androgenexzesses eine vermehrte Aknebildung sowie ein Hirsutismus richtungsweisend sein. Weitere typische Symptome sind Zyklusstörungen und Amenorrhoe bei Frauen bzw. Libido- und Potenzverlust bei Männern [11,24,77,82,136].

Viele Patienten weisen zudem psychiatrische Auffälligkeiten wie Labilität und Depressionen bis hin zu Angstattacken und paranoiden Zuständen auf [55,77,102,136].

Als wichtige klinische Kardinalsymptome sind unter anderem besonders die arterielle Hypertonie, die gestörte Glukosetoleranz bis hin zum manifesten Diabetes

mellitus, die Adipositas sowie eine Hypercholesterinämie zu nennen [4,11,24,30,55,72,77,82].

Aufgrund der massiven Komplikationen, die aus den letztgenannten Symptomen resultieren können, wurden diese Leitsymptome in unserer Studie gesondert berücksichtigt.

Als Todesursachen beim unbehandelten Cushing-Syndrom hat die arterielle Hypertonie mit ihren hieraus resultierenden kardiovaskulären Komplikationen wie Arteriosklerose, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und Apoplex sicherlich eine besonders hohe Bedeutung [77,136].

Als Ursachen dieser endokrin bedingten Hypertonie werden vor allem die mineralokortikoide, also salzretinierende Wirkung der Glukokortikoide sowie eine Überaktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems angesehen.

Die bei länger bestehendem Hyperkortisolismus auftretenden Störungen der Glukosehomöostase werden vor allem durch die insulinantagonistische Wirkung von Glukokortikoiden bedingt. Regelmäßige Blutzuckeruntersuchungen sowie Urinuntersuchungen sind somit unabdingbar.

Durch die Mobilisierung von Lipiddepots steigen freie Fettsäuren sowie Cholesterin im Blut an. Als Folge hiervon kann es zu massiven arteriosklerotischen Veränderungen mit allen hieraus bedingten Komplikationen kommen [38,136].

Die häufig zu beobachtenden glukokortikoidinduzierten Störungen des ossären Aufbaus sind zum einen auf eine direkte Behinderung des Knochenmatrixaufbaus bzw. der Osteoblastenaktivität zurückzuführen, zum anderen auf eine vermehrte osteoklastische Tätigkeit und eine Hemmung der enteralen Calciumresorption [100,111].

Bei Fortbestehen kann eine ausgeprägte generalisierte Osteoporose mit der Gefahr multipler Spontanfrakturen resultieren [102].

Während bei den benignen Cushingformen eher die kardiovaskulären und metabolischen Komplikationen sowie die erhöhte Neigung zu Infekten die Prognose bei Spontanverlauf limitieren, beeinflussen bei den Patienten mit Nebennierencarcinom oder mit ektopem Tumor meist die Malignität der Grunderkrankung sowie das Staging des Tumorleidens die Lebenserwartung. Dabei ist die Prognose bei den ektopen Cushingformen sowie bei den Patienten mit Nebennierencarcinom deutlich schlechter als bei den übrigen Cushingformen [56,123,136].

Jegliche Verzögerung der Therapie kann zu einer Schädigung des kardiovaskulären und metabolischen Systems führen und bei längerem Fortbestehen irreversible Komplikationen bedingen [104,136].

Somit ist von prognoseentscheidender Bedeutung vor allem die rasche Diagnose und schnelle Einleitung einer adäquaten Therapie.

## 6 Diagnose und Differentialdiagnose

Zur Diagnose eines Cushing-Syndroms stehen neben dem klinischen Erscheinungsbild verschiedene endokrinologische Testverfahren sowie bildgebende Verfahren zur Verfügung. Der entscheidende Punkt in der Diagnostik ist vor allem der frühzeitige Verdacht auf ein Cushing-Syndrom [117]. Kein Testverfahren alleine vermag es, ein Cushing-Syndrom sicher auszuschließen, so dass stets das Zusammenspiel der genauen Analyse der klinischen Symptomatik, die Nutzung mehrerer endokrinologischer Tests sowie die Anwendung moderner bildgebender Verfahren zur Diagnosesicherung beitragen [33,42,53,55,60,62,72,117,135].

Zu den heutzutage gängigen biochemischen Testverfahren zur Diagnosesicherung eines Hyperkortisolismus gehören unter anderem der niedrigdosierte Dexamethasonkurztest, die Messung des freien Kortisols im 24-Stunden-Urin sowie die Analyse der Kortisoltagesrhythmik im Serum [18,62,63,90,137]. Sowohl die Messung der freien Urin-Kortisolkonzentration als auch die Bestimmung der Kortisolkonzentration nach niedrigdosierter Gabe von Dexamethason gelten als sehr valide Screeningverfahren zur Identifizierung eines Cushing-Syndroms unterschiedlicher Genese [6,57,62,63,64,88,90,118,137]. Dabei spricht ein erhöhtes oder normales Kortisol im Serum sowie eine Kortisolerhöhung im 24-Stunden-Urin bei fehlender Supprimierbarkeit durch niedrige Dexamethasongaben und eine aufgehobene Kortisoltagesrhythmik für ein Cushing-Syndrom [6,18,62,137]. Bei Nachweis eines bestehenden Hyperkortisolismus sollte als nächstes die ätiologische Zuordnung des Glukokortikoidexzesses erfolgen [60,117].

Dabei gilt die Bestimmung des ACTH's im Plasma mittels moderner immunradiometrischer Assays mit einer in der Literatur beschriebenen Sensitivität von 81% und einer Spezifität von 79% sowie einer Akkuratität von 81% als wichtiges Verfahren zur Differentialdiagnose des Hyperkortisolismus [98]. Ein normales oder erhöhtes ACTH im Plasma bestätigt das Vorliegen einer ACTH-abhängigen Genese des Cushing-Syndroms. Bei Vorliegen eines adrenal bedingten Hyperkortisolismus hingegen finden sich erniedrigte oder niedrig-normale ACTH-Werte.

In den meisten Zentren wird die ACTH-Bestimmung im Rahmen eines CRH-Tests durchgeführt, der heutzutage als eine der wichtigsten Methoden zur Differentialdiagnose des Hyperkortisolismus gilt [25,33,62,116].

Bei Patienten mit adrenergem Cushing-Syndrom bleiben ACTH und Kortisol im Serum nach Bolusinjektion von CRH bei den folgenden Blutabnahmen im Abstand von 15 Minuten supprimiert. Dagegen steigen bei den Patienten mit hypophysärem Cushing-Syndrom sowohl Kortisol als auch ACTH nach Gabe von CRH an. Patienten mit ektopter ACTH-Sekretion zeigen in den meisten Fällen keinen weiteren Anstieg des basal erhöhten ACTH.

Zur weiteren Abgrenzung dient der Einsatz des hochdosierten Dexamethasonhemmtests zur Differentialdiagnose zwischen einem ACTH-produzierenden Adenom der Hypophyse und einem ektopen hormonproduzierenden Tumor [43,55]. Bei Supprimierbarkeit des Kortisols im Serum oder Urin um mehr als 50% des Ausgangsbasalwertes ist von einer hypophysären Genese auszugehen. Lassen sich die Kortisolwerte im Serum und Urin nach hochdosierter Gabe von Dexamethason nicht supprimieren, so spricht dies für einen ektopen Tumor.

Die Sensitivität des CRH-Tests zur Differentialdiagnose eines Cushing-Syndroms wird je nach genutzten Testkriterien in der Literatur angegeben mit Werten zwischen 85% bis zu Werten von größer 90% [57,62,93,94,126].

Die Spezifität wird in der Literatur dokumentiert zwischen 89% bis hin zu Werten von 90 bis 100% [57,62,93,94,126]. Die Akkuratheit des CRH-Tests wird angegeben zwischen 84% und 90% [45,57,93].

Für den hochdosierten Dexamethasonhemmtest wird bei Nutzung des klassischen Testkriteriums einer mindestens 50-prozentigen Suppression des Kortisols im Serum bzw. Urin eine Spezifität zwischen 66,7% bis 92% sowie eine Sensitivität zwischen 81% bis 92% in verschiedenen Studien dokumentiert [4,32,43,62,93]. Invitti et al. hingegen zeigten bei Anwendung eines höheren Suppressionskriteriums von einer mindestens 80-prozentigen Senkung des Plasmakortisols oder Urinkortisols eine Spezifität von 100% zu Lasten der Sensitivität des Dexamethasonlangtests [57].

Die größte differentialdiagnostische Aussagekraft hat sicherlich mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 98% die Kombination des CRH-Tests mit dem hochdosierten Dexamethasontest, wie von Niemann et al. 1986 beschrieben wird [93].

Bei fehlender Suppression im Dexamethasonlangtest oder bei negativem CRH-Test sollte zur genaueren Lokalisation der ACTH-produzierenden Quelle als nächster Schritt eine Katheterisierung des Sinus petrosus inferior mit CRH-Stimulation und folgender ACTH-Spiegelbestimmung zentral im Sinus petrosus sowie im peripheren Blut erfolgen. Durch Bestimmung des zentral-peripheren ACTH-Gradienten erlaubt dieses Verfahren eine sehr sichere Differenzierung zwischen ektopter ACTH-Sekretion (Gradient  $< 3,0$ ) und zentraler ACTH-Sekretion (Gradient  $> 3,0$ ) [57].

Erst nach den endokrinologischen Testverfahren schließen sich in der Regel, je nach Testergebnis, bildgebende Verfahren wie Sonographie und Computertomographie des Abdomens bzw. die kernspintomographische Untersuchung der Hypophysenregion zur Lokalisationsdiagnostik an.

## 7 Therapie

Unbehandelt führt der endogene Hyperkortisolismus innerhalb kurzer Zeit zu schweren Komplikationen und weist bei Spontanverlauf eine sehr hohe Sterblichkeit auf [37,104,136]. Aus diesem Grund sind eine rasche Diagnostik sowie die schnelle Einleitung einer adäquaten Therapie notwendig.

Heutzutage gilt die transphenoidale Hypophysenexploration und gegebenenfalls Adenomextirpation in den meisten Zentren als die therapeutische Methode der ersten Wahl und hat die bilaterale Adrenalektomie als primäre Behandlungsmethode des M. Cushing ersetzt [10,11,17,23,24,50,58,67,68,70,80,81,83,92,108,121,124,135].

Als wesentliche Vorteile der transphenoidalen Operation sind vor allem die Sanierung des Hyperkortisolismus ohne permanente Schädigung der hypothalamisch-hypophysären Achse und somit meist ohne lebenslange Substitutionsbedürftigkeit von Steroiden und anderen Hormonen zu nennen [5,17,79].

Größere perioperative Komplikationen wie Liquorfisteln, Rhinorrhoe, Meningitiden, permanenter Diabetes insipidus, cerebrale Hämorrhagien, intraoperative Blutungen, visuelle Schädigungen, Sinusitiden, Myokardinfarkte, tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenembolien werden von den meisten Autoren als selten beschrieben [10,11,14,48,58,70,72,77,79,118,137].

Die perioperative Mortalität wird in der Literatur angegeben zwischen 0% bis zu 7% [10,11,14,48,72,77,118,137].

Vor Einführung der Hypophysen-Chirurgie galt die bilaterale Adrenalektomie als Verfahren der Wahl zur Therapie des Cushing-Syndroms [73,99,136].

Durch die aber häufig auftretenden Komplikationen dieser Vorgehensweise, wie die hohe Inzidenz von teilweise nach langen Jahren auftretenden hypophysären Neoplasien mit Induktion eines Nelson-Syndroms sowie die höhere perioperative Morbidität und Mortalität und die Gefahr einer akuten Adrenalinsuffizienz bzw. Addisonkrise bei permanenter hormoneller Substitutionsbedürftigkeit, hat dieses Verfahren heutzutage nahezu keine Bedeutung mehr und ist nur noch Sonderfällen vorbehalten [5,26,47,63,86,121].

Weitere therapeutische Optionen neben der bilateralen Adrenalektomie mit heutzutage geringer Bedeutung sind die Therapie mit adrenostatistischen Medikamenten, die Radiatio oder eine Kombination aus operativen Verfahren und Radiatio [5,19,59,73,87,128,131].

Auch diese Therapieoptionen gelten heutzutage in den meisten Zentren lediglich als Alternative in Sonderfällen oder als Option bei fehlendem Lokisationsnachweis bzw. erfolgloser primärer Hypophysenoperation.

Beim adrenergem Cushing-Syndrom gilt die chirurgische Entfernung des Nebennierentumors mittels laparoskopischer oder aber klassischer, offener, unilateraler Adrenalektomie als Verfahren der Wahl [5,41,99,132].

Im Falle eines Nebennierencarzinoms dagegen werden frühzeitig radikalere operative Verfahren, eventuell unter Mitnahme von Nachbarorganen, eingesetzt [1,5]. Bei fortgeschrittener Metastasierung gilt der Einsatz von Mitotane (o,p`DDD) sowie alternativ anderer chemotherapeutischer Verfahren als Therapie der Wahl [1,5].

Auch bei ektopen Tumoren gilt bei vorhandener Lokalisationsdiagnostik das rasche Einleiten einer radikalen operativen Therapie als erste Option [5,99]. Bei fehlender Ortung des Tumors mittels bildgebender Verfahren und nicht weit fortgeschrittenem Grundleiden des Patienten ist eine bilaterale Adrenalektomie oder der Einsatz von adrenostatischen Medikamenten als Alternativverfahren zur Therapie des Glukokortikoidüberschusses empfehlenswert [5,99].

Dennoch ist die Prognose sowohl des ektopen Cushing-Syndroms als auch des Nebennierencarzinoms schlecht und eine kurative Therapie aufgrund fortgeschrittener Metastasierung oft nicht möglich [5,96,99,136].

## ***II. Fragestellung***

Ein Großteil der durch das Cushing-Syndrom induzierten Symptome gilt als Hauptrisikofaktor für eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Insbesondere wird das Bestehen eines arteriellen Hypertonus, einer Adipositas, eines Diabetes mellitus und einer Hypercholesterinämie bei Patienten mit endogenem Hyperkortisolismus als Hauptkomplikation der inadäquaten Kortisolproduktion gewertet und für die erhöhte Sterblichkeit verantwortlich gemacht.

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, anhand des Datenmaterials von 52 Patienten mit endogenem Hyperkortisolismus unterschiedlicher Genese die präoperativen Untersuchungsergebnisse mit den Daten 1 Jahr nach der Operation zu vergleichen. Dabei sollte der Beantwortung der Frage nachgegangen werden, inwieweit die Symptome dieser Erkrankung durch operative Sanierung reversibel sind und die Langzeitfolgen der inadäquaten Kortisolüberproduktion vermieden werden können.

Im Besonderen wurde eruiert, ob im klinischen Langzeitverlauf durch die biochemische Heilung eine Verbesserung kardiovaskulärer und metabolischer Risikofaktoren induziert werden konnte.

Ein wichtiger Augenmerk wurde hierbei auf den prä- und postoperativen Verlauf von Blutdruckverhalten (systolisch und diastolisch), Gewicht und Body Mass Index, Blutzucker und HbA1c sowie Verhalten des Fettstoffwechsels gelegt.

Zudem wurde anhand der Medikamentenanamnese die Verbesserung einer Behandlungsbedürftigkeit des Bluthochdrucks, des Diabetes mellitus und des Fettstoffwechsels überprüft.

### ***III. Auswahl des Patientenguts***

Es wurden alle Patienten erfasst, die sich in dem Beobachtungszeitraum vom 1.1.1990 bis zum 1.12.2003 in der endokrinologischen Abteilung der Heinrich-Heine-Universitätsklinik vorstellten und an einem endogenen Hyperkortisolismus erkrankt waren oder bereits aufgrund des Hyperkortisolismus operiert worden waren.

Berücksichtigt wurden dabei alle Patienten, bei denen der prä- und postoperative Krankheitsverlauf verfolgt und dokumentiert wurde. Bei fehlendem eigenem Datenmaterial wurde versucht, die fehlenden Daten durch Zusammenarbeit mit den betreuenden Hausärzten zu vervollständigen.

Dabei wurden zunächst 63 Patienten ermittelt, die an einem Cushing-Syndrom adrenaler Genese (Nebennierenadenom oder Nebennierencarcinom), hypophysärer oder ektopter Genese erkrankt waren.

Patienten, die nur prä- oder nur postoperativ beurteilt werden konnten, und Patienten mit iatrogen induziertem Cushing-Syndrom wurden ausgeschlossen. Auch Patienten, die aufgrund unterschiedlichster Ursachen während des Beobachtungszeitraums nicht operiert wurden, fielen unter diese Ausschlusskriterien.

Letztendlich wurden insgesamt 52 Patienten in die Studie aufgenommen, die den Auswahlkriterien entsprachen. Von den 52 Patienten waren 43 weiblichen Geschlechts und 9 männlichen Geschlechts. Insgesamt 57% der Patienten wiesen als Ursache für das Cushing-Syndrom ein ACTH-produzierendes Hypophysenadenom auf. Seltener Ursachen waren bei 31% der Patienten kortisolproduzierende Nebennierenadenome, bei 8% der Patienten ektope hormonbildende Tumore und bei zwei Patienten ein kortisolproduzierendes Nebennierencarcinom. Von den vier Patienten mit ektopter Hormonproduktion konnte bei zwei der Patienten ein Carzinoid der Lunge und bei einem Patienten ein Bronchialcarzinoid als Ursache der Hormonproduktion identifiziert werden. Bei dem vierten Patienten blieb die Lokalisationssuche des Primärtumors trotz Hypophysenexploration, bilateraler Adrenalektomie sowie Thymektomie erfolglos.

## **IV. Methodik**

### 1 Vorgehensweise

Für unsere retrospektive Analyse wurde zur Ermittlung der Patientendaten sowie endokrinologischer und allgemeiner Labor- und Testwerte im Archiv der endokrinologischen Abteilung der MNR-Klinik der Heinrich-Heine-Universitätsklinik Düsseldorf Einblick genommen in die Patientenakten aller endokrinologisch betreuten Patienten, die den oben genannten Auswahlkriterien entsprachen. Berücksichtigt wurden sowohl prä- als auch postoperative Daten der Patienten. Es wurden allgemeine Patientendaten sowie die Diagnose und das Operationsdatum eruiert. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die klinischen prä- und postoperativen Daten bezüglich des Gewichtes, des Blutdruckverhaltens, des Glukosestoffwechsels sowie des Fettstoffwechsels gerichtet.

Zudem wurde bei allen Patienten versucht, eine möglichst genaue Medikamentenanamnese prä- und postoperativ zu ermitteln. Außerdem wurden endokrinologische sowie allgemeine Laborwerte erhoben. Dabei wurden Daten möglichst genau kurz vor der operativen Therapie bzw. ein Jahr nach der chirurgischen Sanierung ermittelt.

Bei fehlendem prä- oder postoperativem Datenmaterial wurden zudem die Hausärzte kontaktiert, um die Werte zu ergänzen.

Folgende Parameter wurden erhoben:

### 2 Body Mass Index

Der Body Mass Index (BMI) dient der indirekten Abschätzung der Fettmasse.

Nach der Gewichtsklassifikation der WHO gilt ein Body Mass Index von 18,5 bis 24,9 kg/m<sup>2</sup> als normwertig. Pathologisch erhöhte Werte liegen ab einem Body Mass Index von  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> vor.

Die Berechnung des Body Mass Indexes erfolgt durch die Formel:

$$\frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$$

### 3 Arterieller Hypertonus

Ein arterieller Hypertonus wurde bestätigt bei pathologischen Blutdruckwerten in mehrfachen Messungen sowie bei Patienten, bei denen die Diagnose eines arteriellen Hypertonus in der Krankenakte vermerkt wurde, und bei allen Patienten, die Antihypertensiva einnahmen.

Nach der Definition der INC/ NIH (USA 1997) wurde ein arterieller Hypertonus bei systolischen Blutdruckwerten von  $\geq 140$  mmHg und diastolischen Blutdruckwerten von  $\geq 90$  mmHg bestätigt. Insgesamt werden nach dieser Definition 3 Stadien eines arteriellen Hypertonus unterschieden (Std. I: 140-159 mmHg; Std. II: 160-179 mmHg; Std. III:  $\geq 180$  mmHg). Dabei entspricht die sogenannte Grenzwerthypertonie teilweise dem Stadium I der arteriellen Hypertonie und wird definiert als Blutdruckwerte zwischen 140-159 mmHg systolisch und 90-94 mmHg diastolisch. Bei der Datenerhebung wurde bei Vorlage von mehreren Blutdruckwerten gemittelt. Die Blutdruckwerte wurden nach 15 Minuten Ruhe im Sitzen erhoben.

### 4 Diabetes mellitus

Ein Diabetes mellitus wurde dokumentiert, wenn die Diagnose eines Diabetes mellitus in der Patientenakte vermerkt war oder pathologische Blutzucker- bzw. HbA1c-Werte in der Laboranalyse auffielen, und bei allen Patienten, bei denen in der Medikamentenanamnese eine Antidiabetikaeinnahme vorlag. Ein Diabetes mellitus liegt definitionsgemäß vor, wenn eine Gelegenheits-Glukose von  $> 200$  mg/dl im venösen Plasma oder im kapillären Vollblut gemessen wird oder wenn ein Nüchtern-Glukosewert von  $\geq 126$  mg/dl im venösen Plasma gemessen wird oder wenn im 2-h-OGTT (Oraler Glukosetoleranztest) ein Glukosewert von  $\geq 200$  mg/dl im venösen Plasma gemessen wird.

Von einer Glukosetoleranzstörung spricht man bei einem Glukosewert  $\geq 140$  mg/dl und  $< 200$  mg/dl im venösen Plasma oder im kapillären Vollblut bei einer Nüchtern-Glukose, welche unterhalb des Grenzwertes für einen Diabetes mellitus (d.h.  $< 126$  mg/dl) liegt.

Pathologische HbA1c-Werte in der Labordiagnostik wurden ab einem HbA1c von  $\geq 6,5$  % des Gesamt-Hämoglobins dokumentiert.

## 5 Cholesterin

Als physiologische Referenzwerte für das Gesamtcholesterin gelten im Zentral-labor der Medizinischen Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Cholesterinwerte  $< 200$  mg/dl. Berücksichtigt wurde nur das Gesamtcholesterin, da nicht für alle Patienten eine Aufschlüsselung für HDL- und LDL-Cholesterin (High-Density-Lipoprotein und Low-Density-Lipoprotein) vorlag.

## 6 Osteoporose

Eine steroidinduzierte Osteoporose oder Osteopenie wurde bei allen Patienten bestätigt, bei denen während des Krankheitsverlaufes eine Osteodensitometrie durchgeführt wurde und diese pathologisch ausfiel.

Eine Osteoporose wurde nach der Definition der WHO diagnostiziert bei Knochendichtewerten  $< 2,5$  Standardabweichungen unter dem Knochendichtemittelwert gesunder junger Erwachsener (T-Score  $< - 2,5$ ).

Eine Osteopenie wurde nach der Definition der WHO bestätigt bei Knochendichtewerten zwischen  $- 1$  und  $- 2,5$  Standardabweichungen unter dem Knochendichtemittelwert gesunder junger Erwachsener (T-Score  $< - 1$  bis  $- 2,5$ ).

## 7 Medikamentenanalyse

Die Einnahme blutdrucksenkender Medikamente wurde bestätigt bei allen Patienten, die  $\beta$ -Blocker, ACE-Hemmer, Diuretika, Kalziumantagonisten oder Angiotensin II-Rezeptorantagonisten prä- und/oder postoperativ einnahmen.

Eine Antidiabetikaeinnahme wurde dokumentiert, wenn entweder Insulin gespritzt oder orale Antidiabetika eingenommen wurden.

Die Einnahme von lipidsenkenden Medikamenten wurde diagnostiziert, wenn CSE-Hemmer (Cholesterinsynthese-Hemmer, Statine), Clofibrinsäurederivate (Fibrate) oder Anionenaustauscherharze verordnet waren.

## 8 Diagnostische endokrinologische Verfahren

Folgende diagnostische Schritte wurden bei dem Großteil der ermittelten Patienten während der Erkrankungsphase zur Diagnosesicherung und zur differential-diagnostischen Beurteilung durchgeführt:

### a ) CRH-Test:

Der CRH-Test ist ein Funktionstest zur Überprüfung der ACTH- und/oder Kortisol-Sekretionsantwort nach Stimulation der Adenohypophyse mittels physiologischen Corticotropinreleasinghormons (CRH).

Prinzip des Tests ist die Bestimmung von Kortisol und ACTH im Plasma, zum einen basal, das bedeutet vor der intravenösen Injektion von 100 µg CRH als Bolus, zum anderen nach CRH-Gabe, und zwar durch Blutabnahmen nach 15, 30, 60, 90 und 120 Minuten.

Bei intaktem Regelkreis erfolgt nach CRH-Injektion eine Stimulation der adrenokortikotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens mit konsekutivem Anstieg der ACTH-Sekretion um das zwei- bis dreifache des basalen Ausgangswertes. Unter der Voraussetzung erhöhter Kortisolwerte spricht ein hochnormales oder erhöhtes ACTH sowie eine Stimulierbarkeit von ACTH und Kortisol im CRH-Test für ein zentral bedingtes Cushing-Syndrom. Ein basal erniedrigtes ACTH und eine fehlende Stimulierbarkeit im CRH-Test sprechen für eine adrenerge Ursache des Cushing-Syndroms, wohingegen ein basal erhöhtes oder stark erhöhtes ACTH, kombiniert mit einer fehlenden Stimulierbarkeit im CRH-Test, für ein ektopes Cushing-Syndrom sprechen.

Durchgeführt wurde dieser Test mit 100 µg Corticotropinreleasinghormon des Handelspräparats CRH-Ferring® der Firma Ferring.

Die hormonelle Laborbestimmung von ACTH im EDTA-Plasma erfolgte von 1990-1998 mit einem radioisotopischen Immunoassay zur quantitativen Bestimmung von ACTH der Firma Nichols Institute Diagnostics und von 1999-2003 mit einem zweizeitigen Chemilumineszenzimmunoassay (Nichols Advantage ACTH-Test) mittels eines Chemilumineszenz-Spezialtestsystems der Firma Nichols Institute Diagnostics.

Der von Nichols Institute angegebene Normalbereich für ACTH im Plasma (aus 95% Vertrauensgrenze ermittelt) liegt dabei sowohl für den Immunoradiometrischen Assay als auch für den Chemilumineszenzimmunoassay zwischen 9-52 pg/nl.

Die hormonelle Bestimmung von Kortisol im Plasma erfolgte von 1990-1996 mittels eines Radioimmunoassays zur direkten Kortisolbestimmung im Serum, Plasma und Urin der Firma bioMerieux (125 J Kortisol Coatria Direkt) und von 1997-1998 mittels eines Enzyme-linked-Fluorescent-Assays (ELFA, VIDAS Kortisol) der Firma bioMerieux. Danach (ab 1998-2003) wurde die hormonelle Laborbestimmung von Kortisol mittels eines kompetitiv bindenden Chemilumines-

zenz-Assays mit einem Chemilumineszenz-Spezialtestsystems der Firma Nichols Institute Diagnostics durchgeführt.

Die vom Hersteller angegebenen normalen Referenzwerte lagen für den von 1990-1996 durchgeführten Radioimmunoassay für Kortisol im Plasma zwischen 70-210 ng/ml (morgens) und für den von 1997-1998 durchgeführten Enzyme-linked-Fluorescent-Assay zwischen 49-218 ng/ml (morgens).

Für den ab 1998-2003 durchgeführten Chemilumineszenz-Assay wurden als Vormittagsreferenzwerte Kortisolwerte zwischen 6,5-26 µg/dl (65-260 ng/ml) bestimmt (95% Vertrauensbereich).

#### b) Niedrigdosierter Dexamethasonhemmttest

Der niedrigdosierte Dexamethasonhemmttest dient der Diagnose eines Hyperkortisolismus.

Prinzip des Tests ist die Bestimmung von Kortisol im Plasma, zum einen basal vor Verabreichung von Dexamethason, zum anderen nach oraler Gabe von 2 mg Dexamethason am Vorabend um 23:00 Uhr. Physiologisch fällt die Kortisolkonzentration bei der am nächsten Morgen durchgeführten Kortisolbestimmung auf unter 5 µg/dl im Serum ab. Bei einem Cushing-Syndrom jeglicher Genese gelingt mit hoher Zuverlässigkeit keine ausreichende Suppression.

#### c) Hochdosierter Dexamethasonhemmttest

Der hochdosierte Dexamethasonhemmttest dient der ätiologischen Zuordnung des Hyperkortisolismus.

Durchgeführt wird der Test ähnlich wie der niedrigdosierte Dexamethasontest. Am Vorabend um 23.00 Uhr werden 8 mg Dexamethason verabreicht. Vor der ersten Dexamethasongabe und nach Dexamethasongabe um 8.00 Uhr am nächsten Morgen erfolgt eine Blutabnahme zur Kortisolbestimmung. Von diesem Test existiert auch eine Langform mit Verabreichung von Dexamethason über mehrere Tage und nachfolgender Bestimmung der Suppression von Kortisol im Plasma.

Bei Gesunden gelingt eine nahezu vollständige Suppression der Kortisolsekretion auf unter 2 µg/dl am nächsten Morgen. Eine Suppression des Plasmakortisols auf unter 50% des Ausgangswertes gelingt bei einem Großteil der Patienten mit hypophysärem Cushing-Syndrom. Bei der adrenergen Cushingform sowie bei den Patienten mit ektopem Cushing-Syndrom bleibt diese Suppression meist aus.

#### d) Kortisolausscheidung

Die Bestimmung der Kortisolausscheidung dient als Screeningtest zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose eines Hyperkortisolismus und für den Ausschluss eines Hyperkortisolismus.

Für die quantitative Analyse der Kortisolausscheidung im Urin wurde über 24 Stunden Urin der Patienten gesammelt. Anschließend erfolgte eine hormonelle Bestimmung von Kortisol im 24-Stunden-Urin, genau wie oben für die Kortisolbestimmung im Plasma beschrieben, mittels eines Radioimmunoassays der Firma bioMerieux (von 1990-1996), mittels eines Enzyme-linked Fluorescent Assays der Firma bioMerieux (1997-1998) und mittels eines kompetitiv bindenden Chemilumineszenz-Assays der Firma Nichols Diagnostics (1998-2003).

Die vom Hersteller angegebenen physiologischen Referenzwerte lagen für den von 1990-1996 durchgeführten Radioimmunoassay für Kortisol im 24-Stunden-Urin zwischen 30-100 µg/ 24 Std und für den von 1997-1998 durchgeführten Enzyme-linked-Fluorescent-Assay zwischen 14-73 µg/ 24 Std. Für den ab 1998-2003 durchgeführten Chemilumineszenz-Assay werden als Referenzbereich des 24-Stunden-Urin-Kortisols Werte < 85 µg/ 24 Std als physiologisch angegeben (95% Vertrauensbereich).

## 9 Statistische Erhebung und Textbearbeitung

Für die Berechnungen und statistischen Analysen wurde das Tabellenkalkulationsprogramm Excel 2002 der Firma Microsoft verwendet. Die Textbearbeitung wurde mittels des Textprogrammes Word 2002 der Firma Microsoft vorgenommen (Microsoft Office XP Professional).

## 10 Ergebnisdarstellung

In der Regel wurden die ermittelten Resultate als Mittelwerte plus/minus Standardabweichung angegeben. Zusätzlich wurde der Median berechnet.

## V. Ergebnisse

### 1 Geschlechterverteilung

Von den insgesamt 52 ermittelten Patienten, die sich zwischen dem 1.1.1990 und dem 1.12.2003 bei uns vorstellten, waren 43 Patienten (83%) weiblichen Geschlechts und 9 Patienten (17%) männlichen Geschlechts. (Abb.1.1.)

Unter Berücksichtigung der Genese des Cushing-Syndroms zeigte sich für die Patienten mit hypophysärem Cushing-Syndrom eine Geschlechterverteilung von 70% Frauen zu 30% Männern und bei den Patienten mit adrenenergum Cushing-Syndrom mit einem Verhältnis von 15 Frauen (93,7%) zu nur einem Mann (6,3%) eine deutliche weibliche Dominanz. Beim ektopen Cushing-Syndrom wurden 3 Frauen (75%) sowie ein Mann (25%) ermittelt, und bei den Patienten mit Nebennierencarcinom handelte es sich in beiden Fällen um Frauen. (Abb.1.2.)

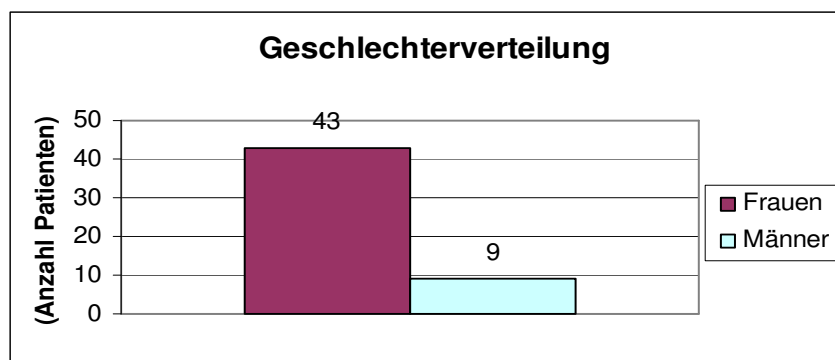


Abb.1.1. Geschlechterverteilung für das Gesamtpatientenkollektiv

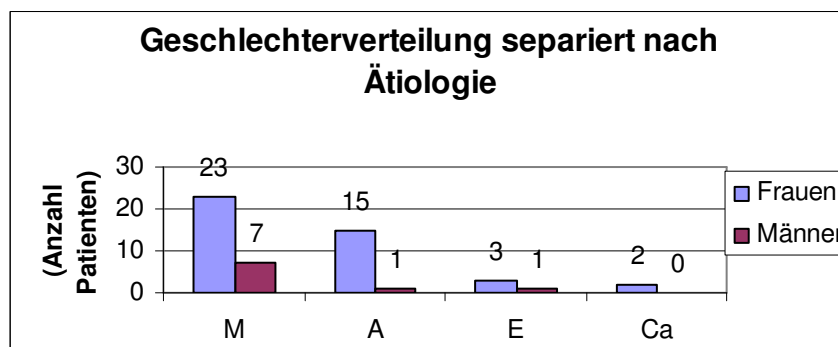


Abb.1.2. Geschlechterverteilung separiert nach Ätiologie des Cushing-Syndroms (M= Morbus Cushing; A= Nebennierenadenom; E= Ektopes Cushing-Syndrom; Ca= Nebennierencarcinom)

## 2 Altersverteilung

Im Mittel betrug das Alter aller Patienten  $42,2 \pm 15,4$  Jahre (Median: 44,0 Jahre) zum Zeitpunkt der operativen Therapie des Hyperkortisolismus. Das Durchschnittsalter bei den Patienten mit Morbus Cushing lag bei  $41,5 \pm 15,2$  Jahren (Median: 45,1 Jahre). Bei den Patienten mit adrenergem Cushing-Syndrom lag ein durchschnittliches Alter von  $42,4 \pm 16,4$  Jahren (Median: 43,8 Jahre) vor, und bei den Patienten mit ektope Cushing-Syndrom betrug das Alter im Mittel  $37,1 \pm 6,9$  Jahre (Median: 36,3 Jahre). Die beiden Patienten mit Nebennierencarcinom waren durchschnittlich deutlich älter zum Zeitpunkt der Operation ( $61,8 \pm 17,1$  Jahre, Median: 61,8 Jahre). (Abb.2.1.)

Unter Berücksichtigung aller in die Studie aufgenommenen Patienten lag dabei das Alter zum Zeitpunkt der Operation für das gesamte Patientenkollektiv zwischen 16,7 und 74,8 Jahren.

Geschlechtsspezifisch unterteilt zeigte sich für die weiblichen Patienten ein Durchschnittsalter von 41,8 Jahren, und für die männlichen Patienten fand sich bei der Operation ein höheres durchschnittliches Alter von 44,6 Jahren.

Insgesamt zeigte sich bei unseren Patienten eine Altershäufung zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr sowie zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr. Die genaue Verteilung der Altersgruppen zum Zeitpunkt der Operation des Cushing-Syndroms für das gesamte Patientenkollektiv ist ersichtlich aus Abbildung 2.2..

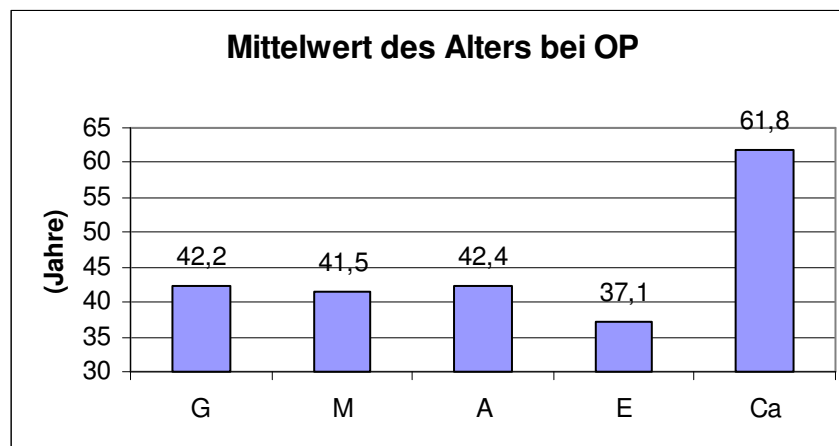


Abb.2.1. Mittleres Alter zum Zeitpunkt der Operation des Gesamtpatientenkollektivs (G), der Patienten mit Morbus Cushing (M), der Patienten mit Nebennieradenom (A), der Patienten mit ektope Cushing-Syndrom (E) und der Patienten mit Nebennierencarcinom (Ca)

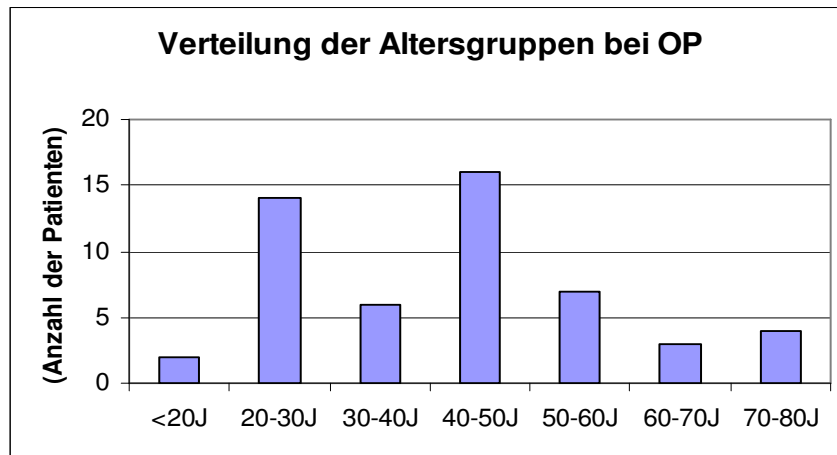


Abb.2.2. Altersverteilung des Gesamtpatientenkollektivs zum Zeitpunkt der Operation

### 3 Ätiologie

Von den 52 Patienten des ermittelten Gesamtkollektivs wurde bei 30 Patienten (57%) ein hypophysäres zentrales Cushing-Syndrom diagnostiziert; bei 16 Patienten (31%) wurde ein adrenerges Cushing-Syndrom festgestellt; bei 4 Patienten (8%) konnte ein ektopes Cushing-Syndrom nachgewiesen werden, und zwei Patientinnen (4%) erkrankten an einem kortisolproduzierenden Nebennierencarzinom. (Abb.3.1.)

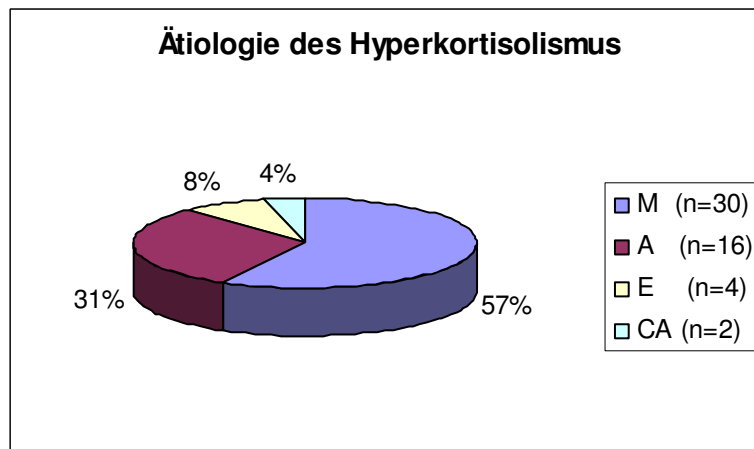


Abb.3.1. Erkrankungsätiologie aller ermittelten Patienten

(G= Gesamtpatientenkollektiv; M= Morbus Cushing; A= Nebennierenadenom;  
E= Ektopes Cushing-Syndrom; CA= Nebennierencarzinom)

## 4 Adipositas

### a) Gewicht

Unter Berücksichtigung des gesamten Patientenkollektivs lag der Mittelwert für das Gewicht präoperativ bei  $78,45 \pm 17,3$  kg (Median: 75,5 kg) und ein Jahr postoperativ bei  $70,15 \pm 13,82$  kg (Median: 69,75 kg). Dies entspricht einer signifikanten Gewichtsabnahme von insgesamt im Durchschnitt 8,3 kg in einem Jahr nach der Operation ( $p < 0,001$ ).

Unterteilt nach Erkrankungsdiagnose verzeichnete vor allem die Gruppe der Patienten mit hypophysärem Cushing-Syndrom eine deutliche Gewichtsabnahme um im Mittel 9,82 kg von präoperativ  $81,65 \pm 19,45$  kg (Median: 82,8 kg) auf postoperativ durchschnittlich  $71,83 \pm 14,04$  kg. Auch die Gruppe der Patienten mit Nebennierenadenom (Abnahme um 6,86 kg von präoperativ  $75,56 \pm 14,78$  kg, Median: 72 kg, auf postoperativ  $68,70 \pm 14,72$  kg; Median: 65,5 kg) und die Patienten mit ektopem Cushing-Syndrom (Abnahme um 9 kg von  $72,0 \pm 11,31$  kg; Median: 72 kg, auf postoperativ  $63 \pm 18,38$  kg; Median: 63 kg) wiesen eine deutliche Gewichtsreduktion auf. (Abb.4.1.)

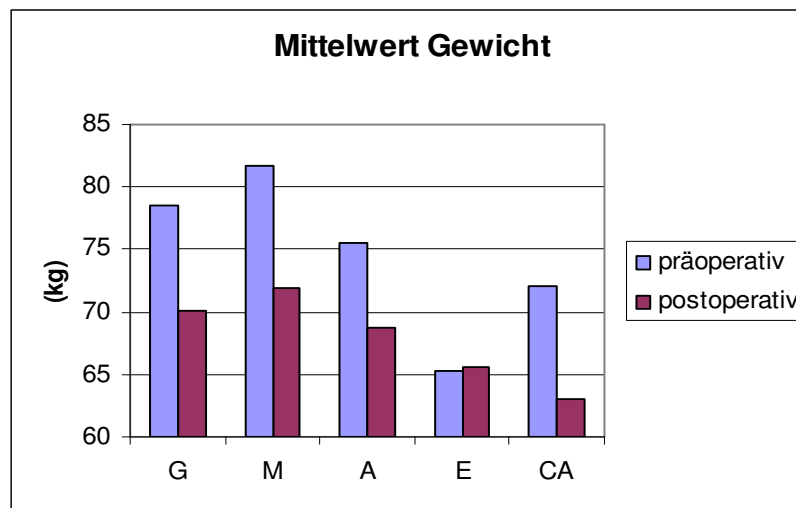


Abb.4.1. Mittleres Gewicht des Gesamtpatientenkollektivs (G, n=48), der Patienten mit Morbus Cushing (M, n=29), der Patienten mit Nebennierenadenom (A, n=14), der Patienten mit ektopem Cushing-Syndrom (E, n=3) und der Patienten mit Nebennierencarcinom (CA, n=2)

### b) Body Mass Index

Zur besseren Beurteilung des Gewichtsverhaltens wurde eine Berechnung des Body Mass Index durchgeführt. Insgesamt konnte bei 48 der 52 Patienten sowohl prä- als auch postoperativ ein Body Mass Index anhand des Datenmaterials zu Gewicht und Körpergröße ermittelt werden.

Der mittlere Body Mass Index für das ermittelte Gesamtpatientenkollektiv lag präoperativ insgesamt bei  $28,0 \pm 6,03 \text{ kg/m}^2$  (Median:  $27,4 \text{ kg/m}^2$ ) und postoperativ bei  $25,0 \pm 4,76 \text{ kg/m}^2$  (Median:  $24,9 \text{ kg/m}^2$ ). Dieses entspricht einer signifikanten Abnahme des Body Mass Indexes im Durchschnitt von  $3,0 \text{ kg/m}^2$  ( $p < 0,001$ ).

Ein besonders hoher präoperativer Body Mass Index fiel vor allem bei den Patienten mit Hypophysenadenom (BMI:  $29,0 \pm 6,01 \text{ kg/m}^2$ ; Median:  $27,7 \text{ kg/m}^2$ ) und bei den Patienten mit benignem adrenergen Cushing-Syndrom (BMI:  $27,3 \pm 6,19 \text{ kg/m}^2$ ; Median:  $27,7 \text{ kg/m}^2$ ) auf. Bei den 4 Patienten mit ektopem Cushing-Syndrom war der Mittelwert des Body Mass Indexes präoperativ nicht pathologisch erhöht (BMI:  $22,6 \pm 4,31 \text{ kg/m}^2$ , Median:  $20,4 \text{ kg/m}^2$ ). Die deutlichste Reduktion bzw. Verbesserung des mittleren Body Mass Indexes verzeichnete die Gruppe der Patienten mit Morbus Cushing (BMI: Abnahme um  $3,4 \text{ kg/m}^2$  von präoperativ  $29,0 \pm 6,01 \text{ kg/m}^2$ , Median:  $27,7 \text{ kg/m}^2$  auf postoperativ  $25,6 \pm 4,26 \text{ kg/m}^2$ , Median:  $25,5 \text{ kg/m}^2$ ). Aber auch bei der Gruppe der Patienten mit Nebennierenadenom (BMI: Abnahme um  $2,5 \text{ kg/m}^2$  von  $27,3 \pm 6,2 \text{ kg/m}^2$ ; Median:  $25,0 \text{ kg/m}^2$  präoperativ auf  $24,8 \pm 5,89 \text{ kg/m}^2$ , Median:  $23,2 \text{ kg/m}^2$  postoperativ) und bei den Patienten mit Nebennierencarcinom (BMI: Abnahme um  $3,1 \text{ kg/m}^2$  von  $25,2 \pm 4,38 \text{ kg/m}^2$ ; Median:  $25,2 \text{ kg/m}^2$  präoperativ auf  $22,1 \pm 6,81 \text{ kg/m}^2$ ; Median:  $22,1 \text{ kg/m}^2$ ), fiel eine deutliche postoperative Abnahme des Body Mass Indexes auf. Lediglich die Patienten mit ektopem Cushing-Syndrom zeigten ausgehend von präoperativ nicht pathologisch erhöhten Mittelwerten des Body Mass Indexes kaum eine Änderung nach Therapie des Hyperkortisolismus. (Abb.4.2.)

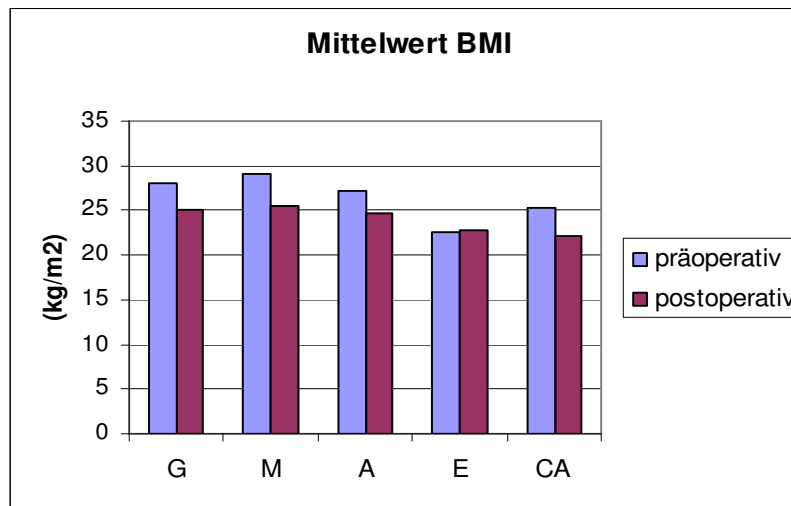


Abb.4.2. Mittlerer BMI des Gesamtpatientenkollektivs (G, n=48), der Patienten mit Morbus Cushing (M, n=29), der Patienten mit Nebennierenadenom (A, n=14), der Patienten mit ektopem Cushing-Syndrom (E, n=3) und der Patienten mit Nebennierencarcinom (CA, n=2)

Insgesamt fand man vor der Operation bei 31 Patienten (65%) pathologisch erhöhte Werte des Body Mass Indexes ( $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ). Lediglich 17 Patienten (35%) wiesen einen normalen Body Mass Index ( $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ ) auf. (Abb.4.3.) Ein Jahr nach der Operation zeigten 24 (50%) der ermittelten Patienten weiterhin pathologisch erhöhte Werte ( $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ). Bei weiteren 24 Patienten (50%), zu denen postoperativ ein Body Mass Index erhoben werden konnte, fanden sich aber nach der Therapie physiologische Werte des Body Mass Index ( $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ ). (Abb.4.3.)

Eine Unterteilung nach Ätiologie des Hyperkortisolismus für pathologische und physiologische Body Mass Index-Werte ist in den Abbildungen 4.4.-4.7. dargestellt.

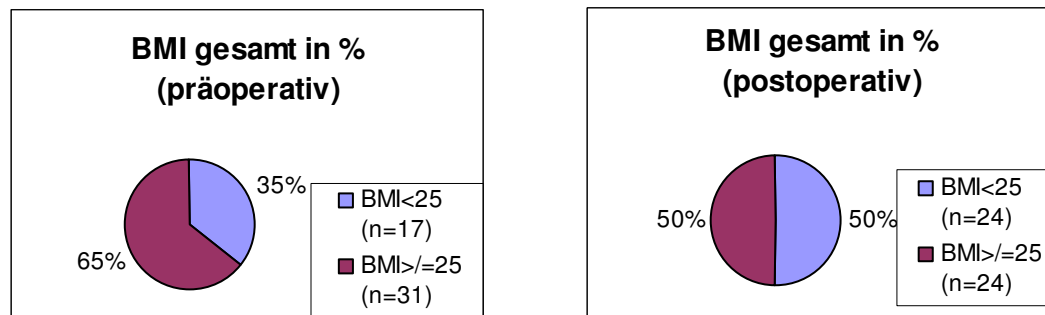


Abb.4.3. BMI-Werte  $\geq 25$  bzw.  $< 25$  für das ermittelte Gesamtpatientenkollektiv (n=48)

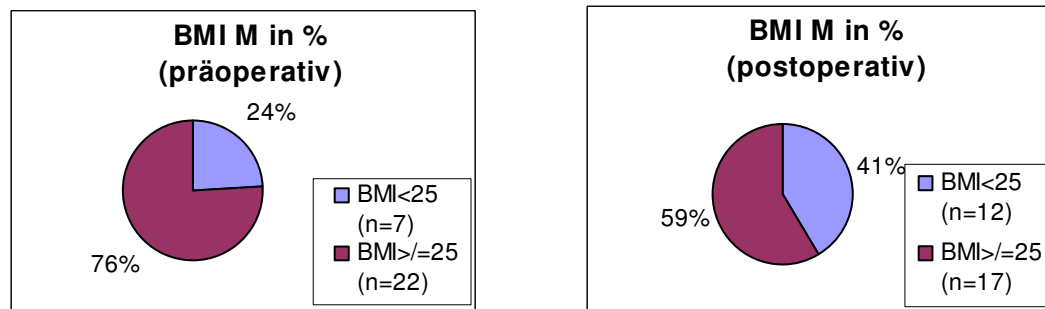


Abb.4.4. BMI-Werte  $\geq 25$  bzw.  $< 25$  bei 29 Patienten mit Morbus Cushing (M)

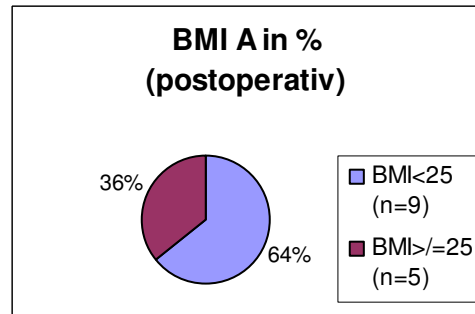
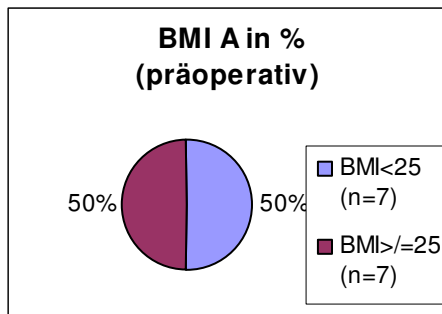


Abb.4.5. BMI-Werte  $\geq 25$  bzw.  $< 25$  bei 14 Patienten mit Nebennierenadenom (A)

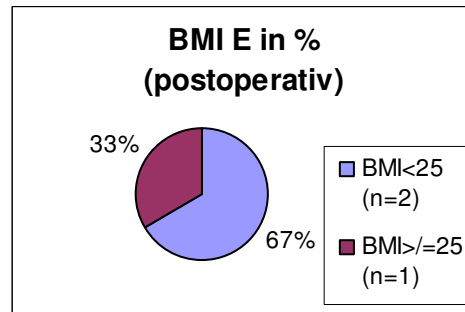
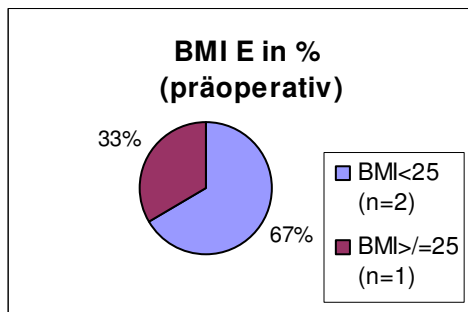


Abb.4.6. BMI-Werte  $\geq 25$  bzw.  $< 25$  bei drei Patienten mit ektopem Cushing-Syndrom (E)

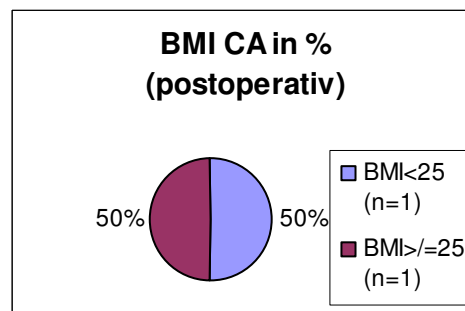
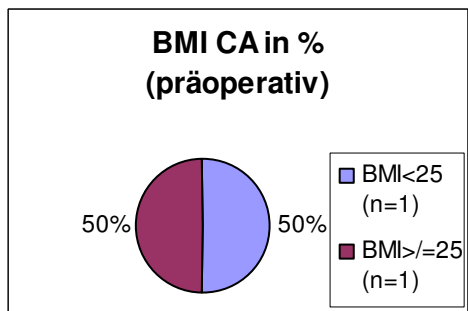


Abb.4.7. BMI-Werte  $\geq 25$  bzw.  $< 25$  bei zwei Patienten mit Nebennierencarcinom (CA)

## 5 Arterieller Hypertonus

### a) Systolischer und diastolischer Blutdruck

Der mittlere systolische Blutdruck des gesamten Patientenkollektivs lag präoperativ bei  $160 \pm 29$  mmHg (Median: 150 mmHg) und sank postoperativ auf einen mittleren Wert von  $131 \pm 25$  mmHg (Median: 125 mmHg). Der diastolische Mittelwert aller Patienten lag vor der Operation bei  $98 \pm 19$  mmHg (Median: 95 mmHg) und ein Jahr postoperativ bei  $84 \pm 12$  mmHg (Median: 85 mmHg).

Es konnte somit eine signifikante Abnahme des systolischen Blutdruckmittelwertes um minus 29 mmHg und des diastolischen Blutdruckmittelwertes um minus 14 mmHg postoperativ nachgewiesen werden ( $p_{\text{syst}} < 0,001$ ;  $p_{\text{diast}} < 0,001$ ). Dabei konnte sowohl beim Morbus Cushing als auch bei dem adrenergen und dem ektopen Cushing-Syndrom eine deutliche Senkung der systolischen und diastolischen Blutdruckmittelwerte vermerkt werden. Dagegen gelang bei den beiden Patienten mit Nebennierencarcinom - ausgehend von sehr hohen präoperativen systolischen und diastolischen Werten - nur eine geringe Senkung der Blutdruckmittelwerte. (Abb.5.1.-5.2.)

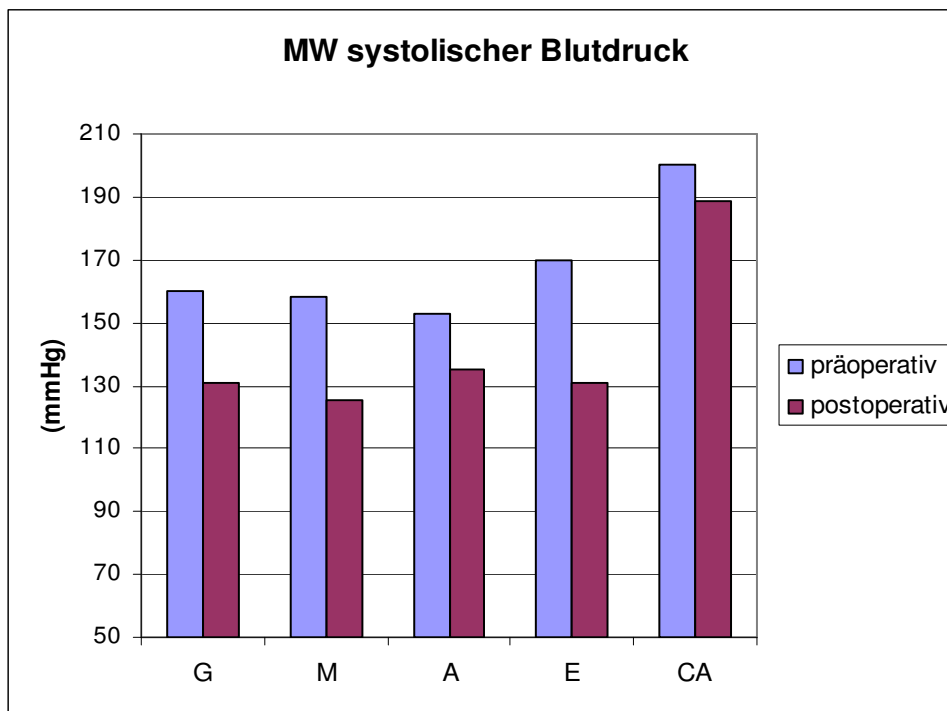


Abb.5.1. Systolische mittlere Blutdruckwerte vor und ein Jahr nach der Operation für das Gesamtpatientenkollektiv (G, n=34), für die Patienten mit Morbus Cushing (M, n=15), für die Patienten mit Nebennierenadenom (A, n=13), für die Patienten mit ektopen Cushing-Syndrom (E, n=4) und für die zwei Patienten mit Nebennierencarcinom (CA, n=2)

### **Systolischer Blutdruckverlauf:**

#### Gesamte Patientengruppe (n=34):

Abnahme um 28 mmHg von präoperativ  $160 \pm 29$  mmHg (Median: 150 mmHg) auf postoperativ  $131 \pm 25$  mmHg (Median: 125 mmHg).

#### Morbus Cushing (n=15):

Abnahme um 32,7 mmHg von präoperativ  $158,3 \pm 30,9$  mmHg (Median: 150 mmHg) auf postoperativ  $125,6 \pm 18,6$  mmHg (Median: 125 mmHg).

#### Nebennierenadenom (n=13):

Abnahme um 19,6 mmHg von präoperativ  $154,6 \pm 22,2$  mmHg (Median: 150 mmHg) auf postoperativ  $135 \pm 30,6$  mmHg (Median: 125 mmHg).

#### Ektopes Cushing-Syndrom (n=4):

Abnahme um 39 mmHg von präoperativ  $170 \pm 25,8$  mmHg (Median: 170 mmHg) auf postoperativ  $131 \pm 30,6$  mmHg (Median: 133 mmHg).

#### Nebennierencarcinom (n=2):

Abnahme um 11 mmHg von präoperativ  $200 \pm 28,3$  mmHg (Median: 200 mmHg) auf postoperativ  $188,5 \pm 12,0$  mmHg (Median: 188,5 mmHg).

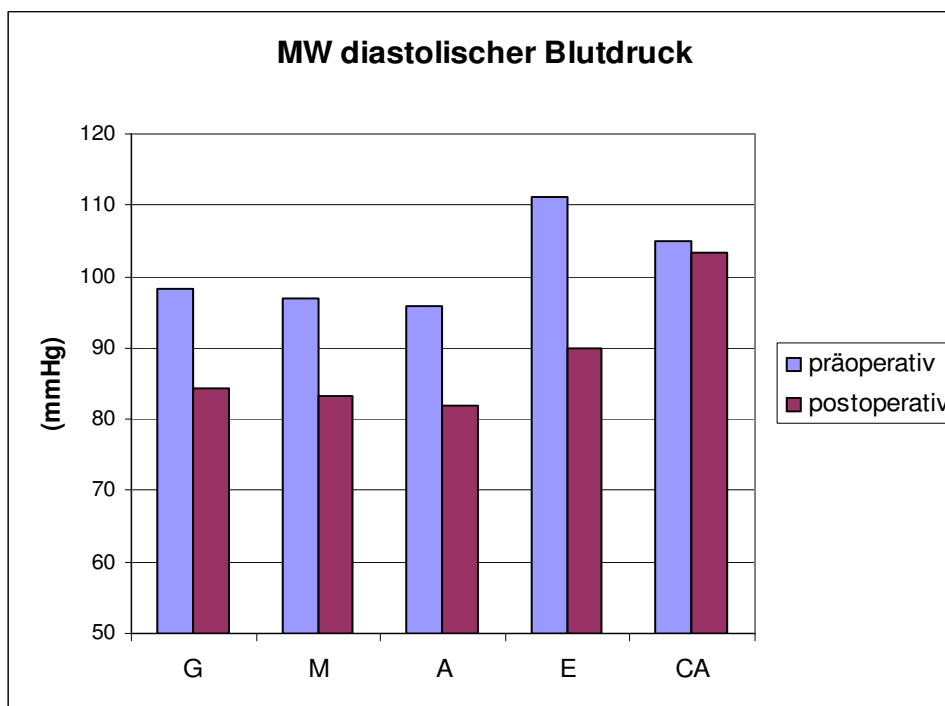


Abb.5.2. Diastolische mittlere Blutdruckwerte vor und ein Jahr nach der Operation für das Gesamtpatientenkollektiv (G, n=34), für die Patienten mit Morbus Cushing (M, n=15), für die Patienten mit Nebennierenadenom (A, n=13), für die Patienten mit ektopem Cushing-Syndrom (E, n=4) und für die zwei Patienten mit Nebennierencarcinom (CA, n=2)

### **Diastolischer Blutdruckverlauf:**

#### Gesamte Patientengruppe (n=34):

Abnahme um 14 mmHg von präoperativ  $98 \pm 18,6$  mmHg (Median: 95 mmHg) auf postoperativ  $84 \pm 11,9$  mmHg (Median: 85 mmHg).

#### Morbus Cushing (n=15):

Abnahme um 14 mmHg von präoperativ  $97 \pm 18,3$  mmHg (Median: 92 mmHg) auf postoperativ  $83,2 \pm 10,3$  mmHg (Median: 85 mmHg).

#### Nebennierenadenom (n=13):

Abnahme um 14 mmHg von präoperativ  $96 \pm 17,1$  mmHg (Median: 95 mmHg) auf postoperativ  $82 \pm 13,0$  mmHg (Median: 80 mmHg).

#### Ektopes Cushing-Syndrom (n=4):

Abnahme um 21 mmHg von präoperativ  $111 \pm 25,9$  mmHg (Median: 100 mmHg) auf postoperativ  $90 \pm 13,5$  mmHg (Median: 95 mmHg).

#### Nebennierencarzinom (n=2):

Abnahme um 1,5 mmHg von präoperativ  $105 \pm 21,2$  mmHg (Median: 105 mmHg) auf postoperativ  $103,5 \pm 9,2$  mmHg (Median: 103,5 mmHg).

### **b) Antihypertonikaeinnahme**

Insgesamt nahmen präoperativ 34 aller Patienten (65,4%) Antihypertensiva wie  $\beta$ -Rezeptorblocker, Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmer, Diuretika oder Angiotensin II-Rezeptorantagonisten gegen ihren arteriellen Bluthochdruck ein. Ein Jahr nach der operativen Sanierung reduzierte sich der Anteil der auf eine Antihypertensivaeinnahme angewiesenen Patienten deutlich, so dass nur noch 15 Patienten (28,8%) definitiv Medikamente gegen den Hypertonus benötigten. Unter diesen 15 postoperativ medikamentös eingestellten Patienten lag bei einem Patienten keine präoperative Einnahme von blutdrucksenkenden Medikamenten vor. Insgesamt nahmen somit 58,8% der vorher auf Medikamente angewiesenen Patienten ein Jahr nach der Therapie keine Medikamente mehr gegen einen arteriellen Hypertonus ein. Unter Berücksichtigung der Ätiologie des Hyperkortisolismus ist auffällig, dass alle Patienten mit ektopem Cushing-Syndrom und die beiden Patienten mit Nebennierencarzinom Antihypertensiva einnehmen mussten. Bei den Patienten mit ektopem Cushing-Syndrom war jedoch nach operativer Therapie nur noch ein Patient auf die medikamentöse Therapie angewiesen, während beide Patienten mit Nebennierencarzinom weiterhin Antihypertensiva einnahmen. Zwischen der Gruppe von Patienten mit Morbus Cushing und den Patienten mit Nebennierenadenom gab es nur geringe Unterschiede. So nahmen präoperativ 63,3% der Patienten mit hypophysärem Adenom und 56,3% der Patienten mit Nebennierenadenom Antihypertensiva ein. Postoperativ sank dieser Anteil auf 26,7% bei der Gruppe der Patienten mit Morbus Cushing und auf 25,0% bei der Gruppe mit Nebennierenadenom. (Abb.5.3.)

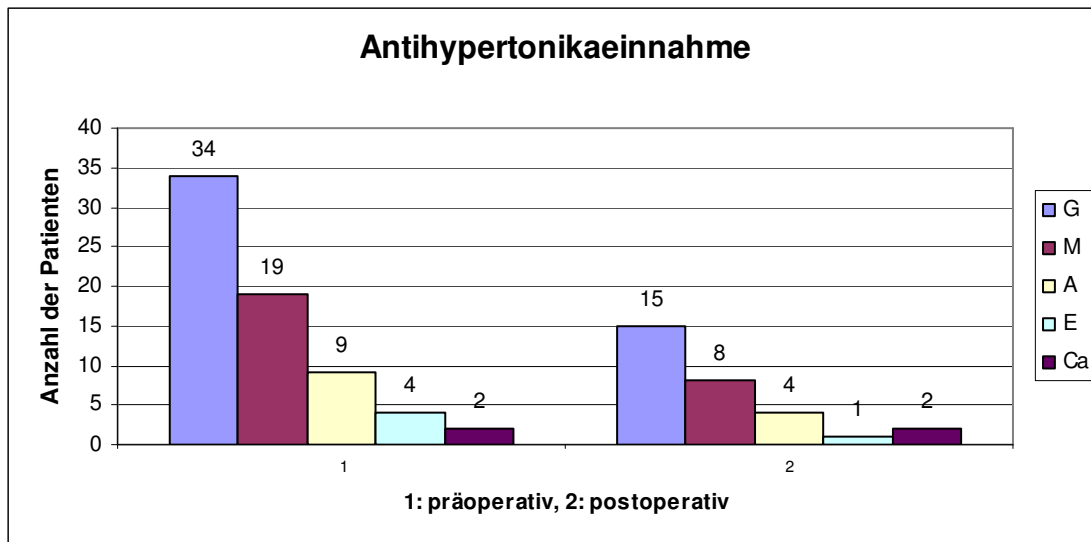


Abb.5.3. Einnahme von Antihypertensiva der Patienten des Gesamtpatientenkollektivs und unterteilt nach Ätiologie.

[G= Gesamtpatientenkollektiv (n=52); M= Morbus Cushing (n=32); A= Nebennierenadenom (n=16); E= Ektopes Cushing-Syndrom (n=4); Ca= Nebennierencarzinom (n=2)]

### c) Zusammenfassung Hypertonus

Eine abschließende Beurteilung des prä- und postoperativen Blutdruckverhaltens des gesamten Patientenkollektivs sowie der Patientengruppen separiert nach Genese des Hyperkortisolismus ist in den Abbildungen 5.4.-5.8. dargestellt. Dabei wurde insgesamt vor der Therapie bei 46 der 52 Patienten (88,5%) ein arterieller Hypertonus festgestellt. Von diesen 46 Hypertonikern nahmen 34 Patienten (74%) Medikamente gegen ihren Bluthochdruck ein. Lediglich 6 Patienten wiesen präoperativ keine pathologischen Blutdruckwerte auf und nahmen keine blutdrucksenkenden Medikamente ein. Ein Jahr postoperativ bestand bei 21 der 52 Patienten (40,4%) weiterhin ein Bluthochdruck, und 14 von diesen Patienten nahmen weiterhin blutdrucksenkende Medikamente ein. Somit ergibt sich die in Abbildung 5.4. dargestellte Verteilung von präoperativ insgesamt 34 Patienten (65%) mit medikamentös eingestelltem Hypertonus, 12 Patienten (23%) mit nicht medikamentös therapiertem Hypertonus, einem Patienten mit nur grenzwertig erhöhtem Blutdruck und 5 Patienten ohne erhöhten Blutdruck. Postoperativ zeigte sich eine Verteilung von insgesamt 14 Patienten (26,9%) mit fortbestehendem medikamentenbedürftigen Bluthochdruck, 7 Patienten (13,5%) mit nicht medikamentös therapiertem Hypertonus, 6 Patienten (11,5%) mit lediglich noch grenzwertig erhöhten Blutdruckwerten und 25 Patienten (48,1%) mit normalen Blutdruckwerten. (Abb.5.4.)

Das Blutdruckverhalten differenziert nach Ätiologie zeigte bei allen Patientengruppen, ausgenommen der Patienten mit kortisolproduzierendem Nebennierencarcinom, eine deutliche Besserung, so dass bei über der Hälfte aller Patienten mit präoperativ medikamentös eingestelltem arteriellen Hypertonus zumindest eine Besserung des Blutdruckverhaltens oder eine Normalisierung des Blutdruckes nachzuweisen war. Die definitive prä- und postoperative Verteilung, unterteilt nach den unterschiedlichen Krankheitsbildern, ist ersichtlich aus den Abbildungen 5.5.-5.7.

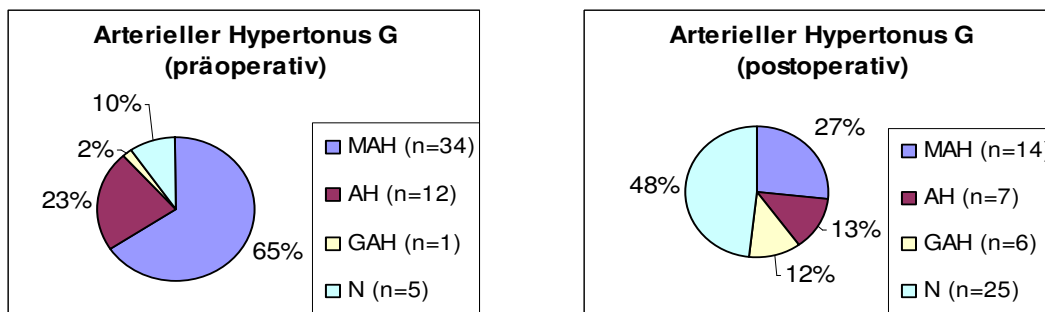


Abb.5.4. Blutdruckverhalten des Gesamtpatientenkollektivs (G, n=52)

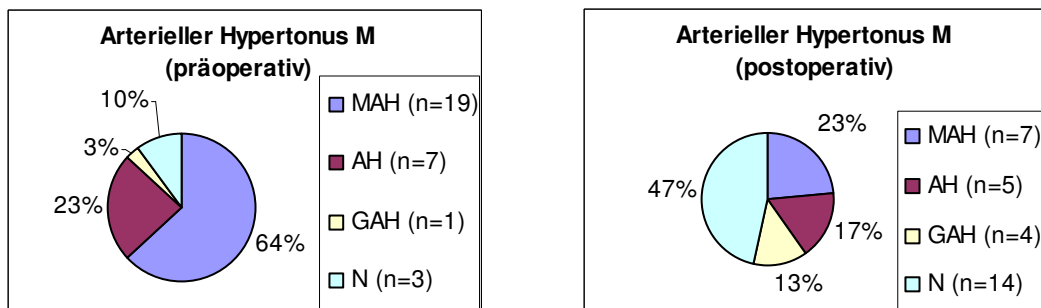


Abb.5.5. Blutdruckverhalten der Patienten mit Morbus Cushing (M, n=30)

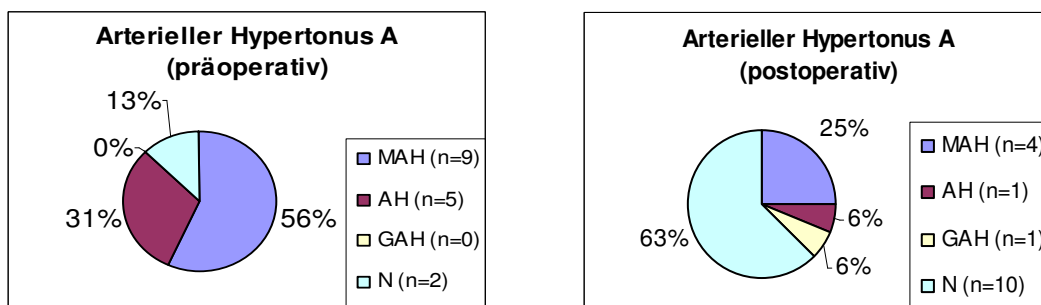


Abb.5.6. Blutdruckverhalten der Patienten mit Nebennierenadenom (A, n=16)

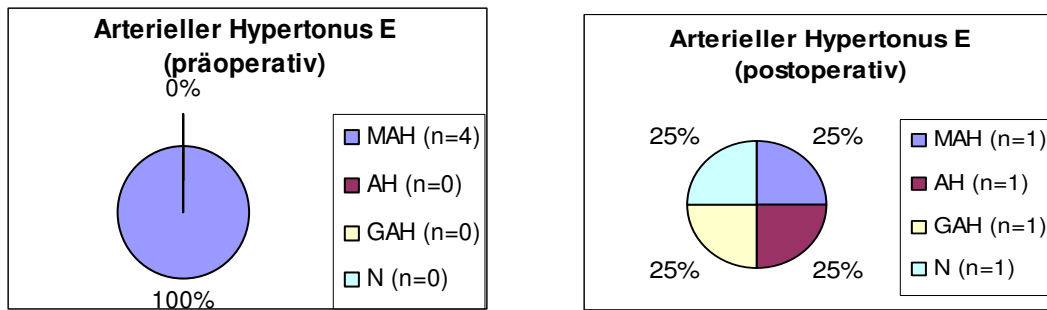


Abb.5.7. Blutdruckverhalten der Patienten mit ektope Cushing-Syndrom (E, n=4)

MAH= medikamentös eingestellte Hypertonie

AH= arterielle Hypertonie ohne medikamentöse Therapie

GAH= Grenzwerthypertonie

N= Normaler Blutdruck

## 6) Diabetes mellitus

### a) Blutzucker

Die mittleren Nüchternblutzuckerwerte des gesamten Patientenkollektivs, bei dem sowohl prä- als auch postoperative Daten bezüglich des Blutzuckers ermittelt werden konnten, lagen initial bei durchschnittlich  $124 \pm 52,9$  mg/dl (Median: 102 mg/dl) und sanken ein Jahr nach definitiver Therapie signifikant auf  $96 \pm 39,1$  mg/dl (Median: 85 mg/dl,  $p < 0,001$ ). Unter Berücksichtigung der Ätiologie des Cushing-Syndroms fanden sich präoperativ besonders hohe Blutzuckermittelwerte bei den Patienten mit Nebennierencarzinom ( $141 \pm 16,3$  mg/dl; Median: 140,5 mg/dl) sowie bei den Patienten mit hypophysärem Cushing-Syndrom ( $133 \pm 59,5$  mg/dl; Median: 102 mg/dl). Die mittleren Blutzuckerwerte bei den Patienten mit adrenergem Cushing-Syndrom lagen bei  $109 \pm 42,6$  mg/dl (Median: 89 mg/dl) und bei den Patienten mit ektopem Cushing-Syndrom bei  $94 \pm 7,1$  mg/dl (Median: 94 mg/dl). (Abb.6.1)

Postoperativ fiel eine besonders deutliche Senkung des Blutzuckermittelwertes bei den Patienten mit Morbus Cushing (Abnahme um 32 mg/dl auf im Mittel  $101 \pm 46,3$  mg/dl; Median: 86 mg/dl), aber auch bei den Patienten mit Nebennierenadenom (Abnahme um 28 mg/dl auf im Mittel  $80,4 \pm 18,8$  mg/dl; Median: 83 mg/dl) auf. Die Patienten mit ektopem Cushing-Syndrom verzeichneten ausgehend von einem mit durchschnittlich  $94 \pm 7,1$  mg/dl niedrigen präoperativen Blutzucker einen geringen Abfall des mittleren Blutzuckers um 13 mg/dl auf  $81 \pm 18,4$  mg/dl (Median: 81 mg/dl), und die beiden Patienten mit Nebennierencarzinom zeigten kaum eine Veränderung des mittleren Blutzuckers (Abnahme um 5 mg/dl auf im Mittel  $136 \pm 6,4$  mg/dl).

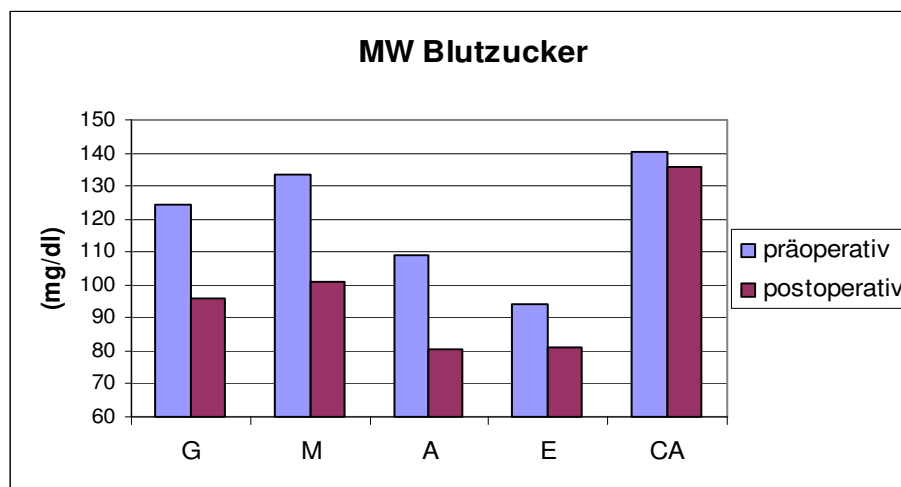


Abb.6.1. Blutzuckermittelwerte des ermittelten Gesamtpatientenkollektivs (G, n=31), der Patienten mit Morbus Cushing (M, n=18), der Patienten mit Nebennierenadenom (A, n=9), der Patienten mit ektopem Cushing-Syndrom (E, n=2) und der Patienten mit Nebennierencarzinom (CA, n=2)

### b) HbA1c

Unter Berücksichtigung aller Patienten, zu denen sowohl prä- als auch postoperative Daten des HbA1c-Wertes vorlagen (n=13), ermittelten wir einen präoperativen Mittelwert von 7,1  $\pm$  2,1% des Gesamt-Hämoglobins (Median: 6,5%). Nach der operativen Therapie lag der mittlere HbA1c des ermittelten Patientenkollektivs bei 6,1  $\pm$  1,2% des Gesamt-Hämoglobins (Median: 5,6%). (Abb.6.2.)

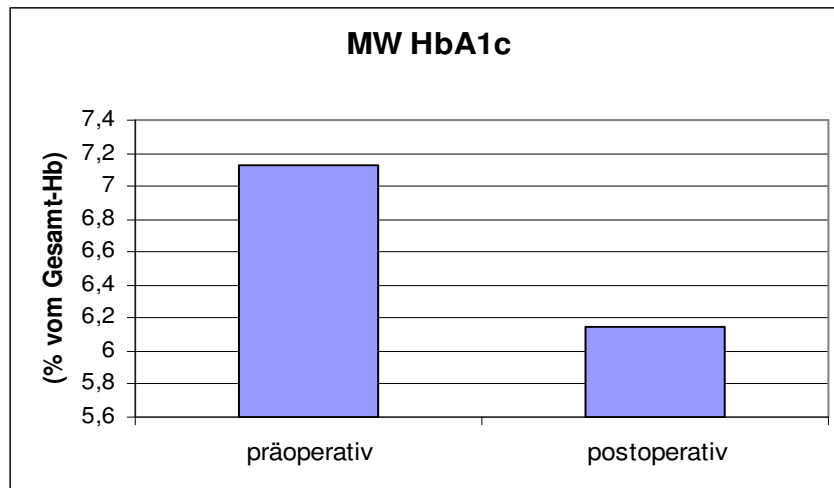


Abb.6.2. HbA1c-Mittelwerte des ermittelten Gesamtpatientenkollektivs (n=13)

### c) Antidiabetika

Sieben Patienten (13,5%) des gesamten Patientenkollektivs waren präoperativ auf eine antidiabetische Therapie angewiesen. Von diesen präoperativ antidiabetisch eingestellten Patienten nahmen vier Patienten orale Antidiabetika ein, und drei waren auf die Injektion von Insulin angewiesen. Postoperativ mussten vier der sieben Patienten keine Medikamente mehr einnehmen, und drei waren weiterhin auf Medikamente angewiesen, davon zwei Patienten auf die Injektion von Insulin und ein Patient auf die Einnahme oraler Antidiabetika.

### d) Zusammenfassung Diabetes mellitus

Unter Berücksichtigung der Blutzuckerwerte, der HbA1c-Werte, der Antidiabetikaeinnahme sowie natürlich der vorbestehenden Erkrankungsdiagnose bei Aktenzeinsicht konnte abschließend ein Diabetes mellitus bei 16 Patienten (31%) präoperativ bestätigt werden, und bei sieben Patienten (13%) lag auch nach der operativen Sanierung ein Diabetes mellitus vor. Zudem wiesen vier Patienten präoperativ und ein Patient postoperativ eine Glukosetoleranzstörung auf, so dass insgesamt bei 20 Patienten (38%) vor Therapie des Hyperkortisolismus

und bei acht Patienten (15%) postoperativ eine Störung der Glukosehomöostase bzw. eine diabetische Stoffwechsellaage bestand. (Abb.6.3.)

Die Diagnosehäufigkeit eines Diabetes mellitus, prä- und postoperativ separiert nach Erkrankungsbild, ist in den Abbildungen 6.4. und 6.5. für die Patienten mit Hypophysenadenom (M. Cushing) und die Patienten mit Nebennierenadenom dargestellt. Dabei wiesen die Patienten mit Morbus Cushing mit insgesamt 43% Patienten mit pathologischen Blutzuckerwerten eine etwas höhere Prävalenz eines gestörten Glukosestoffwechsels auf. Bei den Patienten mit Nebennierenadenom zeigte sich von ausgehend sechs Patienten (31%) mit pathologischer Glukosehomöostase oder diabetischer Stoffwechsellaage eine deutliche Besserung des Blutzuckers, so dass postoperativ lediglich noch ein Patient eine Glukosetoleranzstörung aufwies. Aber auch die Patienten mit hypophysärem Cushing-Syndrom zeigten eine deutliche Besserung, so dass postoperativ lediglich 17% der Patienten noch eine diabetische Stoffwechsellaage aufwiesen. (Abb.6.4. und 6.5.)

Zudem wiesen beide Patienten mit Nebennierencarcinom einen manifesten Diabetes mellitus sowohl präoperativ als auch nach der therapeutischen Sanierung des Hyperkortisolismus auf. Dagegen hatte kein Patient mit ektooper Genese des Cushing-Syndroms einen Diabetes mellitus oder eine diabetische Stoffwechsellaage.

Zusammenfassend zeigte sich bei 50% (8 Patienten) aller präoperativ definitiv an einem manifesten Diabetes mellitus erkrankten Patienten eine vollständige Normalisierung des Glukosestoffwechsels, bei einem Patienten lag postoperativ lediglich noch eine Glukosetoleranzstörung vor, und bei den restlichen sieben präoperativen Diabetikern bestand der Diabetes mellitus auch postoperativ weiterhin. (Abb.6.6.)

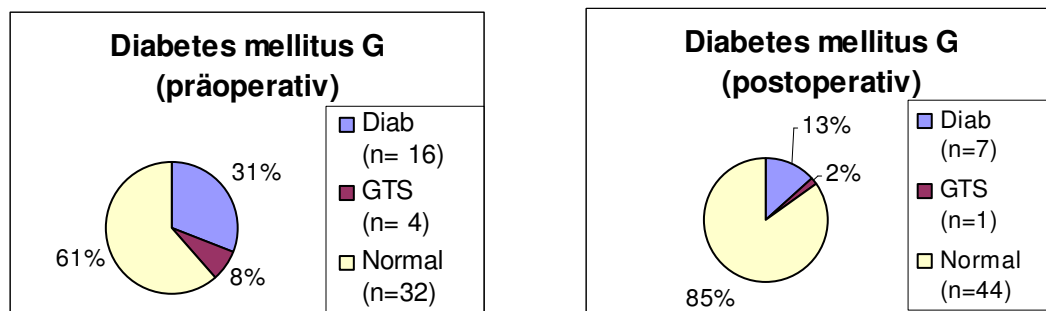


Abb.6.3. Diabetes mellitus des Gesamtpatientenkollektivs (G, n=52)

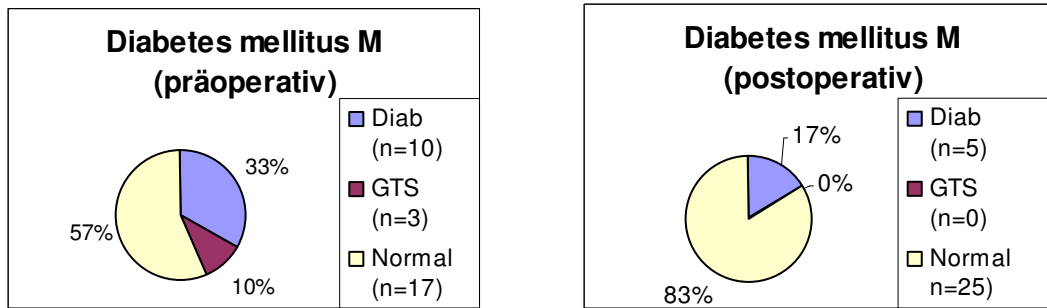


Abb.6.4. Diabetes mellitus bei den Patienten mit Morbus Cushing (M, n=30)

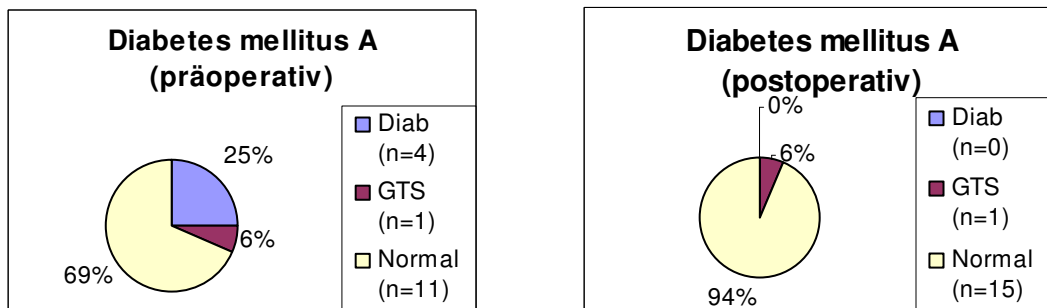


Abb.6.5. Diabetes mellitus bei den Patienten mit Nebennierenadenom (A, n=16)

(Diab= Diabetes mellitus, GTS= Glukosetoleranzstörung)

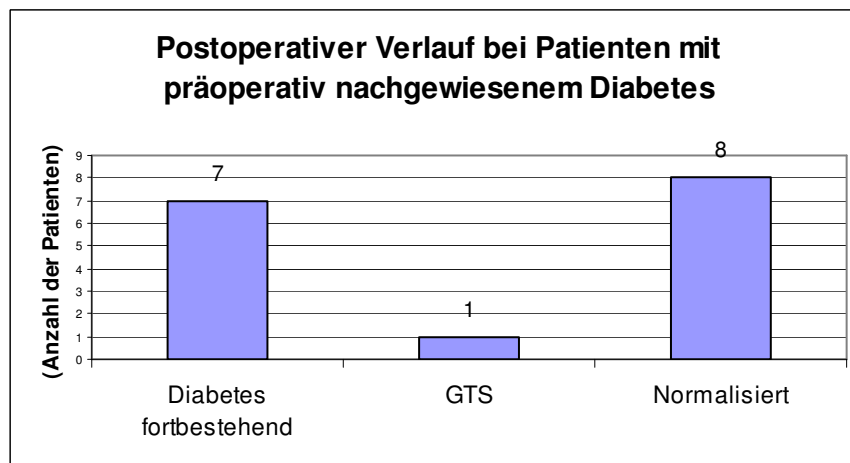


Abb.6.6. Postoperativer Verlauf der Patienten mit präoperativ diagnostiziertem Diabetes mellitus

Diabetes fortbestehend = Diabetes mellitus auch ein Jahr postoperativ fortbestehend.

GTS = Ein Jahr postoperativ liegt noch eine Glukosetoleranzstörung vor.

Normalisiert = Ein Jahr postoperativ besteht ein normaler Glukosestoffwechsel.

## 7 Fettstoffwechsel

### a) Cholesterin

Unter Berücksichtigung aller Patienten, zu denen sowohl prä- als auch postoperative Daten bezüglich des Cholesterins vorlagen, wurde ein mittlerer Cholesterinwert vor der operativen Therapie des Hyperkortisolismus von  $279 \pm 78,8$  mg/dl (Median: 268 mg/dl) ermittelt. Postoperativ sank der Cholesterinmittelwert auf  $242 \pm 56,6$  mg/dl (Median: 234 mg/dl) ab. Das bedeutet, nach der operativen Sanierung fiel der mittlere Cholesterinwert signifikant um 37 mg/dl ab ( $p = 0,004$ ). (Abb.7.1.)

Pathologische Cholesterinwerte ( $\geq 200$  mg/dl) fand man vor der Operation bei 86,4% aller Patienten (davon 68,2%  $> 240$  mg/dl). Lediglich 13,6% der Patienten wiesen physiologische Cholesterinwerte ( $< 200$  mg/dl) auf. Nach der Operation wiesen 27,3% der ermittelten Patienten weiterhin pathologische Cholesterinwerte zwischen 200-240 mg/dl und 45,5% der Patienten pathologische Werte  $> 240$  mg/dl auf. Bei den restlichen 27,3% der Patienten zeigten sich postoperativ physiologische Werte für Cholesterin von  $< 200$  mg/dl. (Abb.7.2.)

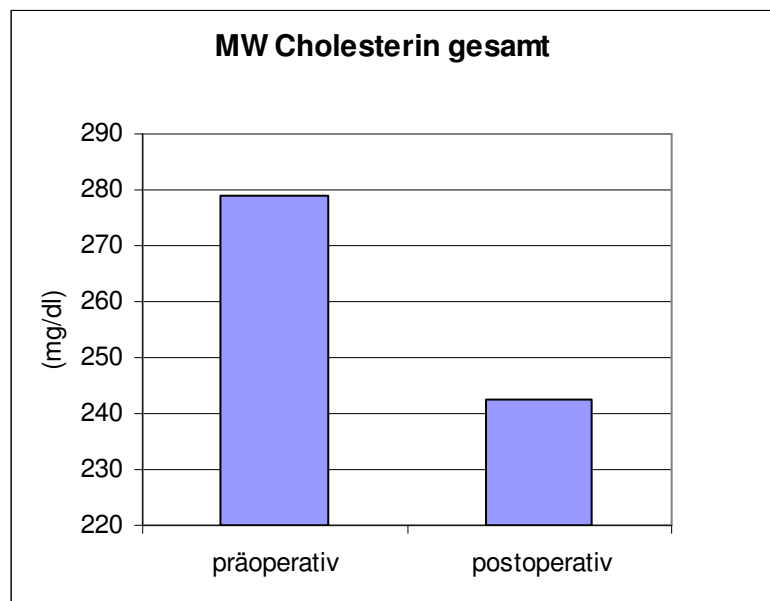


Abb.7.1. Cholesterin-Mittelwerte des Gesamtpatientenkollektivs (n=22)

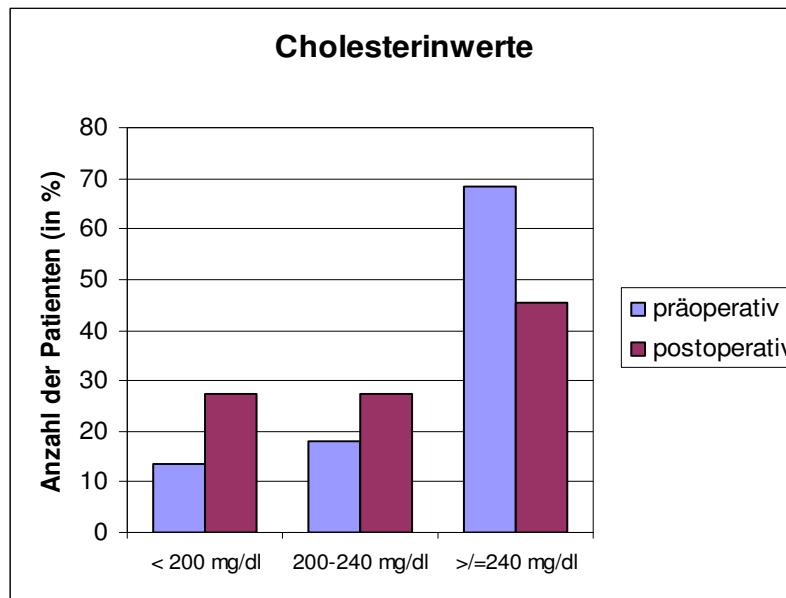


Abb.7.2. Cholesterinwerte des Gesamtpatientenkollektivs (n=22)

#### b) Lipidsenkende Medikamente

Trotz der hohen Prävalenz einer Hypercholesterinämie nahmen insgesamt lediglich vier Patienten vor Beginn der Therapie definitiv lipidsenkende Medikamente ein. Alle vier Patienten, die Lipidsenker einnahmen, waren an einem Morbus Cushing erkrankt. Ein Jahr nach operativer Therapie fand man insgesamt drei Patienten, die Lipidsenker einnahmen. Einer dieser Patienten war präoperativ nicht auf die Einnahme von lipidsenkenden Medikamenten angewiesen.

Ausgehend von den vier Patienten, die präoperativ Lipidsenker einnahmen, konnten somit bei zwei von ihnen die Medikamente innerhalb des ersten Jahres nach der Operation abgesetzt werden. Die beiden anderen Patienten waren auch postoperativ weiter auf die Medikamenteneinnahme angewiesen.

## 8 Osteoporose

Bei 22 Patienten (59%) trat im Krankheitsverlauf eine steroidinduzierte Osteoporose auf. Eine Osteopenie konnte bei 7 Patienten (19%) nachgewiesen werden, und eine normale Knochendichte bei der Osteodensitometrie fand man lediglich bei 8 Patienten (22%). Bei den restlichen Patienten wurde während des Erkrankungsverlaufs keine Knochendichtemessung durchgeführt.

Zusammenfassend fand man somit bei 78% aller 37 untersuchten Patienten eine pathologisch herabgesetzte Knochendichte (Osteoporose / Osteopenie) und nur bei 22% der Patienten eine altersentsprechend normale Knochendichte. (Abb.8.1.)

Auffällig war vor allem die hohe Prävalenz pathologischer Knochendichtewerte in der Gruppe der Patienten mit Nebennierenadenom und der Gruppe der Patienten mit ektope Cushing-Syndrom. In diesen Gruppen wiesen alle Patienten, bei denen eine Osteodensitometrie durchgeführt wurde, pathologisch herabgesetzte Knochendichtewerte auf. (Abb.8.2., Abb.8.4.)

Die beiden Patienten mit Nebennierencarcinom hingegen hatten bei der Knochendichtemessung beide keine Osteoporose.

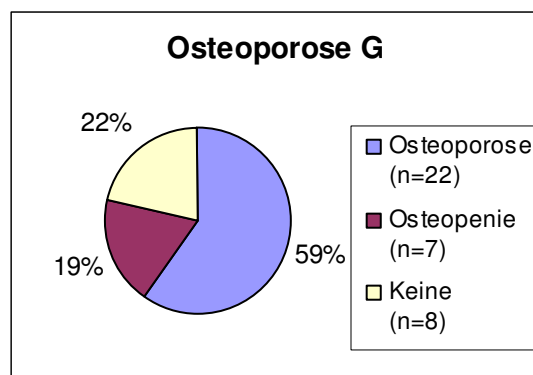


Abb.8.1. Osteoporose des Gesamtpatientenkollektivs (G, n=37)

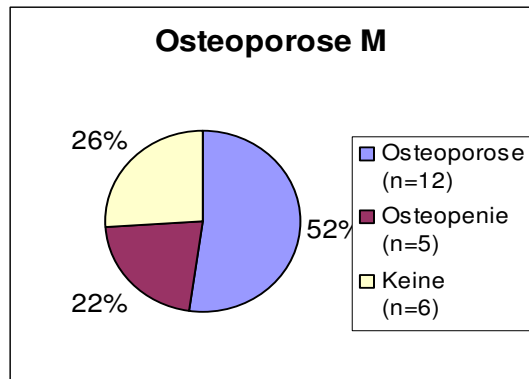


Abb.8.2. Osteoporose bei den Patienten mit Morbus Cushing (M, n=23)

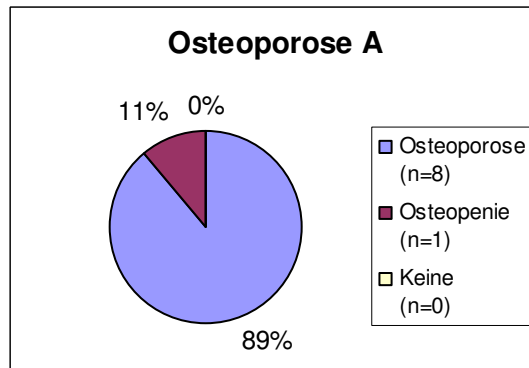


Abb.8.3. Osteoporose bei den Patienten mit Nebennierenadenom (A, n=9)

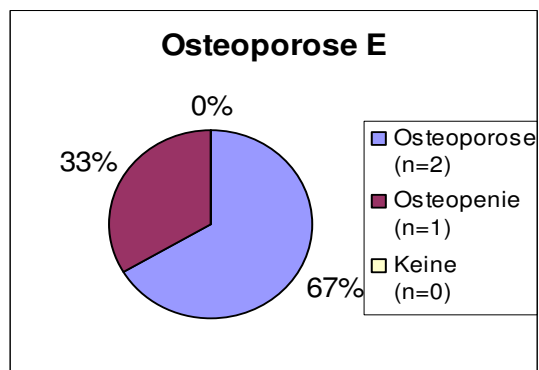


Abb.8.4. Osteoporose bei den Patienten mit ektope Cushing-Syndrom (E, n=3)

(G= Gesamtpatientenkollektiv; M= Morbus Cushing; A= Nebennierenadenom;  
E= Ektopes Cushing-Syndrom)

## ***VI. Diskussion***

### 1 Einleitung

Seit Entdeckung des Cushing-Syndroms durch den gleichnamigen Neurochirurgen Harvey Cushing im Jahr 1912 werden die Auswirkungen und Komplikationen des chronischen Glukokortikoidexzesses untersucht, analysiert und kontrovers diskutiert [29].

In den letzten Jahrzehnten wurden viele Studien zur Therapie des Cushing-Syndroms publiziert. Obwohl heutzutage über das therapeutische Vorgehen eine weitestgehende Einigung besteht, wurden bisher wenige Untersuchungen gemacht bezüglich des postoperativen Rückgangs der Symptome, die als Hauptrisikofaktoren der kardiovaskulären Mortalität gelten.

Die in der Literatur dokumentierten Heilungsraten des Hyperkortisolismus nach hypophysärer Operation variieren in den unterschiedlichen Zentren zwischen 59% bis zu 93% [3,7,10,11,14,16,17,23,24,39,48,57,72,74,77,103,107,108,118,121,127,130].

Die Ursache für diese gravierende Variationsbreite ist zum einen durch die in den letzten Jahrzehnten zunehmende Verbesserung diagnostischer, bildgebender und therapeutischer Verfahren bedingt, zum anderen jedoch durch die teils sehr unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeiträume und stark differierenden Kriterien einer erfolgreichen Heilung in den verschiedenen Zentren [16,36,39,57,67,72,80,92,121,129,135].

Dabei wird die Heilung meist definiert als die Normalisierung aller endokrinologischen und biochemischen Laborwerte sowie der endokrinologischen Funktionstestverfahren [7,17,24,28,36,39,48,81,118].

Dennoch bleiben trotz einer erfolgreichen endokrinologischen Heilung des Hyperkortisolismus oft auch nach der hormonellen Kuration die Komplikationen des Hyperkortisolismus weiter bestehen. Diese durch das Cushing-Syndrom induzierten kardiovaskulären Risikofaktoren wie das Fortbestehen eines Bluthochdrucks, eines Diabetes mellitus, einer Hypercholesterinämie oder einer Adipositas werden häufig in der Definition einer erfolgreichen Therapie nicht mitberücksichtigt.

Wir haben insgesamt bei 52 Patienten mit endogenem Cushing-Syndrom, die sich zwischen dem 1.1.1990 und dem 1.12.2003 in unserer endokrinologischen Abteilung vorstellten, Datenmaterial ermittelt und bezüglich der Fragestellung der postoperativen Verbesserung klinischer Symptome und derer Komplikationen analysiert. Dabei wurde eine besondere Bedeutung den Symptomen beigemessen, die als Hauptrisikofaktoren für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität gelten.

## 2 Adipositas

Die Gewichtszunahme zählt zu einer der häufigsten Symptommanifestationen des Cushing-Syndroms [30,122,123,138].

Dabei gilt die Adipositas als ein Hauptrisikofaktor für zahlreiche metabolische Erkrankungen und kardiovaskuläre Komplikationen.

Sie zählt zu den mitverantwortlichen pathogenetischen Faktoren eines arteriellen Hypertonus, eines Diabetes mellitus, der Gicht und Lipidstoffwechselstörungen sowie aller damit verbundenen Gefäßerkrankungen wie Arteriosklerose, Apoplex und Herzinfarkt.

Die Ursache der Adipositas beim Cushing-Syndrom sowie die pathogenetischen Faktoren der typischen zentripetalen Fettverteilung, welche mit einer höheren Morbidität und Mortalität verbunden ist als die gynoide Fettverteilung, werden in der Literatur unterschiedlich diskutiert und sind in der letzten Konsequenz noch nicht endgültig geklärt.

Von einigen Autoren wird vor allem das unausgewogene Verhältnis zwischen Kortisol und dem Wachstumshormon, welches einen regulierenden Einfluss auf den Körperfettanteil hat, als wichtiger ätiopathogenetischer Faktor für die cushingoide Adipositas angenommen [21,89]. Andere Autoren diskutieren die These eines veränderten Essverhaltens aufgrund der zentralen Regulationsfunktion von Glukokortikoiden als eine der Ursachen der Adipositas [15,22].

Auch eine Interaktion zwischen Leptin, einem vor kurzem entdeckten und von Adipozyten gebildeten Hormon, sowie der Wachstumshormonsekretion und dem erhöhten Körperfettanteil wird beschrieben [22,69,109,113].

Wir ermittelten von insgesamt 49 unserer 52 Patienten sowohl prä- als auch postoperative Werte bezüglich des Gewichtes und der Körpergröße, so dass wir bei ihnen den Body Mass Index vor und nach der Operation vergleichen konnten. In unserer Studie fiel eine deutliche postoperative Gewichtsabnahme von im Durchschnitt 8,3 kg sowie eine Abnahme des Body Mass Indexes von durchschnittlich 28 kg/m<sup>2</sup> auf 25 kg/m<sup>2</sup> auf.

Eine ähnlich deutliche Gewichtsreduktion wurde auch von Chee et al. 2001 beschrieben [24]. Eine noch massivere Gewichtsabnahme von durchschnittlich 29 kg im postoperativen Verlauf zeigte sich in einer Studie von Zeiger et al. 1993 [138]. Hierbei wurden allerdings nur Patienten mit zentralem, hypophysärem Cushing-Syndrom eingeschlossen, keine Patienten mit ektopen Tumoren oder mit Nebennierencarcinom [138].

Keine Veränderung des Gewichtes zeigte sich bei unseren Patienten mit ektopem Cushing-Syndrom. Bei ihnen bestand bereits vor der Operation ein normaler durchschnittlicher Body Mass Index von 22,6 kg/m<sup>2</sup>, der postoperativ mit 22,7 kg/m<sup>2</sup> etwa gleichbleibend war.

Auch bei den Patienten mit Nebennierencarcinom zeigte sich nur bei einem der beiden Patienten eine pathologische Erhöhung des Body Mass Indexes.

Als mögliche Ursache hierfür ist bei fortgeschrittener Malignität des Grundleidens vor allem eine Tumorkachexie der Patienten mit ektope Cushing-Syndrom und der Patienten mit Nebennierencarzinom, welche der typischen Gewichtszunahme beim Cushing-Syndrom entgegen wirkt, als wahrscheinlich zu betrachten.

Auch Howlett et al. beschrieben bei 20% der Patienten mit nachgewiesenem ektope Tumor und bei sogar 33% der Patienten mit okkultem ektope Tumor einen Gewichtsverlust statt einer Gewichtszunahme zum Zeitpunkt der Diagnosestellung [55].

Auch ein Jahr nach der operativen Sanierung des Hyperkortisolismus zeigte sich in unserer Studie bei über 50% der Patienten des Gesamtkollektivs und bei fast 60% der Patienten mit Morbus Cushing fortbestehend ein pathologisch erhöhter Body Mass Index von über 25 kg/m<sup>2</sup>.

Ähnliche Ergebnisse zeigten Colao et al., die 5 Jahre nach operativer Heilung eines Hyperkortisolismus den Body Mass Index bei Patienten mit therapiertem Cushing-Syndrom mit einer gesunden, alters- und geschlechtsäquivalenten Kontrollgruppe verglichen [27]. Auch sie fanden nach dieser lange zurückliegenden Kuration deutlich höhere mittlere Body Mass Index-Werte bei den ehemaligen Cushingpatienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe (BMI: 28,5 kg/m<sup>2</sup> versus 23,5 kg/m<sup>2</sup>).

Die Prävalenz einer Adipositas in der Bevölkerung der westlichen Industrieländer wird mit ca. 30% angegeben [44,54].

Unsere Resultate zusammenfassend erkennt man, dass trotz deutlicher Gewichtsreduktion nach der Therapie des Cushing-Syndroms auch ein Jahr nach der operativen Sanierung des Hyperkortisolismus eine erhöhte Prävalenz an Übergewichtigkeit im Vergleich zur altersgleichen Normalbevölkerung besteht.

### 3 Arterieller Hypertonus

Die arterielle Hypertonie sowie ihre vaskulären Komplikationen und Folgen gelten als die häufigste Ursache für die erhöhte Mortalität der benignen Formen des Cushing-Syndroms. Bei längerem Bestehen können multiple sekundäre Endorganschädigungen insbesondere des Herzens, der Nieren, des Gehirns sowie des Augenhintergrundes resultieren. Als besonders häufige Morbiditäts- und Mortalitätsursachen sind vor allem die frühzeitige Entwicklung einer Arteriosklerose und deren Folgen wie die koronare Herzkrankheit, die Herzinsuffizienz, der Myokardinfarkt, zerebrale Durchblutungsstörungen bis hin zum Apoplex, arteriosklerotisch bedingte Nierenschädigung mit der Entwicklung einer Niereninsuffizienz sowie das gehäufte Vorkommen peripherer arterieller Verschlusskrankheiten zu nennen [8,27,114,120].

Als Ursache für das sehr häufige Vorkommen eines Bluthochdrucks bei dem Cushing-Syndrom werden vor allem die vermehrte Kortisol- und Desoxycorticosterininkretion angesehen. Dadurch kommt es zu vermehrter Salzretention mit resultierender Vermehrung des Plasma- und Extrazellulärvolumens und zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems. Zudem wird eine Erhöhung der vaskulären Reaktivität auf Katecholamine und andere Pressorsubstanzen sowie eine Reduktion von Kallikrein und eine Abnahme von Prostaglandin E2 als Zeichen einer reduzierten Aktivität des Depressorsystems beschrieben [35,49,115].

Wir fanden präoperativ bei 90% aller Patienten pathologische Blutdruckwerte. Insgesamt waren 65% aller Patienten auf die Einnahme von antihypertensiven Medikamenten angewiesen, bei 23% der Patienten zeigte sich ein arterieller Hypertonus ohne medikamentöse Therapie, und ein Patient (1,9%) wies eine Grenzwerthypertonie auf.

In den meisten anderen Studien fand sich während der aktiven Krankheitsphase mit einer Häufigkeit zwischen 55,1% und 66,7% eine niedrigere Prävalenz eines arteriellen Hypertonus im Vergleich zu unserer Studie [11,27,30,37,55,77,138].

Lüdecke et al. fanden bei 80% der untersuchten Patienten einen Bluthochdruck, und in Studien von Thomas and Richards et al., Welbourn et al., Magiakou et al., Komiya et al. und von Taft et al. konnten, ähnlich wie bei uns, pathologische Blutdruckwerte bei über 90% der Patienten gefunden werden [65,74,76,123,127,136].

Postoperativ zeigte sich bei uns eine deutliche Besserung des Blutdruckes bei den meisten unserer Patienten. Bei circa der Hälfte der Patienten (46%) fanden sich physiologische Blutdruckwerte nach kurativer Therapie des Cushing-Syndroms. Weitere acht Patienten (15%) zeigten lediglich einen grenzwertig erhöhten Blutdruck, und sieben Patienten wiesen einen arteriellen Hypertonus, allerdings ohne medikamentöse Einstellung, auf. Trotz dieser deutlichen postoperativen Verbesserung wiesen dennoch 14 Patienten (26%) einen manifesten arteriellen Hypertonus mit Therapiebedürftigkeit auf.

Ähnliche Ergebnisse wurden von Sapienza et al. 1999 und von Chee et al. im Jahr 2001 veröffentlicht, die bei ungefähr der Hälfte aller präoperativen Hypertoniker eine Normalisierung des Blutdruckes nach kurativer Therapie des Hyperkortisolismus nachwiesen [24,114].

Eine Normalisierung des Hypertonus bei 94,5% der insgesamt 31 untersuchten Kinder bzw. Jugendlichen mit präoperativ bestehendem Hypertonus konnten durch Magiakou et al. innerhalb einer Nachbeobachtungsphase von 12 Monaten nach der Operation dokumentiert werden [76].

Auch Saruta et al. konnten bei allen Patienten, die mindestens ein Jahr nachbeobachtet wurden (n=10), eine Normalisierung des präoperativ bestehenden Bluthochdrucks verzeichnen [115].

Lüdecke et al. wiesen nach kurativer Operation eines Hypophysenadenoms bei Patienten mit Morbus Cushing bei 75% aller Patienten mit präoperativem Hypertonus eine Normalisierung des Blutdruckes sowie bei 15% eine Besserung des Hypertonus nach [74]. Ähnlich zeigten auch Zeiger et al. eine deutliche Besserung des Blutdruckes bei 79% der Patienten, die durch bilaterale Adrenalektomie kurativ behandelt wurden [138].

Eine Korrelation zwischen dem Alter bei Beginn des Hypertonus und der Reversibilität des Hypertonus wurde in Studien von Sapienza, Calvo Romero und von Plouin dokumentiert [20,106,114].

Dafür zeigten Sapienza, Taft und Lüdecke im Gegensatz zu Magiakou und Simon, die eine signifikante positive Korrelation zwischen Erkrankungsdauer und postoperativer Reversibilität des Bluthochdruckes fanden, keinen Zusammenhang zwischen der Länge des präoperativen Bestehens einer arteriellen Hypertonie und der posttherapeutischen Normalisierung des Blutdruckverhaltens [74,76,114,119,123].

Eine Korrelation zwischen Body Mass Index, Glukosemetabolismus, Geschlecht oder der Ätiologie des Cushing-Syndroms und dem Blutdruckverhalten konnte in den meisten Studien nicht verzeichnet werden [76,114,119].

Die Prävalenz einer arteriellen Hypertonie in den westlichen Industrienationen beträgt ca. 20% der Normalbevölkerung [44,54].

Somit zeigte sich trotz einer deutlichen Besserung sowohl bei uns als auch bei den meisten anderen klinischen Studien eine zwar deutliche Besserung des Blutdruckes nach kurativer Therapie des Hyperkortisolismus, dennoch bestand eine signifikant höhere Prävalenz eines Bluthochdrucks im Vergleich zur altersgleichen Normalbevölkerung [27].

Eine mögliche Ursache für die in vielen Fällen mangelnde Reversibilität des Hypertonus trotz hormoneller Heilung könnte eine bereits manifestierte arteriosklerotische Schädigung von Gefäßen, insbesondere die Schädigung renaler Arteriolen, mit nicht mehr reversibler Sklerosierung sein.

Extabe et al. zeigten 1994 eine signifikante Korrelation zwischen postoperativem Persistieren des Bluthochdrucks und einer erhöhten Mortalität der Patienten [37].

Der Zusammenhang zwischen der Dauer der Erkrankung und der postoperativen Persistenz der arteriellen Hypertonie unterstreicht die Wichtigkeit eines schnellen diagnostischen und therapeutischen Handelns [37,76,119].

## 4 Diabetes mellitus

Eine weitere sehr häufige endokrine Folge des endogenen Glukokortikoidexzesses ist der sekundäre Diabetes mellitus. Als Ursache für das Auftreten eines Diabetes mellitus oder für die Verschlechterung eines vorbestehenden Diabetes mellitus gilt zum einen die insulinantagonistische Wirkung von Glukokortikoiden, zum anderen ein distaler Defekt des Glukosetransports, verbunden mit einer verminderten Glukoseutilisation in der Peripherie [13].

Zudem kommt es zu einer glukokortikoidbedingten Induktion glukoneogenetischer Schlüsselenzyme. Von einigen Autoren wird als Hauptmechanismus des cushingoiden Diabetes eine vermehrte periphere Insulinresistenz als wahrscheinlich betrachtet [91].

Hierfür spricht auch die von Colao et al. dokumentierte Hyperinsulinämie im Nüchternblut und nach oraler Glukosebelastung [27]. Durch den trotz erhöhter Insulinwerte bestehenden relativen Insulinmangel und der daraus resultierenden Störung der Glukoseverwertung kommt es sekundär zu einer erhöhten Lipolyse sowie einem gesteigerten Eiweißabbau und einer gehemmten Lipidsynthese.

Zu den Hauptkomplikationen des Diabetes mellitus gehört sicherlich die Arteriosklerose. Als Folge einer generalisierten Mikroangiopathie sowie einer Makroangiopathie kann es im späteren Verlauf der Erkrankung zu zahlreichen diabetischen Komplikationen kommen. Hierzu zählen unter anderem die diabetische Neuropathie, die diabetische Retinopathie, diabetische Nierenveränderungen und diabetische Dermopathien sowie alle kardiovaskulären Komplikationen der Arteriosklerose.

Insgesamt findet man bei Diabetikern im Vergleich zur Normalbevölkerung eine deutlich erhöhte Morbidität und Mortalität.

Wir haben in unserer Studie die biochemischen Parameter eines Diabetes mellitus sowie die Therapiebedürftigkeit dieser Erkrankung bei 52 Patienten dokumentiert und bezüglich einer postoperativen Reversibilität oder Besserung der biochemischen Werte bzw. der Medikamenteneinnahme ausgewertet.

Vor der operativen Sanierung des Cushing-Syndroms fand sich in unserer Studie bei 16 Patienten (31%) ein manifester Diabetes mellitus und bei vier Patienten (8%) eine Glukosetoleranzstörung. Normale basale Glukosewerte fanden wir bei 32 der Patienten (61%). Von den Diabetikern waren 7 Patienten auf eine medikamentöse Einstellung ihres Diabetes angewiesen. Von diesen spritzten drei Patienten Insulin, und bei vier Patienten reichte die Einnahme oraler Antidiabetika aus.

Eine ähnlich hohe Prävalenz des Diabetes mellitus bzw. eines pathologischen Glukosemetabolismus zeigte sich in Studien von Mampalan et al. (28% der Patienten mit Diab. mell.), Sandler et al. (40% der Patienten mit pathologi-

schem Glukosemetabolismus), Boggan et al. (32% der Patienten mit Diab. mell.) und Welbourn (29% der Patienten mit Diab. mell.) [11,77,112,136].

Eine vergleichbar höhere Prävalenz wurde in Studien von Biering et al. bei 131 untersuchten Patienten und Extabe et al. bei 49 untersuchten Patienten mit pathologischen Glukosewerten bei über 60% aller Patienten gefunden (Biering et al.: 32,0% der Patienten mit Diabetes mellitus und 30,6% mit gestörter Glukosetoleranz; Extabe et al.: 38,7% der Patienten mit Diabetes mellitus und 24,5% mit gestörter Glukosetoleranz) sowie bei Taft et al. bei über 70% der 42 präoperativ untersuchten Patienten (davon 24% mit manifestem klinischem Diabetes mellitus) [9,37,123].

Tauchmanova et al. fanden auch bei Patienten mit einem lediglich subklinischen Cushing-Syndrom bei 60% aller Patienten einen pathologischen Glukosemetabolismus (35,7% der Patienten mit Diabetes mellitus und 28,6% mit gestörter Glukosetoleranz) [125].

Auch Colao et al. verzeichneten mit 13 von 15 untersuchten Patienten eine sehr hohe Prävalenz von Patienten mit einem pathologischen Glukosestoffwechsel (46,7% mit Diabetes mellitus und 40% mit gestörter Glukosetoleranz) [27].

Die Ursache für diese von unseren Zahlen abweichende höhere Prävalenz eines pathologischen Glukosemetabolismus in einigen Studien könnte durch eine eingehendere Diagnostik zur Identifizierung einer Glukosetoleranzstörung mit routinemässiger Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests bei allen Patienten mit Hyperkortisolismus in diesen Studienzentren begründet sein.

Nach der Operation zeigte sich in unserer Studie eine deutliche Besserung des Glukosemetabolismus. Bei nur sieben Patienten (13%) bestand postoperativ weiterhin ein Diabetes mellitus, und lediglich ein Patient zeigte eine Glukosetoleranzstörung. Eine postoperative Insulinpflichtigkeit bestand noch bei zwei Patienten, und ein Patient war auch nach der Operation auf orale Antidiabetika angewiesen. Von den beiden mit Insulin eingestellten Patienten wies eine Patientin ein Nebennierencarzinom auf, an dessen Komplikationen sie letztendlich auch im postoperativen Verlauf verstarb.

Diese deutliche Besserung des Glukosestoffwechsels nach operativer Heilung des Hyperkortisolismus wurde auch von anderen Autoren bestätigt.

So konnten Zeiger et al. 1993 und auch Thomas et al. 1983 eine Besserung des Glukosemetabolismus mit Ausnahme eines Patienten bei allen Studienpatienten dokumentieren [127,138].

Bereits 1971 beschrieben Welbourn et al. eine postoperative Heilung des Diabetes mellitus bei allen Patienten mit mildem Diabetes mellitus [136].

Ähnlich wiesen Extabe et al. sowie Taft et al. eine Normalisierung des Glukosemetabolismus bei über 60% bzw. 70% aller Patienten mit Cushing-Syndrom nach [37,123].

Bezüglich der Ätiologie des Cushing-Syndroms fanden wir bei den Patienten, die an einem Morbus Cushing erkrankt waren, besonders häufig pathologische Werte des Glukosemetabolismus. Zudem zeigten beide Patienten mit Nebennierencarcinom einen manifesten Diabetes mellitus präoperativ, der auch postoperativ fortbestand.

Biering et al. und Komiya et al. konnten hingegen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Vorkommens eines Diabetes mellitus und der Ätiologie des Hyperkortisolismus entdecken [9,65].

Durch unsere Daten kann keine Aussage gemacht werden, inwieweit ein längeres Vorbestehen der Erkrankung einen Einfluss auf den postoperativen Langzeitverlauf des Diabetes mellitus hat. Eine Korrelation zwischen längerem Vorbestehen und erhöhter postoperativer Prävalenz ist aber als wahrscheinlich anzunehmen und in einer Studie von Feng K et al. im Jahre 2000 dokumentiert worden [40].

Ein Zusammenhang zwischen Alter der Patienten und dem vermehrten Auftreten eines pathologischen Glukosestoffwechsels gilt als wahrscheinlich.

So zeigte sich in Studien von Biering et al. 2000 und Extabe et al. 1994 sowie bei Feng K et al. 2000 eine Korrelation zwischen einer erhöhten Prävalenz eines gestörten Glukosemetabolismus und dem fortgeschrittenen Lebensalter der Patienten [9,37,40].

Die Prävalenz eines Diabetes mellitus II in den westlichen Industrieländern liegt im Durchschnitt bei 5% der Normalbevölkerung [44,54].

Trotz der postoperativen signifikanten Besserung des Glukosemetabolismus, die von uns sowie zahlreichen weiteren Autoren eindeutig nachgewiesen wurde, zeigte sich bei den durchgeführten Nachuntersuchungen eine deutlich höhere Prävalenz von Störungen des Glukosestoffwechsels (Diabetes mellitus/ Glukosetoleranzstörung) im Vergleich zur altersgleichen Normalbevölkerung. Eine Studie von Colao et al. beschreibt die Prävalenz klinischer Symptome 5 Jahre nach der operativen kurativen Therapie eines Hyperkortisolismus. Auch nach dieser 5-jährigen Zeitspanne nach definitiver Heilung des Hyperkortisolismus zeigte sich im Vergleich zu einer alters- und geschlechtsäquivalenten Kontrollgruppe eine signifikant höhere Diabetesprävalenz [27].

Inwieweit diese erhöhte Prävalenz des Diabetes mellitus und weiterer klinischer Symptome des Cushing-Syndroms auch nach länger zurückliegender kurativer Therapie fortbesteht und inwieweit eine Auswirkung auf die Lebenserwartung der geheilten Patienten besteht, muss Bestandteil weiterer Studien mit sehr langen postoperativen Nachbeobachtungszeiträumen werden.

Während die Prognose beim normalen Diabetiker im wesentlichen von der Qualität der Stoffwechseleinstellung und der Schulung des Patienten abhängig ist, gilt für die Langzeitprognose des Diabetes mellitus bei Cushingpatienten vor allem eine schnelle Diagnose und kurative Therapie des zugrunde liegenden Hyperkortisolismus als prognostisch wesentlich wichtiger.

## 5 Cholesterin

Als weiterer Hauptrisikofaktor der kardiovaskulären Mortalität gilt die Hypercholesterinämie. In unserer Studie sank der mittlere Cholesterinwert von 278 mg/dl vor der kurativen Therapie signifikant auf 242 mg/dl im Mittel nach der Operation ab. Diese zwar deutliche Verbesserung darf aber nicht über das Fortbestehen eines signifikant deutlich erhöhten postoperativen Cholesterins im Vergleich zur Normalbevölkerung hinwegtäuschen.

Diese auch nach der Therapie des Hyperkortisolismus signifikante Erhöhung von Cholesterin im Serum im Vergleich zur Normalbevölkerung stimmt mit den Untersuchungen von Colao und Faggiano et al. überein, die zwar eine signifikante Abnahme des Serumcholesterins nach der kurativen Therapie fanden, jedoch gegenüber gesunden Kontrollgruppen ein deutlich erhöhtes Gesamtcholesterin nachwiesen [27,38].

Insgesamt wurde bei uns vor der operativen Therapie des Hyperkortisolismus bei 86% aller Patienten, bei denen sowohl prä- als auch postoperative Daten vorlagen, eine Hypercholesterinämie > 200 mg/dl diagnostiziert.

Andere Autoren dokumentierten bei 50–71,4% der Patienten mit klinischem oder auch subklinischem Cushing-Syndrom pathologische Werte des Lipidstoffwechsels während der Erkrankung [110,122,125].

Postoperativ sank in unserer Studie der sehr hohe Patientenanteil mit pathologischen Cholesterinwerten auf 73% Patienten mit pathologischen Cholesterinwerten über 200 mg/dl ab.

In der Normalbevölkerung hingegen werden Cholesterinwerte über 200 mg/dl in der Altersgruppe der über 40-Jährigen bei ca. 50% der Personen gemessen [54].

Somit zeigte sich auch nach der Heilung des Hyperkortisolismus bei den ehemaligen Cushingpatienten eine deutlich höhere Prävalenz erhöhter Cholesterinwerte im Vergleich zur Normalbevölkerung. Insgesamt wiesen lediglich 27% (6 Patienten) physiologische Cholesterinwerte unter 200 mg/dl auf. Bei allen anderen blieb die Hypercholesterinämie mit dem Risiko einer fortschreitenden kardiovaskulären Schädigung bestehen.

Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass in unserer retrospektiven Analyse nur das Gesamtcholesterin berücksichtigt wurde, nicht das prognostisch wichtige Verhältnis zwischen HDL und LDL.

Auch Colao et al. demonstrierten 1999 eine, selbst nach fünf Jahren zurückliegender Heilung des Hyperkortisolismus, weiterhin bestehende signifikant häufigere Hypercholesterinämie bei kurativ therapierten Cushingpatienten im Vergleich zu alters- und geschlechtsäquivalenten Kontrollgruppen sowie signifikant höhere mittlere Gesamtcholesterinspiegel und höhere LDL-Werte bei vergleichsweise niedrigen HDL-Werten [27].

Im Vergleich zeigten sich bei Colao et al. nach fünf Jahren Kuration bei 26,7% der Patienten Cholesterinwerte  $> 240$  mg/dl und bei uns nach circa einem Jahr bei 40% der Patienten Werte  $> 240$  mg/dl [27].

Trotz einer sehr hohen Anzahl von Patienten mit nachgewiesener Hypercholesterinämie ist der nur sehr geringe Anteil an Patienten, die einer medikamentösen Therapie zugeführt wurden, auffällig (vier Patienten präoperativ; drei Patienten postoperativ). Aufgrund des bei uns gezeigten postoperativen Fortbestehens der Hypercholesterinämie in den meisten Fällen sowie der multiplen, hieraus resultierenden Risiken wäre über eine großzügigere Indikation der medikamentösen Behandlung mit z.B. CSE-Hemmern zur Senkung des Herzinfarkttrisikos und der Gesamtmortalität nachzudenken.

Inwieweit sich die Manifestationsdauer auf eine mangelnde Reversibilität der Hypercholesterinämie auswirkt, können wir anhand unserer Daten nicht ermitteln. Es erscheint allerdings als wahrscheinlich, dass ein längerfristiges Bestehen eines erhöhten Cholesterinspiegels zu einer gravierenderen vaskulären Schädigung führen kann und somit eine erhöhte Morbidität und Mortalität induziert.

## 6 Osteoporose

Seit Harvey Cushing vor über 70 Jahren die klinische Symptomatik des Hyperkortisolismus erstmalig beschrieb, gilt die dadurch induzierte Osteoporose als eine wesentliche Ursache der Morbidität der Patienten mit Cushing-Syndrom [29].

Komplikationen der Osteoporose sind vor allem eine erhöhte Frakturanfälligkeit des Skelettsystems, Wirbelkörperverformungen oder Wirbelkörperbrüche mit daraus resultierenden Nervenkompressionen und Schmerzsyndromen sowie statischen Fehlbelastungen, die zu sekundären Arthrosen und Immobilität führen können [123,134,136].

Die Ätiologie der sekundären Osteoporose beim Cushing-Syndrom ist bis heute noch nicht bis in das letzte Detail geklärt, allerdings gilt ein multifaktorielles Entstehen als gesichert.

Als einer der Hauptmechanismen wird eine direkte Inhibition der Osteoblastenfunktion und der Knochenformation angenommen [46,100,128,133].

Andererseits wird den Glukokortikoiden eine stimulierende Funktion bezüglich der osteoklastischen Knochenresorption sowie ein inhibitorischer Effekt auf die intestinale Calciumresorption und ein stimulatorischer Effekt auf die renale Calciumexkretion zugeschrieben [111].

Untersuchungen bezüglich biochemischer Serummarker des Knochenmetabolismus zeigten kontroverse Ergebnisse. So zeigten Godang et al. in einer Studie eine signifikante Erniedrigung von Osteocalcin als Zeichen einer erniedrig-

ten Osteoblastenaktivität sowie einen signifikanten Anstieg von Serum-Crosslaps als Indikator einer erhöhten Knochenresorption [46].

Kontrovers hierzu zeigte sich bei Hermus et al. kein signifikanter Unterschied zwischen Cushingpatienten und einer gesunden Kontrollgruppe bezüglich biochemischer Parameter der Osteoblastenaktivität oder der Collagensynthese [52]. Bei Parametern der Knochenresorption hingegen fand sich eine signifikante Erhöhung der Hydroxyprolin/Kreatinin-Ratio im Urin der Cushingpatienten [52].

Als zusätzlicher ätiologischer Faktor der Osteoporose beim Cushing-Syndrom ist sicherlich auch die zunehmende physische Immobilität der Patienten durch die Abnahme der Muskulatur zu nennen.

Wir haben bei insgesamt fast 80% aller Patienten, bei denen eine Osteodensitometrie durchgeführt wurde, eine pathologisch erniedrigte Knochendichte gefunden. Dabei wiesen 19% der Patienten eine Osteopenie (Knochendichtewerte  $< 1$  bis  $2,5$  SD unter der Knochendichte junger Erwachsener) und 59% aller Patienten eine Osteoporose (Knochendichte  $< 2,5$  Standardabweichungen der Knochendichte junger Erwachsener) auf.

Diese hohe Inzidenz pathologischer Knochendichtewerte wurde im Jahr 2002 auch von Di Somma et al. beschrieben, die bei allen untersuchten Patienten pathologische Knochendichtewerte ermittelten und eine manifeste Osteoporose bei 80% der jugendlichen und bei 44,4 % der erwachsenen Cushingpatienten diagnostizierten [31].

Auch Devoe et al. und Hermus et al. fanden mit einer bei 74% bzw. 75% aller untersuchten Patienten bestehenden Osteopenie eine hohe Inzidenz pathologischer Knochendichtewerte [30,52]. Bei 50% der von Hermus et al. beschriebenen Patienten zeigten sich Knochenmassenwerte von unter  $> 2$  Standardabweichungen der Werte einer gesunden Referenzgruppe [52]. Auch Taft et al., Welbourn et al., Luisetto et al. und Manning et al. beschrieben eine ähnliche Osteoporosehäufigkeit [75,78,123].

Eine sehr niedrige Osteoporoseprävalenz hingegen zeigte sich bei Mampalan et al., die nur bei 22% der Cushingpatienten eine Osteoporose fanden und Boggan et al., die nur bei 29% der Patienten eine Osteoporose nachwiesen [11,77].

Bei unseren ermittelten Patienten zeigte sich eine besonders hohe Prävalenz einer Osteoporose oder Osteopenie unter den Patienten mit Nebennierenadenom sowie den Patienten mit ektopem Tumor. Dabei fand sich bei allen untersuchten Patienten mit Nebennierenadenom und ektopem Cushing-Syndrom eine pathologisch erniedrigte Knochendichte.

Bei den Patienten mit Morbus Cushing hingegen zeigten 26% der Patienten physiologische Werte bei der Osteodensitometrie.

Übereinstimmend mit den von uns gezeigten Ergebnissen zeigten Ohmori et al. 2003 eine deutlich höhere Prävalenz für eine Osteoporose bei Patienten mit

adrenergem Cushing-Syndrom im Gegensatz zu den Patienten mit hypophysärem Cushing-Syndrom (69,6% versus 37,8%) [97]. Eine ähnliche Dominanz des adrenergen Cushing-Syndroms fanden auch Minetto et al. 2004 bezüglich der Schwere des Knochenverlustes [84].

Kontrovers zu diesen Daten beschrieben Hermus et al. dagegen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Ätiologie des Cushing-Syndroms und der Osteoporoseinzidenz [52].

Anhand unserer Studie lässt sich aufgrund einer zu geringen Anzahl nachuntersuchter Patienten keine Aussage bezüglich des postoperativen Verlaufs und der postoperativen Verbesserung der Knochendichte machen.

Es wurde jedoch in zahlreichen anderen Studien nach der operativen Therapie des Hyperkortisolismus eine deutliche Zunahme der Knochendichte sowie eine Abnahme der osteoporotischen Komplikationen nachgewiesen [34,51,52,71,75,78,134,136].

Von den meisten Autoren wurden allerdings trotz signifikantem, postoperativen Anstieg der Knochenmasse keine Normalisierung der Knochendichte beschrieben [30,52,71].

Im Gegensatz hierzu dokumentierten Manning et al. in einer 1992 veröffentlichten Studie keine signifikanten Unterschiede der Knochendichte zwischen einer gesunden, bezüglich Geschlecht, Alter, Rasse, Menopausalstatus und Gewicht äquivalenten Kontrollgruppe und Patienten mit einem vor im Mittel 8,6 Jahren kurativ behandelten Cushing-Syndrom [78].

Eine mögliche Ursache für diese Kontroverse könnten die unterschiedlich langen Follow-up Zeiten in den verschiedenen Studien sein.

Für genauere Aussagen bezüglich der Reversibilität der Osteoporose müssen weitere Studien mit längeren postoperativen Zeiträumen der Nachbeobachtung folgen.

Zur Prävention von Frakturen im späteren Verlauf sollte bei jedem Patienten mit geheiltem Cushing-Syndrom postoperativ eine regelmäßige Kontrolle und gegebenenfalls Therapie der Erniedrigung der Knochendichte erfolgen, um nachfolgende Frakturen und andere Folgen der Osteoporose zu vermeiden [30,31].

## 7 Kardiovaskuläre Mortalität

Unter Berücksichtigung aller ermittelten Daten zeigten die Patienten in unserer Studie auch nach operativer Sanierung trotz einer deutlichen Besserung der klinischen Symptome eine erhöhte Prävalenz multipler arteriosklerotischer und kardialer Risikofaktoren.

Das hierdurch gehäufte Vorkommen arteriosklerotischer vaskulärer Erkrankungen und eine erhöhte Inzidenz der Folgen wie Myokardinfarkt, koronare Herzerkrankung, Kardiomyopathie, Apoplex, Niereninsuffizienz, arterielle Verschlusskrankheit und Retinopathie ist als wahrscheinlich anzunehmen.

Als Hauptrisikofaktoren der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität gelten heutzutage unter anderem die arterielle Hypertonie, der Diabetes mellitus, eine Hypercholesterinämie, das Vorliegen einer Adipositas, der Nikotinabusus und eine familiäre Prädisposition.

Bei Patienten mit Cushing-Syndrom kann durch den chronischen Glukokortikoidexzess ein grosser Anteil dieser Risikofaktoren induziert oder verschlimmert werden, und trotz Heilung der chronischen Glukokortikoidüberproduktion wird nicht zwangsläufig auch eine Kuration der klinischen Konsequenzen des Glukokortikoidüberschusses bewirkt.

Dabei findet man typischerweise bei den Cushingpatienten ein gemeinsames Vorkommen mehrerer der hauptverantwortlichen kardiovaskulären Risikofaktoren, die sich durch das Nebeneinanderbestehen verstärken und gegenseitig wiederum induzieren und somit potenzieren können.

Auch nach der Heilung des Hyperkortisolismus wird in der Literatur eine erhöhte Inzidenz von kardiovaskulären sowie cerebrovaskulären Komplikationen beschrieben [8,27,37,114,136,138].

Während bei den malignen Formen des Cushing-Syndroms vor allem eine fortgeschrittene Metastasierung mit allen Konsequenzen für die sehr hohe Mortalität verantwortlich ist, gelten bei den Cushingformen ohne primär maligne Komponente die kardiovaskulären Komplikationen als Haupttodesursache [37,38,56,77,85,96,99,123,136,138].

So beschrieben Extabe et al. 1994 einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem postoperativen Persistieren erhöhter Blutdruckwerte und einer pathologischen Glukosestoffwechsellage sowie dem Vorliegen einer erhöhten Mortalität trotz hormoneller Heilung [37].

Faggiano et al. zeigten 2003 bei 25 Patienten trotz postoperativem Rückgang von LDL-Cholesterin und dopplersonographisch nachweisbarer, signifikanter Abnahme der Intima-Media-Wanddicke der Carotiden eine auch postoperativ nach einem Jahr fortbestehende, deutlich erhöhte Inzidenz arteriosklerotischer Gefäßschädigungen und ein erhöhtes Risiko kardialer Komplikationen, trotz Normalisation der Kortisolspiegel gegenüber einer altersgleichen, gesunden Kontrollgruppe [38].

1999 demonstrierten Colao et al. auch bei Patienten mit seit 5 Jahren zurückliegender Heilung eines Hyperkortisolismus eine signifikant höhere Prävalenz aller typischerweise beim aktiven Cushing-Syndrom vorkommenden kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Adipositas, Hypercholesterinämie und Hypertriglycerinämie sowie eine signifikant höhere Intima-Media-Wanddicke als Marker für eine bestehende Arteriosklerose im Vergleich zu gesunden, alters- und geschlechtsäquivalenten Kontrollgruppen [27].

Abschliessend sollte bedacht werden, dass der Hyperkortisolismus bei langem Verlauf massive kardiovaskuläre Folgen haben kann.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass durch die operative Therapie des Hyperkortisolismus in den meisten Fällen eine deutliche Verbesserung der Symptome, die als kardiovaskuläre Risikofaktoren gelten, bewirkt wird.

Dennoch lässt sich auch circa ein Jahr nach kurativer Sanierung des Hyperkortisolismus ein signifikant erhöhtes Vorkommen einer arteriellen Hypertonie, eines Diabetes mellitus, einer Adipositas sowie einer Hypercholesterinämie im Vergleich zur Normalbevölkerung nachweisen.

Ob diese Symptome des chronischen Glukokortikoidüberschusses und vor allem deren Komplikationen auch im weiteren Langzeitverlauf eine erhöhte Prävalenz aufweisen, kann anhand unserer Daten nicht gezeigt werden, ist aber aufgrund des Datenmaterials anderer Autoren mit längeren postoperativen Nachbeobachtungszeiträumen anzunehmen.

Zudem kann nicht beurteilt werden, inwieweit selbst bei Normalisierung der Symptome des Hyperkortisolismus bereits eine kardiovaskuläre Schädigung eingetreten ist.

Unsere Daten unterstreichen die Wichtigkeit einer langfristigen internistischen und endokrinologischen Nachbetreuung der von einem Cushing-Syndrom geheilten Patienten.

Um eine Aussage bezüglich einer eventuell erhöhten vorzeitigen Mortalität treffen zu können, müssten in Zukunft weitere Studien mit sehr viel längeren Nachbeobachtungszeiten folgen, die analysieren, inwieweit eine erhöhte Morbidität der kurativ behandelten Patienten auch nach länger zurückliegender Heilung des Hyperkortisolismus präsent ist und sich letztendlich auf die Lebensqualität sowie die Prognose der Lebenserwartung auswirkt.

## VII. Zusammenfassung

Das Cushing-Syndrom wurde erstmalig 1912 durch den amerikanischen Neurochirurgen Harvey Cushing beschrieben. Dabei dokumentierte er die Symptome eines länger andauernden endogenen Glukokortikoidüberschusses. Zu den klassischen Symptomen des chronischen Hyperkortisolismus gehören unter anderem die stammbetonte Adipositas, die arterielle Hypertonie, eine eingeschränkte Glukosetoleranz bis hin zum manifesten Diabetes mellitus, eine Hypercholesterinämie sowie eine generalisierte Osteoporose. Obwohl heutzutage über das diagnostische und therapeutische Vorgehen eine weitestgehende Einigung besteht, sind bisher nur selten Untersuchungen veröffentlicht worden, bezüglich der postoperativen Reversibilität der Symptome, die als Hauptrisikofaktoren für eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität gelten. Ziel unserer Studie war es, anhand des Datenmaterials von 52 Patienten mit Cushing-Syndrom hypophysärer, adrenerger oder ektopter Ätiologie die Daten vor der operativen Sanierung mit den Daten ein Jahr nach der Operation zu vergleichen und zu analysieren, inwieweit nach hormoneller Heilung ein Rückgang der Symptome, die mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergehen, induziert wurde.

### Patientengut:

Die überwiegende Anzahl der Patienten war weiblichen Geschlechts (83% Frauen; 17% Männer). 30 Patienten wiesen ein ACTH-produzierendes Hypophysenadenom, 16 Patienten ein kortisolproduzierendes Nebennierenadenom, vier Patienten einen ektopten, hormonproduzierenden Tumor und zwei Patienten ein Nebennierencarcinom auf.

### Ergebnisse:

Das mittlere Körpergewicht aller Patienten betrug präoperativ 78,45 +/- 17,3 kg (Median: 75,5 kg) und reduzierte sich im Jahr nach der Operation um durchschnittlich 8,3 kg auf einen mittleren Wert von 70,15 +/- 13,82 kg (Median: 69,75 kg). Bei Diagnosestellung zeigten insgesamt 65% der Patienten einen pathologischen Body Mass Index  $\geq 25$ . Nach der Sanierung des Hyperkortisolismus reduzierte sich dieser Anteil, so dass sich lediglich bei 50% der Patienten noch pathologisch erhöhte Werte  $\geq 25$  des Body Mass Indexes zeigten.

Ein arterieller Hypertonus konnte vor der definitiven Therapie bei 88,5% der Patienten bestätigt werden. Ein normaler Blutdruck zeigte sich lediglich bei 6 Erkrankten. Ein Jahr nach kurativer Therapie wiesen nur noch 21 Patienten (40,4%) einen arteriellen Hypertonus auf. Bei weiteren 6 Patienten zeigte sich nach der operativen Sanierung eine Grenzwerthypertonie. Bei den übrigen 25 Patienten (48%) bestanden ein Jahr nach der Heilung des Hyperkortisolismus physiologische Blutdruckverhältnisse.

Die mittleren Blutzuckerwerte lagen präoperativ bei 124 +/- 52,9 mg/dl (Median: 102 mg/dl) und sanken postoperativ auf 96 +/- 39,1 mg/dl (Median: 85 mg/dl). Die mittleren HbA1c-Werte fielen von präoperativ durchschnittlich 7,1 +/- 2,1%

auf  $6,1 \pm 1,2\%$  nach der Therapie. Insgesamt 16 Patienten (31%) wiesen bei dem Initialbesuch einen Diabetes mellitus auf, 4 Patienten (8%) zeigten eine pathologische Glukosetoleranz, und bei den übrigen 61% zeigten sich normale Glukosestoffwechselfparameter. Durch die operative Heilung des Hyperkortisolismus konnte die Zahl der Diabetiker signifikant reduziert werden, so dass postoperativ bei 85% aller Patienten ein physiologischer Glukosestoffwechsel dokumentiert werden konnte. Lediglich 8 Patienten (15%) wiesen auch ein Jahr nach der kurativen Operation Störungen des Glukosehaushaltes auf. Davon wiesen 7 Patienten einen fortbestehenden manifesten Diabetes mellitus auf, und bei einem Patienten zeigte sich eine Glukosetoleranzstörung.

Der mittlere Cholesterinwert lag vor der operativen Sanierung des Hyperkortisolismus bei  $279 \pm 78,8$  mg/dl (Median: 268 mg/dl) und sank postoperativ signifikant um 37 mg/dl auf  $242 \pm 56,6$  mg/dl (Median: 234 mg/dl) ab.

Eine steroidinduzierte Osteoporose konnte während der Erkrankung bei 59% aller osteodensitometrisch untersuchten Patienten gezeigt werden. Weitere 19% der Patienten wiesen eine Osteopenie auf. Eine normale Knochendichte fand man lediglich bei 22% der untersuchten Patienten.

#### Diskussion:

Unsere Daten belegen eine deutliche postoperative Verbesserung aller Parameter des Cushing-Syndroms, die zu den Hauptrisikofaktoren einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität zählen. Besonders auffällig sind die deutliche und rasche postoperative Gewichtsabnahme, der Rückgang pathologischer Blutdruckwerte und die signifikante Verbesserung der Störungen des Glukosestoffwechsels. Dennoch weisen die hormonell kurierten Patienten im Vergleich zu der altersgleichen Normalbevölkerung eine deutlich höhere Prävalenz dieser durch den chronischen Hyperkortisolismus induzierten kardiovaskulären Risikofaktoren auf. Abschliessend unterstreichen unsere Daten die Wichtigkeit einer langfristigen endokrinologischen und internistischen Betreuung aller vom Hyperkortisolismus geheilten Patienten. Inwieweit die erhöhte Prävalenz klinischer Symptome und Risikofaktoren des Cushing-Syndroms auch nach länger zurückliegender Heilung fortbesteht oder trotz Normalisierung der Symptome bereits zu einer arteriosklerotischen Schädigung mit derer Fülle an Komplikationen geführt hat und sich negativ auf die Lebenserwartung der Patienten auswirkt, kann anhand unserer Daten nicht beurteilt werden und müsste Bestandteil weiterer Studien mit sehr langen Nachbeobachtungszeiten sein.

## VIII. Literaturverzeichnis

1. Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M. Management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol(Oxf)*. 2004 Mar;60(3):273-87.
2. Ambrosi B, Faglia G, and the Multicenter Pituitary Tumor Study Group, Lombardia Region. 1991 Epidemiology of pituitary tumours. In: Faglia G, Beck-Peccoz P, Ambrosi B, Travaglini P, Spada A, eds. Pituitary adenomas: new trends in basic and clinical research. Amsterdam: Excerpta Medica 1991; 159-168.
3. Arnott R D, Pestell R G, McKelvie P A, Henderson J K, McNeill P M, Alford F P. A critical evaluation of transsphenoidal pituitary surgery in the treatment of Cushing's disease: Prediction of outcome. *Acta Endocrinol (Copenhagen)* 1990; 123: 423-430.
4. Aron D C, Raff H, Findling J W. Effectiveness versus Efficacy: The Limited Value in Clinical Practice of High Dose Dexamethasone Suppression Testing in the Differential Diagnosis of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 No 6: 1780-1785.
5. Atkinson A B. The treatment of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1991;34: 507-513.
6. Avgerinos P C, Chrousos G P, Nieman L K, Oldfield E H, Loriaux D L, Cutler G B. The Corticotropin-Releasing Hormone Test in the Postoperative Evaluation of Patients with Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65 : 906-913.
7. Barbetta L, Dall'Asta C, Tomei G, Locatelli M, Giovanelli M, Ambrosi B. Assessment of Cure and Recurrence After Pituitary Surgery for Cushing's disease. *Acta Neurochir (Wien)* 2001; 143: 477-482.
8. Berceanu-Gabrielescu A, Manciulescu D, Marinescu I, Popovici D, Dinulescu E, Juvina E, Ioanitiu D, Tache A, Cristoveanu A, Ciocirdia C, Bunea M, Sooliuc E, Panaitiu G, Augustin M. Hypercorticism- a risk factor in hypertension and atherosclerosis. *Endocrinologie*. 1981 Apr-Jun;19(2):123-7.
9. Biering H, Knappe G, Gerl H, Lochs H. Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome. *Acta Med Austriaca*. 2000;27(1):27-31.
10. Bochicchio D, Losa M, Buchfelder M, European Cushing's Disease Survey Study Group. Factors Influencing the Immediate and Late Outcome of Cushing's Disease Treated by Transsphenoidal Surgery: A Retrospective Study by the European Cushing's Disease Survey Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3114-3120.
11. Boggan J E, Tyrrell J B, Wilson C B. Transsphenoidal microsurgical management of Cushing's Disease. Report of 100 cases. *J Neurosurg* 1983; 59: 195-200.
12. Boronat M, Lucas T, Barceló B, Alameda C, Hotait H, Estrada J. Cushing's syndrome due to autonomous macronodular adrenal hyperplasia: long-term follow-up after unilateral adrenalectomy. *Postgrad Med J* Oct 1996; 852: 614-616.
13. Bowes SB, Benn JJ, Scobie IN, Umpleby AM, Lowy C, Sonksen PH. Glucose metabolism in patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991 Apr;34(4):311-6.
14. Brand JR, Dalton GA, Fletcher RF. Long-term follow up of trans-sphenoidal hypophysectomy for Cushing's disease. *J of the Royal Society of Medicine* April 1985; 78: 291-293.
15. Bray GA. Genetic, hypothalamic and endocrine features of clinical and experimental obesity. *Prog Brain Res*. 1992;93:333-41.
16. Burch W. A Survey of Results with transsphenoidal surgery in Cushing's Disease. *N Engl J Med* 1983; 308 No 2:103-104.
17. Burke CW, Adams CBT, Esiri MM, Morris C, Bevan JS. Transsphenoidal surgery for Cushing's Disease: Does what is removed determine the endocrine outcome? *Clin Endocrinol* 1990; 33: 525-537.
18. Burke CW, Beardwell CG. Cushing's Syndrome. *Quarterly J of Medicine* Jan 1973; 165: 175-204.

19. Burke CW, Doyle FH, Joplin GF, Arnot RN, Macerlean DP, Fraser TR. Cushing's disease. Treatment by implantation of radioactive gold or yttrium seeds. *Q J Med.* 1973 Oct;42(168):693-714.
20. Calvo Romero JM, Morales Perez F, Alvarez Barreiro JA, Diaz Perez de Madrid J. Ketoconazole in the control of arterial hypertension in Cushing's syndrome. *Rev Clin Esp.* 1999 Jan;199(1):25-7. Abstract
21. Casanueva FF, Dieguez C. Interaction between body composition, leptin and growth hormone status. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jul;12(2):297-314.
22. Castonguay TW. Glucocorticoids as modulators in the control of feeding. *Brain Res Bull.* 1991 Sep-Oct;27(3-4):423-8.
23. Chandler WF, Schteingart DE, Lloyd RV, Mc Keever PE, Ibarra-Perez G. Surgical treatment of Cushing's disease. *J. Neurosurg.* 1987;66: 204-12
24. Chee G H, Mathias D B, James R A, Kendall-Taylor P. Transsphenoidal pituitary surgery in Cushing's disease: can we predict outcome? *Clin Endocrinol* 2001; 54: 617-626.
25. Chrousos G.P., Schulte H.M., Oldfield E.H., Cutler G.B. jr., Gold P.W., Loriaux D.L.: the corticotropin releasing factor stimulation test. An aid in the differential diagnosis of Cushing's syndrome.
26. Cohen K L, Noth R H, Pechinski T. Incidence of Pituitary Tumors Following Adrenalectomy. A Long-Term Follow-up Study of Patients Treated for Cushing's Disease. *Arch Intern Med* 1978; 138: 575-579.
27. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, Faggiano A, Ferone D, Filippella M, Marzullo P, Cerbone G, Siciliani M, Lombardi G. Persistence of Increased Cardiovascular Risk in Patients with Cushing's Disease after Five Years of Successful Cure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 No 8: 2664-2672.
28. Colombo P, Dall'Asta C, Barbetta L, Re T, Passini E, Faglia G, Ambrosi B. Usefulness of the desmopresin test in the postoperative evaluation of patients with Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 227-234.
29. Cushing H. 1932 The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull John Hopkins Hosp.* 50: 137-195.
30. Devoe D J, Miller W L, Conte F A, Kaplan S L, Grumbach M M, Rosenthal S M, Wilson C B, Gitelman S E. Long-Term Outcome in Children and Adolescents after Transsphenoidal Surgery for Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 No 10: 3196-3202.
31. Di Somma C, Pivonello R, Loche S, Faggiano A, Marzullo P, Di Sarno A, Klain M, Salvatore M, Lombardi G, Colao A. Severe impairment of bone mass and turnover in Cushing's disease: comparison between childhood-onset and adulthood-onset disease. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 153-158.
32. Dichek H L, Nieman L K, Oldfield E H, Pass H I, Malley J D, Cutler G B. A Comparison of the Standard High Dose Dexamethasone Suppression Test and the Overnight 8-mg Dexamethasone Suppression Test for the Differential Diagnosis of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78 No 2: 418-422.
33. Dickstein G, DeBold C R, Gaitan D, DeCherney G S, Jackson R V, Sheldon B R, Nicholson W E, Orth D N. Plasma Corticotropin and Cortisol Responses to Ovine Corticotropin-Releasing Hormone (CRH), Arginine Vasopressin (AVP), CRH plus AVP, and CRH plus Metyrapone in Patients with Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 No 8: 2934-2941.
34. Dobnig H, Stepan V, Leb G, Wolf G, Buchfelder M, Krejs GJ. Recovery from severe osteoporosis following cure from ectopic ACTH syndrome caused by an appendix carcinoma. *J Intern Med.* 1996 Apr; 239(4):365-9.
35. Eliyovich F, Krakoff LR, 1982: Mechanism of the response to captopril in glukokortikoid hypertension. *Clin Exp Hypertension* 9, 10:1975, Abstract.

36. Estrada J, García-Uría J, Lamas C, Alfaro J, Lucas T, Diez S, Salto L, Barceló B. The Complete Normalization of the Adrenocortical Function as the Criterion of Cure after Transsphenoidal Surgery for Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (12): 5695-5699.
37. Etxabe J, Vazquez J A. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 479-484.
38. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, De Martino MC, Filipella M, Di Somma C, Lombardi G, Colao A. 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*. 2003 Jun;88(6):2527-33.
39. Fahlbusch R, Buchfelder M, Müller O A. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J of the Royal Society of Medicine* May 1986; 79: 262-269.
40. Feng K, Lu Z, Zang M, Chen J, Wang H. Clinical analysis of glucose dysbolism in 162 cases with Cushing syndrome. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2000 Jun;22(3):266-8. Abstract.
41. Fernandez-Cruz L, Saenz A, Benarroch G, Astudillo E, Taura P, Sabater L. Laparoscopic unilateral and bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome. Transperitoneal and retroperitoneal approaches. *Ann Surg*. 1996 Dec;224(6):727-36.
42. Findling JW, Raff H, Aron DC. The low-dose dexamethasone suppression test: a re-evaluation in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Mar;89(3):1222-6.
43. Flack M R, Oldfield E H, Cutler G B, Zweig M H, Malley J D, Chrousos G P, Loriaux D L, Nieman L K. Urine Free Cortisol in the High-Dose Dexamethasone Suppression Test for the Differential Diagnosis of the Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1992; 116: 211-217.
44. Gerok W, Huber Chr, Meinertz Th, Zeidler H. *Die Innere Medizin*.10., Stuttgart, New York: Schattauer 2000.
45. Giraldi F P, Invitti C, Cavagnini F, Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 601-607.
46. Godang K, Ueland T, Bollerslev J. Decreased bone area, bone mineral content, formative markers, and increased bone resorptive markers in endogenous Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology* 1999; 141: 126-131.
47. Grabner P, Hauer-Jensen M, Jervell J, Flatmark A. Long term results of treatment of Cushing's Disease by adrenalectomy. *Eur J Surg* 1991; 157: 461-464.
48. Guilhaume B, Bertagna X, Thomsen M, Bricaire C, Vila-Porcile E, Olivier L, Racadot J, Derome P, Laudat M H, Girard F, Bricaire H, Luton J P. Transsphenoidal Pituitary Surgery for the Treatment of Cushing's Disease: Results in 64 Patients and Long Term Follow-Up Studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66 No 5: 1056-1064.
49. Handa M, Kondo K, Suzuki H, Saruta T 1983 Urinary prostaglandin E2 and Kallikrein excretion in glukokortikoid hypertension in rats. *Clin Sci* 65:37.
50. Hardy J. Transphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg*. 1969;16:185-217.
51. Hermus A R, Huysmans D A, Smals A G, Korstens F H, Kloppenborg P W. Remarkable Improvement of Osteopenia After Cure of Cushing's Syndrome. *Horm Metab Res* 1994, 26: 209-210.
52. Hermus R, Smals A, Swinkels L, Huysmans D, Pieters G, Sweep C, Corstens F, Kloppenborg P. Bone Mineral Density and Bone Turnover before and after Surgical Cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2859-2865.
53. Hermus R. Early assessment of outcome of pituitary surgery for Cushing's Disease. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 151-152.

54. Herold G. Innere Medizin. Köln 2002.
55. Howlett T A, Drury P L, Perry L, Doniach I, Rees L H, Besser G M. Diagnosis and Management of ACTH-Dependent Cushing's Syndrome: Comparison of the Features in Ectopic and Pituitary ACTH Production. *Clin Endocrinol* 1986; 24: 699-713.
56. Imai T, Funahashi H, Tanaka Y, Tobinaga J, Wada M, Morita-Matsuyama T, Ohiso Y, Takagi H. Adrenalectomy for Treatment of Cushing's syndrome: Results in 122 Patients and Long-Term Follow-Up Studies. *World J Surg* 1996; 20 No 7: 781-787.
57. Invitti C, Giraldi F P, De Martin M, Cavagnini F, Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the pathophysiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Diagnosis and Management of Cushing's Syndrome: Results of an Italian Multicentre Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 No 2: 440-448.
58. Jan M, Francois P, Trouillas J, Hage P. Indications for total hypophysectomy in Cushing's disease. *Neurochirurgie*. 2002 May;48(2-3 Pt 2):266-70.
59. Jenkins P J, Trainer P J, Plowman P N, Shand W S, Grossman A B, Wass J A H, Besser G M. The Long Term Outcome after Adrenalectomy and prophylactic Pituitary Radiotherapy in Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80 No 1: 165-171.
60. Jovanovic-Peterson L, Peterson C M. Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. *N Engl J Med* ; 325 No 13: 957-961.
61. Katznelson L, Bogan J S, Trob J R, Schoenfeld D A, Hedley-Whyte E T, Hsu D W, Zervas N T, Swearingen B, Sleeper M, Klibanski A. Biochemical Assessment of Cushing's Disease in Patients with Corticotroph Macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 No 5: 1619-1623.
62. Kaye T B, Crapo L. The Cushing Syndrome: An Update on Diagnostic Tests. *Ann Intern Med* 1990; 112: 434-444.
63. Kelly W F, MacFarlane I A, Longson D, Davies D, Sutcliffe H. Cushing's Disease treated by total adrenalectomy: Long-term Observations of 43 Patients. *Quarterly J of Medicine* 1983; 206: 224-231.
64. Kennedy L, Atkinson A B, Johnston H, Sheridan W, Hadden D R. Serum cortisol concentrations during low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome. *British Medical Journal* 1984; 289: 1188-1191.
65. Komiya I, Takasu N, Ohara N, Nagasawa Y, Ohtsuka H, Asawa T, Yamada T. Forty-one cases of Cushing's syndrome: a comparison between Cushing's syndrome (adrenal adenoma) and Cushing's disease (adrenal hyperplasia). *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi*. 1992 Jun 20;68(6):607-22. Abstract.
66. Lagerquist L G, Meikle A W, West C D, Tyler F H. Cushing's Disease with Cure by Resection of a Pituitary Adenoma. *Am J Med* 1974; 57: 826-830.
67. Lamberts S W J, van der Lely A J, de Herder W W. Transsphenoidal Selective Adenectomy is the Treatment of Choice in Patients with Cushing's disease. Considerations Concerning Preoperative Medical Treatment and the Long-Term Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3111-3113.
68. Laws ER, Ebersold MJ, Piepgras DG, Randall RV, Salassa RM. The results of transphenoidal surgery in specific clinical entities. In: Laws ER, ed. *Management of Pituitary Adenomas and Related Lesions with Emphasis on Transphenoidal Microsurgery*. New York: Appleton-Century-Crofts; 1982:277-305.
69. Leal-Cerro A, Considine RV, Peino R, Venegas E, Astorga R, Casanueva FF, Dieguez C. Serum immunoreactive-leptin levels are increased in patients with Cushing's syndrome. *Horm Metab Res*. 1996 Dec;28(12):711-3.
70. Leinung M C, Kane L A, Scheithauer B W, Carpenter P C, Laws E R, Zimmerman D. Long Term Follow-Up of Transsphenoidal Surgery for the Treatment of Cushing's Disease in Childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80 No 8: 2475-2479.

71. Leong G M, Mercado-Asis L B, Rainolds J C, Hill S C, Oldfield E H, Chrousos G P. The Effect of Cushing's Disease on Bone Mineral Density, Body Composition, Growth, and Puberty: A Report of an Identical Adolescent Twin Pair. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1905-1911.
72. Lindholm J. Endocrine function in patients with Cushing's disease before and after treatment. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 151-159.
73. Littlely MD, Shalet SM, Beardwell CG, Ahmed SR, Sutton ML. 1990 Long term Follow up of low-external pituitary irradiation for Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 33:445-455
74. Lüdecke G K, Niedworok G. Results of Microsurgery in Cushing's Disease and Effect on Hypertension. *Cardiology* 1985; 72: 91-94.
75. Luisetto G, Zangari M, Camozzi V, Boscaro M, Sonino N, Fallo F. Recovery of Bone Mineral Density after Surgical Cure, but not by Ketoconazole Treatment, in Cushing's Syndrome. *Osteoporos Int* 2001; 12: 956-960.
76. Magiakou MA, Mastorakos G, Zachman K, Chrousos GP. Blood pressure in children and adolescents with Cushing's syndrome before and after surgical care. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Jun;82(6):1734-8.
77. Mampalam T J, Tyrrell B, Wilson C B. Transsphenoidal Microsurgery for Cushing Disease. A Report of 216 Cases. *Ann Intern Med* 1988; 109: 487-493.
78. Manning P J, Evans M, Reid I. Normal bone mineral density following cure of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 229-234.
79. Massoud AF, Powell M, Williams RA, Hindmarsh PC, Brook CG. Transsphenoidal surgery for pituitary tumours. *Arch Dis Child*. 1997 May;76(5):398-404.
80. McCance D R, Besser M, Atkinson A B. Assessment of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 1-6.
81. McCance D R, Gordon D S, Fannin T F, Hadden D R, Kennedy L, Sheridan B, Atkinson A B. Assessment of endocrine function after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Clin Endocrinol* 1993; 38: 79-86.
82. McDonald S D, von Hofe S E, Dorfman S G, Jordan R M, LaMorgese J R, Young R L. Delayed cure of Cushing's disease after transsphenoidal surgery of pituitary microadenomas. *J Neurosurg* 1978; 49: 593-596.
83. Melby J C. Therapy of Cushing Disease: A Consensus for Pituitary Microsurgery. *Ann Intern Med* 1988; 109: 445-446.
84. Minetto M, Reimondo G, Osella G, Ventura M, Angeli A, Terzolo M. Bone loss is more severe in primary adrenal than in pituitary-dependent Cushing's syndrome. *Osteoporos Int.(England)*;Mar 18; 2004,p.
85. Muiesan ML, Lupia M, Salvetti M, Grigoletto C, Sonino N, Boscaro M, Rosei EA, Mantero F, Fallo F. Left ventricular structural and functional characteristics in Cushing's syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jun 18;41(12):2275-9.
86. Nagesser S K, van Seters A P, Kievit J, Hermans J, Krans H M J, van de Velde C J H. Long-term Results of Total Adrenalectomy for Cushing's Disease. *World J Surg* 2000; 24: 108-113.
87. Nagesser S K, van Seters A P, Kievit J, Hermans J, van Dulken H, Krans H M J, van de Velde C J H. Treatment of pituitary-dependent Cushing's syndrome: long-term results of unilateral adrenalectomy followed by external pituitary irradiation compared to transsphenoidal pituitary surgery. *Clin Endocrinol* 2000; 52: 427-435.
88. Nakamura J, Yakata M. Assessing adrenocortical activity by determining levels of urinary free cortisol and urinary 6 $\beta$ -hydroxycortisol. *Acta Endocrinol (Copenhagen)* 1989; 120: 277-283.
89. Nass R, Thorner MO. Impact of the GH-cortisol ratio on the age-dependent changes in body composition. *Growth Horm IGF Res*. 2002 Jun;12(3):147-61.

90. Ness-Abramof R, Nabriski D, Apovian CM, Niven M, Weiss E, Shapiro MS, Shenkman L. Overnight dexamethasone suppression test: a reliable screen for Cushing's syndrome in obese. *Obes Res*. 2002 Dec;10(12):1217-21.
91. Nestler JE, McClanahan MA. Diabetes and adrenal disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1992 Oct;6(4):829-47.
92. Newell-Price J. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: defining cure and following outcome. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 19-21.
93. Nieman L K, Chrousos G P, Oldfield E H, Avgerinos P C, Cutler G B, Loriaux L. The Ovine Corticotropin-Releasing Hormone Stimulation Test and the Dexamethasone Suppression Test in the Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. *Ann Intern Med* 1986; 105: 862-867.
94. Nieman L K, Oldfield E H, Wesley R, Chrousos G P, Loriaux L, Cutler G W. A Simplified Morning Ovine Corticotropin-Releasing Hormone Stimulation Test for the Differential Diagnosis of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77 No 5: 1308-1312.
95. Nishizawa S, Oki Y, Ohta S, Yokota N, Yokoyama T, Uemura K. What Can Predict Post-operative "Endocrinological Cure" in Cushing's Disease? *Neurosurgery* 1999; 45; No 2: 239-244.
96. O'Riordain D S, Farley D R, Young W F, Grant C S, van Heerden J A. Long-term outcome of bilateral adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome. *Surgery* Dec 1994; 116 No 6: 1088-1094.
97. Ohmori N, Nomura K, Ohmori K, Kato Y, Itoh T, Takano K. Osteoporosis is more prevalent in adrenal than in pituitary Cushing's syndrome. *Endocr J* 2003 Feb; 50(1):1-7.
98. Oldfield EH, Doppmann JL, Niemann LK. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med*; (United States) Sep 26; 1991(325) 897-905.
99. Orth D N, Little G W. Results of Treatment in 108 Patients with Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1971; 285 No 5: 243-247.
100. Osella G, Terzolo M, Reimondo G, Piovesan A, Pia A, Termine A, Paccotti P, Angeli A. Serum Markers of Bone and Collagen Turnover in Patients with Cushing's syndrome and in Subjects with Adrenal Incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 No 10: 3303-3307.
101. Partington M G, Davies D H, Laws E R, Scheithauer B W. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. Results of transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 1994; 80: 209-216.
102. Petersen P, Jacobsen S E H. Cushing's disease presenting with severe osteoporosis. *Acta Endocrinol* 1986; 111: 168-171.
103. Pieters G F F M, Hermus A R M M, Meijers E, Smals A G H, Kloppenborg P W C. Predictive Factors for Initial Cure and Relapse Rate After Pituitary Surgery for Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69 No 6: 1122-1126.
104. Plotz CM, Knowlton AI, Ragan C. 1952 The natural history of Cushing's syndrome. *AM J Med*. 13:597-614.
105. Plotz CM. Fifty years of cortisone. *J Rheumatol*. 2002 Apr;29(4):853-4.
106. Plouin PF, La Batide Alanore A, Fiquet-Kempf B, Rossignol P, Launay-Mignot P, Bobrie G. Arterial hypertension secondary to curable causes in adults. *Presse Med*. 2002 Mar 2;31(8):371-8.
107. Ram Z, Nieman LK, Cutler Jr GB, Chrousos GP, Doppman JL, Oldfield EH. 1994 Early repeat surgery for persistent Cushing's disease. *J Neurosurg*. 80:37-45.
108. Rees DA, Hanna FW, Davies JS, Mills RG, Vafidis J, Scanlon MF. Long-term follow-up results of transphenoidal surgery for Cushing's disease in a single centre using strict criteria for remission. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Apr;56(4):541-51.

109. Robaczyk MG. Evaluation of leptin levels in plasma and their reliance on other hormonal factors affecting tissue fat levels in people with various levels of endogenous cortisol. *Ann Acad Med Stetin*.2002;48:283-300. Abstract.
110. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, Di Martino M, Battista C, Del Viscovo L, Nuzzo V, Lombardi G. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Apr;85(4):1440-8.
111. Rozhinskaia LI a, Kolesnikowa GS, Marova EI, Konnova EV. Osteocalcin - a marker of bone metabolism and calcium regulating hormones in steroid osteoporosis. *Probl Endocrinol (Mosk)*. 1991 Mar-Apr;37(2):26-9. Abstract.
112. Sandler L M, Richards N T, Carr D H, Mashiter K, Joplin G F. Long Term Follow-Up of Patients with Cushing's Disease Treated by Interstitial Irradiation. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65 No 3: 441-447.
113. Sanz Paris A, Guallar Labrador AM, Albero Gamboa R. Leptin in the endocrinology of obesity. *An Med Interna*. 1999 Oct;16(10):530-40. . Abstract.
114. Sapienza P, Cavallaro A. Persistent hypertension after removal of adrenal tumours. *Eur J Surg*. 1999 Mar;165(3): 187-92.
115. Saruta T, Suzuki H, Handa M, Igarashi Y, Kondo K, Senba S. Multiple Factors Contribute to the Pathogenesis of Hypertension in Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62 No 2: 275-279.
116. Schrell U, Fahlbusch R, Buchfelder M, Riedl S, Stalla G K, Müller O A. Corticotropin-Releasing Hormone Stimulation Test Before and After Transsphenoidal Selective Microadenomectomy in 30 Patients with Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64 No 6: 1150-1159.
117. Schuff KG. Issues in the diagnosis of Cushing`s syndrome for the primary care physician. *Prim Care*. 2003 Dec;30(4):791-9.
118. Semple C G, Thomson J A, Teasdale G M. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's Disease. *Clin Endocrinol* 1984; 21: 621-629.
119. Simon D, Goretzki PE, Lollert A, Roher HD, 1993. Persistent hypertension after successful adrenal operation. *Surgery*.114: 1189-1195
120. Sinclair AM, Isles CG, Brown I, Cameron H, Murray GD, Robertson JW. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch Intern Med*. 1987 Jul;147(7):1289-93.
121. Sonino N, Zielesny M, Fava G A, Fallo F, Boscaro M. Risk Factors and Long-Term Outcome in Pituitary-Dependent Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 No 7: 2647-2652.
122. Su DH, Chang YC, Chang TC, Chang CC, Tsai KS, Huang TS. Characteristics of Cushing`s syndrome in Taiwanese. *J Formos Med Assoc*. 2003 May;102(5):292-8.
123. Taft P, Martin F I R, Melick R. Cushing's Syndrome – Review of the Response to Treatment in 42 Patients. *Aust Ann Med* 1970; 4: 295-303.
124. Tagliaferri M, Berselli ME, Loli P. Transphenoidal microsurgery for Cushing's disease. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1986;113:5-11.
125. Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzzo V, Palmieri EA, Fazio S, Lombardi G. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *Clin Endocrinol Metab*. 2002 Nov;87(11):4872-8.
126. Terzolo M, Reimondo G, Ali A, Borretta G, Cesario F, Pia A, Paccotti P, Angeli A. The limited value of the desmopressin test in the diagnostic approach to Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 609-616.
127. Thomas J P, Richards S H. Long term results of radical hypophysectomy for Cushing's Disease. *Clin Endocrinol* 1983; 19: 629-636.
128. Tomita A. Glucocorticoid-induced osteoporosis- mechanism and preventions. *Nippon Rinsho*. 1998 Jun;56(6):1574-8, Abstract.

129. Toms J, McCarthy M I, Niven M J, Orteu C H, King T T, Monson J. Predicting Relapse After Transsphenoidal Surgery for Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76 No 2: 291-294.
130. Trainer P J, Lawrie H S, Verhelst J, Howlett T A, Lowe D G, Grossman A B, Savage M O, Afshar F, Besser G M. Transsphenoidal resection in Cushing's disease: undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment. *Clin Endocrinol* 1993; 38: 73-78.
131. Tumita A, Suzuki S, Hara I, Oiso Y, Mizuno S, Yogo H, Kuwayama A, Kageyama N. Follow-up Study on Treatment in 27 Patients with Cushing's Disease: Adrenalectomy, Transsphenoidal Adenomectomy and Medical Treatment. *Endocrinol Japon* 1981; 28 No 2: 197-205.
132. Van Heerden JA, Young WF Jr, Grant CS, Carpenter PC. Adrenal surgery for hypercortisolism-surgical aspects. *Surgery*. 1995 Apr;117(4):466-72.
133. Vergely N, Lafage-Proust MH, Caillot-Augusseau A, Millot L, Lang F, Estour B. Hypercorticism blunts circadian variations of osteocalcin regardless of nutritional status. *Bone* 2002 Feb; 30(2): 428-35.
134. Vestergaard P, Lindholm J, Jorgensen JO, Hagen C, Hoeck HC, Laurberg P, Rejnmark L, Brixen K, Kristensen LO, Feldt-Rasmussen U, Mosekilde L. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2002 Jan; 146(1):51-6
135. Vignati F, Berselli M E, Loli P. Early Postoperative evaluation in patients with Cushing's disease: usefulness of ovine corticotropin-releasing hormone test in the prediction of recurrence of disease. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 235-241.
136. Welbourn R B, Montgomery D A D, Kennedy T L. The natural history of treated Cushing's syndrome. *British J of surgery* 1971; 58 No 1: 1-16.
137. Yap L B, Turner H E, Adams C B T, Wass J A H. Undetectable postoperative cortisol does not always predict long-term remission in Cushing's disease: a single centre audit. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 25-31.
138. Zeiger M A, Fraker D L, Pass H I, Nieman L K, Cutler G B, Chrousos G P, Norton J R. Effective reversibility of the signs and symptoms of hypercortisolism by bilateral adrenalectomy. *Surgery* Dec 1993; 114 No 6: 1138-1143.

## ***IX. Lebenslauf***

### **Persönliche Daten**

**Name:** Prange, geb. Grosskopf  
**Vorname:** Birte  
**Geburtsdatum:** 16.08.1973  
**Geburtsort:** Essen  
**Staatsangehörigkeit:** Deutsch

### **Schulbildung**

**1980-1984:** Meisenburg-Grundschule, Essen  
**1984-1987:** Grashof-Gymnasium, Essen  
**1987-1993:** Privates bischöfliches Gymnasium BMV, Essen  
**1993:** Abitur

### **Hochschulbildung**

**1994-1995:** Ausbildung an der Wolfgang Bürschel Schule für Naturheilverfahren und Alternative Medizin, Düsseldorf, Gasthörer an der HHU, Düsseldorf  
**1995-2002:** Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universitätsklinik, Düsseldorf  
**1998:** *Ärztliche Vorprüfung*  
**1999:** *Erstes Staatsexamen*  
**2001:** *Zweites Staatsexamen*  
**2001-2002:** *Praktisches Jahr*  
**2002:** *Drittes Staatsexamen*

### **Tätigkeit als Ärztin**

**4/2003-9/2004:** Ärztin im Praktikum in der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universitätsklinik, Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. T. Ruzicka  
**Seit 10/2004:** Assistenzärztin in der Hautklinik der Heinrich-Heine-Universitätsklinik, Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. T. Ruzicka

### **Publikationen:**

- 1) **B. Prange**, A. Marini, A. Kalke, Hodzic-Avdagic N, Ruzicka T, U. R. Hengge. Akute lokalisierte exanthematische Pustulose (ALEP). Acute localized exanthematous pustulosis (ALEP). JDDG 2005 (Band 3).
- 2) A. Marini, **B. Prange**, A. Kuhn, M. Megahed, T. Ruzicka, U. Hengge. Neurosyphilis in Verbindung mit Sekundärsyphilis bei HIV-Infektion. Neurosyphilis and concomitant secondary syphilis in an HIV-infected patient. Hautarzt 2004 Oct,55(10):985-987.
- 3) Hengge UR, **Prange B**. Recalcitrant genital disease. E-medicine 2004. Online-Publikation.
- 4) **Prange B**, Marini A, Kalke A, Hodzic-Avdagic, Ruzicka T, Hengge UR. Topische Therapie des bullösen Pemphigoids mit Tacrolimus. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 3(3), 207-212.
- 5) Hengge UR, **Prange B**. Topical tacrolimus to treat lichen sclerosus et atrophicus. E-medicine. Online-Publikation in Vorbereitung.
- 6) **B. Prange**, R. Mang, H. Stege. Dermatomykosen. Haut. Eingereicht:5/2005.
- 7) **B. Prange**, R. Mang, O. Kouvnerystyy, T. Ruzicka, H. Stege. Black finger Tip – Differenzialdiagnose zum akrolentiginösem Malignen Melanom.Hautarzt. Eingereicht: 3/2005.

## **X. Abstract**

### **Prä- und postoperativer Verlauf von Body Mass Index, Diabetes mellitus, Blutdruckverhalten und Cholesterinwerten bei 52 Patienten mit endogenem Hyperkortisolismus**

Als Dissertation der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, vorgelegt von Birte Prange.

Das Cushing-Syndrom wurde erstmalig 1912 durch den amerikanischen Neurochirurgen Harvey Cushing beschrieben.

Zu den klassischen Symptomen des chronischen Hyperkortisolismus gehören unter anderem die stammbetonte Adipositas, die arterielle Hypertonie, eine eingeschränkte Glukosetoleranz bis hin zum manifesten Diabetes mellitus, eine Hypercholesterinämie sowie eine generalisierte Osteoporose.

Ziel unserer Studie war es, anhand des Datenmaterials von 52 Patienten mit einem Cushing-Syndrom hypophysärer, adrenerger oder ektopter Ätiologie die Daten vor der operativen Sanierung mit den Daten ein Jahr nach der Operation zu vergleichen und zu analysieren, inwieweit nach hormoneller Heilung auch eine Reversibilität der Symptome, die mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität einhergehen, induziert wurde.

#### **Ergebnisse:**

Das mittlere Körpergewicht aller Patienten betrug präoperativ 78,45 +/- 17,3 kg (Median: 75,5 kg) und reduzierte sich im Jahr nach der Operation um durchschnittlich 8,3 kg auf einen mittleren Wert von 70,15 +/- 13,82 kg (Median: 69,75 kg).

Bei Diagnosestellung zeigten insgesamt 65% der Patienten einen pathologisch erhöhten Body Mass Index  $\geq 25$ . Nach der Sanierung des Hyperkortisolismus reduzierte sich dieser Anteil, so dass sich lediglich bei 50% der Patienten noch pathologisch erhöhte Werte  $\geq 25$  des Body Mass Indexes zeigten.

Ein arterieller Hypertonus konnte vor der definitiven Therapie bei 88,5% der Patienten bestätigt werden. Ein Jahr nach der kurativen Therapie wiesen nur noch 21 Patienten (40,4%) einen arteriellen Hypertonus auf.

Insgesamt 16 Patienten (31%) wiesen bei dem Initialbesuch einen Diabetes mellitus und vier Patienten (8%) eine pathologische Glukosetoleranz auf. Ein Jahr postoperativ zeigten lediglich sieben Patienten fortbestehend einen manifesten Diabetes mellitus und bei einem Patienten bestand noch eine Glukosetoleranzstörung.

Der mittlere Cholesterinwert lag vor der operativen Sanierung des Hyperkortisolismus bei 279 +/- 78,8 mg/dl (Median: 268 mg/dl) und sank postoperativ um 37 mg/dl auf 242 +/- 56,6 mg/dl (Median: 234 mg/dl) ab.

Eine steroidinduzierte Osteoporose konnte während der Erkrankung bei 59% aller osteodensitometrisch untersuchten Patienten gezeigt werden. Weitere 19% der Patienten wiesen eine Osteopenie auf.

#### **Diskussion:**

Trotz postoperativer deutlicher Verbesserung aller Parameter des Cushing-Syndroms, die zu den Hauptrisikofaktoren einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität zählen, weisen die hormonell kurierten Patienten im Vergleich zu der altersgleichen Normalbevölkerung eine deutlich höhere Prävalenz dieser durch den chronischen Hyperkortisolismus induzierten Risikofaktoren auf. Unsere Daten unterstreichen die Wichtigkeit einer langfristigen endokrinologischen und internistischen Betreuung aller vom Hyperkortisolismus geheilten Patienten.