

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

# **Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Cushing-Syndrom in Quer- und Längsschnitt**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

**Eva Plomer**

aus

**Augsburg**

Jahr

**2018**

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Martin Reincke
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Christian Schulz PD Dr. rer. biol. hum. Carla Sabariego
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	Dr. med. Andrea Oßwald-Kopp
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	05.07.2018

*Für meine Eltern*

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>1.. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Cushing-Syndrom .....	1
1.1.1 Pathomechanismus.....	2
1.1.2 Symptome.....	3
1.1.3 Diagnostik .....	4
1.1.4 Therapie .....	5
1.1.5 Prognose .....	5
1.2 Kardiovaskuläres Risiko beim Cushing-Syndrom .....	6
1.3 Ziele der Arbeit .....	6
<b>2.. Material und Methoden .....</b>	<b>8</b>
2.1 Materialien.....	8
2.1.1 Datenerhebung.....	8
2.1.2 Datenverarbeitung.....	10
2.2 Methoden .....	10
2.2.1 Patienten-Rekrutierung .....	10
2.2.2 Definition der Komorbiditäten und kardiovaskulären Ereignisse.....	13
2.2.3 Durchgeführte Untersuchungen.....	14
2.2.4 Laborchemische Parameter .....	14
2.2.5 Statistische Methoden.....	17
<b>3.. Ergebnisse .....</b>	<b>19</b>
3.1 Querschnittstudie .....	19
3.1.1 Vergleich florides Cushing-Syndrom mit Ausschluss Cushing-Syndrom.....	19
3.1.2 Vergleich florides Cushing-Syndrom mit Cushing-Syndrom in Remission.....	24
3.1.3 Vergleich florides Cushing-Syndrom mit subklinischem Cushing-Syndrom .....	26
3.2 Längsschnittstudie .....	28
3.2.1 Fettverteilung .....	28
3.2.2 Hypertonus .....	30
3.2.3 Glucosemetabolismus.....	30
3.2.4 Lipidmetabolismus.....	31
3.2.5 Vaskuläre Ereignisse .....	32
3.3 Vaskuläre Ereignisse nach Remission .....	32
3.4 Mortalität .....	35

---

<b>4.. Diskussion .....</b>	<b>37</b>
4.1 Querschnittstudie .....	37
4.1.1 Vergleich florides Cushing-Syndrom vs. Ausschluss Cushing-Syndrom.....	37
4.1.2 Vergleich florides Cushing-Syndrom vs. Cushing-Syndrom in Remission.....	39
4.1.3 Vergleich florides Cushing-Syndrom vs. subklinisches Cushing-Syndrom .....	41
4.2 Längsschnittstudie .....	44
4.2.1 Fettverteilung .....	44
4.2.2 Hypertonus .....	44
4.2.3 Glucosemetabolismus.....	45
4.2.4 Lipidmetabolismus.....	45
4.2.5 Vaskuläre Ereignisse .....	46
4.3 Vaskuläre Ereignisse nach Remission .....	46
4.4 Mortalität .....	47
<b>5.. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen .....</b>	<b>49</b>
<b>6.. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>51</b>
<b>7.. Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme.....</b>	<b>54</b>
<b>8.. Danksagung .....</b>	<b>55</b>
<b>9.. Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>56</b>
<b>Anhang.....</b>	<b>57</b>

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### Abbildungsverzeichnis:

Abb. 1: Patientin mit ausgeprägten Striae rubrae und „Stammfettsucht“ .....	4
Abb. 2: Patientin mit typischem „Vollmondgesicht“, „Büffelnacken“ und Plethora .....	4
Abb. 3: Rekrutierung der Patientenkohorte für die Quer- und Längsschnittstudie .....	12
Abb. 4: Selektion der Patienten für die Analyse „Vaskuläre Ereignisse nach Remission“ .....	33
Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurve zum ereignisfreien Überleben der Patienten in Remission.....	35

### Tabellenverzeichnis:

Tab. 1: Verwendete Messinstrumente zur körperlichen Untersuchung der Patienten .....	9
Tab. 2: Verwendete Assays und Kits zur Bestimmung laborchemischer Parameter .....	10
Tab. 3: Charakterisierung der Patienten in der Querschnittstudie.....	19
Tab. 4: Kardiovaskuläre Komorbiditäten und Ereignisse bei den Patienten der Querschnittstudie.....	21
Tab. 5: Biometrische und biochemische Daten der Patienten in der Querschnittstudie .....	22
Tab. 6: Chi <sup>2</sup> -Test zum paarweisen Vergleich der untersuchten Komorbiditäten und Ereignisse	23
Tab. 7: Mann-Whitney-U-Test zum paarweisen Vergleich biometrischer und biochemischer Daten.....	24
Tab. 8: Patientenkohorte der Längsschnittstudie .....	28
Tab. 9: Kardiovaskuläre Komorbiditäten und Ereignisse bei den Patienten der Längsschnittstudie.....	29
Tab. 10: Mc Nemar-Test zum Vergleich der kardiovaskulären Komorbiditäten.....	30
Tab. 11: Biometrische und biochemische Daten der Patienten in der Längsschnittstudie und deren Vergleich mittels Wilcoxon-Test .....	31
Tab. 12: Vergleich der Ereignisse bei Patienten in Remission nach Krankheitsverlauf .....	34

# 1 Einleitung

## 1.1 Cushing-Syndrom

Das Cushing-Syndrom bezeichnet das klinische Bild eines dauerhaften Hypercortisolismus durch eine unphysiologische Überproduktion des Hormons Cortisol durch die Zona fasciculata der Nebennierenrinde [1]. Benannt wurde es nach seinem Entdecker Harvey Cushing, der 1932 seine Erkenntnisse über die Zusammenhänge zwischen basophilen (corticotropen) Adenomen der Hypophyse und deren charakteristischer Klinik veröffentlichte [2]. Man spricht aktuell von einer Prävalenz von ca. 40 Fällen pro Million und einer geschätzten Inzidenz von 0,7 – 2,4 neuen Fällen pro Million pro Jahr. Dabei sind Frauen mindestens dreimal häufiger betroffen als Männer. Während das Cushing-Syndrom prinzipiell in jedem Alter auftreten kann, befinden sich die meisten Patienten bei Erstdiagnose im vierten bis sechsten Lebensjahrzehnt [3].

Abzugrenzen von dem endogenen Cushing-Syndrom ist die iatrogene Variante, auch als exogenes Cushing bezeichnet, welche durch eine Langzeittherapie mit Steroiden hervorgerufen wird.

Beim endogenen Cushing-Syndrom unterscheidet man zwischen Adrenocorticotropin-abhängigem (ACTH-abhängigem, 70 - 80 %) und ACTH-unabhängigem Cushing-Syndrom (etwa 20 - 30 %) [4]. Das ACTH-abhängige Cushing-Syndrom ist in den meisten Fällen hypophysären Ursprungs (dann auch als „Morbus Cushing“ bezeichnet, 60 – 70 %), es kann jedoch auch eine ektope ACTH-Produktion (Produktion außerhalb des regulären Organs, hier der Hypophyse) vorliegen. Dies trifft in 5 - 10 % der Fälle zu. Äußerst selten findet sich eine ektope Produktion des Corticotropin-releasing-Hormons (CRH), welche zu einer corticotropen Hyperplasie der Hypophyse führt. Als ACTH-unabhängig wird das sogenannte adrenale Cushing-Syndrom bezeichnet, welches diverse Subtypen beinhaltet. Es kann uni- oder bilateral auftreten. Bei den unilateralen Formen handelt es sich in 10 – 22 % der Fälle um ein Nebennierenadenom, in etwa 5 – 7 % um ein Nebennierenkarzinom. Außerdem kann das adrenale Cushing-Syndrom als bilaterale mikro- oder makronoduläre Hyperplasie auftreten (jeweils < 2 %), selten im Rahmen eines Carney-Komplexes oder des McCune-Albright-Syndroms [4].

Außerdem wird seit einigen Jahren eine weitere Form des (milderen) Hypercortisolismus untersucht. Sie tritt im Rahmen von adrenalen Inzidentalomen auf, ohne eine Cushing-typische Klinik zu zeigen und weist dabei ähnliche Komorbiditäten auf wie das floride Cushing-Syndrom - das sogenannte „subklinische Cushing-Syndrom“ [5].

---

### 1.1.1 Pathomechanismus

#### 1.1.1.1 Hypothalamisch-hypophysärer Regelkreis

Im Hypothalamus wird – abhängig von der Tageszeit – Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) gebildet, welches im Hypophysenvorderlappen (HVL), der Adenohypophyse, eine Sekretion von Pro-Opiomelanocortin (POMC) bewirkt. Aus diesem Vorläufermolekül wird das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH) abgespalten. Die Freisetzung von ACTH führt in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde zur Cortisolsekretion. Steigt der Cortisolspiegel übermäßig an, kommt es physiologischerweise zu einem negativen Rückkopplungsmechanismus, bei dem sowohl die hypophysäre ACTH-Produktion als auch die hypothalamische CRH-Produktion inhibiert werden. Im Fall eines Hypophysenadenoms (Morbus Cushing) ist diese Rückkopplung außer Kraft gesetzt: die erhöhte ACTH-Freisetzung aus dem HVL führt zu einem erhöhten Cortisolspiegel, der jedoch nicht inhibierend auf die ACTH-Produktion des Adenoms einwirkt. Die Suppression von CRH bleibt währenddessen erhalten. Auch bei einem ektoen ACTH-produzierenden Tumor kann ein übermäßig erhöhter ACTH-Spiegel sowie ein hoher Cortisolspiegel festgestellt werden, was zu supprimiertem CRH führt. Während jedoch beim Morbus Cushing sowie bei ca. 50 % der benignen ektoen Tumoren eine ACTH-Stimulation mittels CRH möglich ist, funktioniert dies bei malignen ektoen Tumoren in der Regel nicht. Liegt ein adrenales Cushing-Syndrom vor, so findet sich durch das Nebennierenadenom ein erhöhter Cortisolspiegel bei supprimiertem ACTH [4].

#### 1.1.1.2 Glucocorticoide

Die Pathophysiologie des Cushing-Syndroms erklärt sich bei der Betrachtung des Glucocorticoidmetabolismus im menschlichen Körper. Die Aufgabe der Glucocorticoide ist die Mobilisierung des Energieträgers Glucose und dementsprechend die Reduktion anderer Stoffwechselaktivitäten, die nicht direkt damit zusammenhängen. So werden Schlüsselenzyme stimuliert, die zur hepatischen Gluconeogenese führen, den Blutglucosespiegel erhöhen sowie eine hepatische und periphere Insulinresistenz bedingen [3]. Daraus ergibt sich eine diabetogene Stoffwechsellage. Auf den Proteinstoffwechsel hat Cortisol meist eine katabole Wirkung: Proteinabbau und Stickstoffausscheidung steigen an. Die Proteine werden zumeist aus peripheren Stützgeweben wie Muskel, Haut, Knochen und Bindegewebe abgebaut [1], was zu den typischen Symptomen wie Myopathie, brüchiger Haut, Osteoporose und den sog. Striae rubrae führt. Im Fettgewebe wird die Differenzierung der Adipozyten aus ihren Vorläuferzellen gefördert und die Fettsäuresynthese reduziert, außerdem wird hier und in der Skelettmuskulatur die Lipolyse gefördert. Im Gegensatz dazu wird in der Leber die



Fettsäuresynthese sowie die Lipoproteinsekretion gefördert, was zur Steatosis hepatis und verminderter Insulinsensitivität führt (neben der arteriellen Hypertonie, der abdominellen Fettverteilung und der Dyslipidämie ein wichtiges Symptom des für das Cushing-Syndrom spezifischen Metabolischen Syndroms) [3]. Zusätzlich wirken Glucocorticoide antiinflammatorisch und immunsuppressiv. Dazu trägt das gleichzeitige Auftreten von hohen Cortisolspiegeln, Gefäßschädigungen sowie hohen Glucosespiegeln bei, die auf vielerlei Wegen das angeborene und das erworbene Immunsystem beeinflussen. Auch im Bereich der psychiatrischen Erkrankungen wirken sich exzessive Glucocorticoidspiegel aus: zu dem am häufigsten angetroffenen Erkrankungen in diesem Bereich zählen schwere Depressionen, Angststörungen sowie bipolare Störungen. [3].

Des Weiteren wurden diverse Auswirkungen der dauerhaften Glucocorticoidwirkung beschrieben, die zum Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen beitragen. Unter anderem über eine Störung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), ihrer Aktivität am Mineralocorticoid-Rezeptor und Veränderungen der Gefäßwände bewirken sie eine Hypertonie [6]. Dazu kommen Stoffwechselstörungen wie Dyslipidämie oder der oben beschriebene gestörte Glucosestoffwechsel mit Insulinresistenz bis hin zum ausgeprägten Diabetes mellitus, die zur Entstehung von Arteriosklerose beitragen. Auch linksventrikuläre Hypertrophie und Wandveränderungen bis zur myokardialen Fibrose wurden beim Cushing-Syndrom beobachtet, ebenso wie pro-thrombotische Veränderungen im Gerinnungssystem (u. a. erhöhte Konzentrationen an Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor) [3, 7].

#### *1.1.2 Symptome*

Die Symptome von Cushing-Patienten ergeben sich aus der Wirkung der Glucocorticoide im Körper: Gewichtszunahme, oft einhergehend mit Einrissen des Bindegewebes (Striae rubrae, s. Abb. 1), die sich v.a. an Abdomen und Oberarmen finden, sowie Fettumverteilung mit Zunahme am Körperstamm (auch als „Stammfettsucht“ bezeichnet), supraklavikulär, im Nacken („Büffelnacken“) und im Gesicht („Vollmondgesicht“, s. Abb. 2). Es werden Gesichtsröte (Plethora), ein Ausdünnen der Haut („Pergamenthaut“), vermehrte Hautblutungen (Ekchymosen), arterieller Hypertonus, eine gestörte Glucosetoleranz bis hin zum ausgeprägten Diabetes mellitus, proximale Muskelschwäche, Größenabnahme als Ausdruck einer Osteoporose mit Wirbelkörperfrakturen, Ödeme, sowie eine vermehrte Infektanfälligkeit und schlechte Wundheilung beschrieben. Im Kindes- und Jugendalter kann es außerdem zu Wachstumsverzögerungen kommen [8]. Bei Frauen können als Zeichen vermehrter Androgenproduktion Akne, eine vermehrte männliche Behaarungsform (Hirsutismus), Dys- oder Amenorrhoe auftreten, während sich bei Männern Libidoverlust sowie Potenzminderung

einstellen können. Außerdem wird von einer Stimmungswandlung berichtet, die von Reizbarkeit über Depression bis hin zu ausgeprägten Psychosen reichen kann [3, 9, 10].



**Abb. 1:** Patientin mit ausgeprägten Striae rubrae und „Stammfettsucht“



**Abb. 2:** Patientin mit typischem „Vollmondgesicht“, „Büffelnacken“ und Plethora

### 1.1.3 Diagnostik

Der erste Schritt zur Identifizierung eines Cushing-Syndroms ist die Diagnose des Hypercortisolismus. Dies geschieht durch Messung des freien Cortisols im 24h-Sammelurin, durch Erstellung eines Cortisoltagesprofil des Speichels mit besonderer Beachtung des 23-Uhr-Werts als auch durch den niedrigdosierten Dexamethason-Hemmtest. Anschließend erfolgt die Differenzierung zwischen ACTH-abhängigem und ACTH-unabhängigem Cushing-Syndrom mittels Bestimmung des ACTH-Spiegels im Plasma. Zur Differenzierung bei ACTH-abhängigem Cushing-Syndrom erfolgen ein CRH-Test sowie ein hochdosierter Dexamethason-Hemmtest,

---

gegebenenfalls noch eine Katheterisierung des Sinus petrosus inferior mit Messung des ACTH vor und nach Stimulation durch CRH-Injektion. Entsprechend der laborchemischen Ergebnisse wird eine Bildgebung zur Detektion des Tumors durchgeführt [9, 10] (Details s. 2.2.4).

#### *1.1.4 Therapie*

Generell wird eine kausale Therapie angestrebt, in erster Linie eine Entfernung des Tumorgewebes, sowie zusätzlich eine Behandlung der Komorbiditäten. Beim hypophysären Cushing wird die transsphenoidale Resektion des Hypophysenadenoms angestrebt. Sollte dies nicht möglich sein oder nicht zum gewünschten Erfolg führen, kann entweder eine erneute Operation, eine Radiotherapie oder eine medikamentöse Therapie erfolgen (zum Beispiel Cabergolin, Pasireotid). Gegebenenfalls kann als letzter Schritt eine bilaterale Adrenalektomie erwogen werden. Bei der ektope ACTH-Produktion wird eine vollständige Entfernung bzw. Therapie des ursächlichen Tumors angestrebt. Ist dies nicht möglich, können medikamentöse Inhibitoren der Steroidogenese (z. B. Ketoconazol, Metapyron) oder Antagonisten des Glucocorticoidrezeptors (Mifepriston) eingesetzt werden. Auch die bilaterale Adrenalektomie ist eine Option. Sowohl beim Nebennierenadenom als auch beim -karzinom ist die operative Tumorentfernung der erste Schritt, entsprechend der Lokalisation als uni- oder bilaterale Adrenalektomie. Ist dies nicht erfolgreich, kommen die bereits erwähnten medikamentösen Optionen infrage. Da es bei der erfolgreichen Resektion des Hypophysenadenoms bzw. bei (Teil-)Adrenalektomie postoperativ zu einem Abfall des Cortisolspiegels kommt, muss eine Substitution mit Hydrocortison erfolgen. Im Fall der bilateralen Adrenalektomie sind die Patienten als nebenniereninsuffizient lebenslang auf den Cortisolersatz angewiesen. Entsprechend muss die Dosierung bei Stress (physisch oder psychisch) angepasst werden, da sonst die Gefahr einer Addison-Krise (akute, lebensbedrohliche Nebenniereninsuffizienz) besteht [11].

#### *1.1.5 Prognose*

Aufgrund der oben beschriebenen Auswirkungen des dauerhaften Hypercortisolismus sind Morbidität und Mortalität beim floriden Cushing-Syndrom deutlich erhöht. Dies scheint sich auch nach Erreichen der Remission und somit eines physiologischen Cortisolspiegels nicht immer komplett zu normalisieren. Abgesehen von möglichen langfristigen Organschäden durch den Hypercortisolismus sind auch Therapiekomplicationen miteinzubeziehen. So besteht die Gefahr von Nebennierenkrisen und nach Hypophysenresektion ist eine (teilweise) Hypophyseninsuffizienz möglich [3, 11, 12] .

## **1.2 Kardiovaskuläres Risiko beim Cushing-Syndrom**

Durch die gestörte Stoffwechsellage bei dauerhaft erhöhtem Cortisolspiegel manifestieren sich bei Cushing-Patienten systemische Komplikationen, die ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse darstellen: abdominelle Adipositas, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Dyslipidämien sowie arteriosklerotische Gefäßveränderungen [13, 14]. Zusätzlich besteht auch für cerebrovaskuläre und thrombembolische Ereignisse beim Cushing-Syndrom ein erhöhtes Risiko [15, 16]. Entsprechend ist die Mortalität der Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht, vor allem im Bereich der kardiovaskulären, cerebrovaskulären und thrombembolischen Ereignisse [12]. Über eine Reduktion des Risikos bei Patienten in Remission gibt es widersprüchliche Berichte [3]. Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2016 bescheinigt zumindest Patienten mit Morbus Cushing bei alleiniger Therapie durch Hypophysenresektion ein normales Langzeitüberleben [12].

Ebenso besteht beim subklinischen Cushing-Syndrom ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [5]. Eine Studie aus dem Jahr 2014 stellte eine erhöhte Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen beim subklinischen Cushing-Syndrom fest verglichen mit adrenalen Inzidentalomen ohne Hypercortisolismus. Dabei wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Präsenz des subklinischen Hypercortisolismus und der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse nachgewiesen und gezeigt, dass vor allem bei Inzidentalomen > 2,4 cm ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines floriden Cushing-Syndroms besteht [17]. Eine weitere Studie aus demselben Jahr wies nach, dass beim subklinischen Cushing-Syndrom sowohl die chronische Cortisolexposition als auch ein Anstieg derselben über die Zeit eine essentielle Rolle für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankung spielt [18].

## **1.3 Ziele der Arbeit**

Es war daher das Ziel dieser Arbeit, die kardiovaskulären, cerebrovaskulären und thrombembolischen Komorbiditäten und Ereignisse sowie die Mortalität in einer großen deutschen Kohorte von Cushing-Patienten zu untersuchen. Diese Untersuchung wurde in vier Teilen durchgeführt.

In der Querschnittstudie wurden vier verschiedene Subgruppen des Cushing-Registers miteinander verglichen. Hierbei wurden die Patienten mit floridem Cushing-Syndrom sowohl einer langjährigen Remissionsgruppe gegenübergestellt, als auch einer Gruppe mit (teilweise) positiver Diagnostik für Hypercortisolismus ohne Cushing-typische Klinik (subklinisches Cushing-Syndrom) und einer Kontrollgruppe aus Patienten mit Merkmalen des Metabolischen Syndroms

und ursprünglichem Verdacht auf Cushing-Syndrom, bei denen dies jedoch ausgeschlossen wurde.

Die Längsschnittstudie verglich die vaskulären Parameter der floriden Cushing-Patienten bei Registereintritt und ein Jahr nach Remission.

Der dritte Teil untersuchte das Auftreten kardiovaskulärer, cerebrovaskulärer und thrombembolischer Ereignisse bei Patienten in Remission und verglich dabei zwei Gruppen (operative Initialtherapie erfolgreich oder nicht) bezüglich Ereigniseintritt.

Der letzte Teil diente der Betrachtung der Mortalität im Cushing-Register mit Fokus auf kardiovaskuläre, cerebrovaskuläre oder thrombembolische Ursachen.

---

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Materialien

#### 2.1.1 Datenerhebung

##### 2.1.1.1 Cushing-Register „CUSTODES“

Das deutsche Register für Patienten mit Cushing-Syndrom (im Folgenden „Cushing-Register“ genannt) wurde 2012 nach Billigung durch die Ethikkommission gegründet und wird von der Else Kröner-Fresenius-Stiftung gefördert. Sein Ziel ist die Verbesserung von Therapie und Outcome bei Patienten mit Cushing-Syndrom. Das Akronym CUSTODES steht für Cushing-Syndrom-Register: Therapie und Outcome in Deutschland. Die Koordination der verschiedenen Zentren läuft über die Cushing-Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der LMU München. Für die vorliegende Arbeit wurden nur Daten aus dem Münchner Zentrum (LMU) genutzt. Der Einschluss der Patienten in das Cushing-Register (Aufklärungsgespräch) wurde von den betreuenden Studienärzten durchgeführt. Dabei gaben die Patienten schriftlich ihr Einverständnis zur Verarbeitung der anonymisierten Daten. Die Anamnese und die körperlichen Untersuchungen wurden von den Studienärzten, der Doktorandin oder der Study Nurse gemäß Standard Operating Procedure (SOP) durchgeführt.

##### 2.1.1.2 Cushing-Register-Fragebogen

Der Cushing-Register-Fragebogen (CRF) bietet die Möglichkeit einer ausführlichen Datenerhebung bei Patienten mit Cushing-Syndrom und wurde für das Cushing-Register konzipiert (s. Anhang). Der Fragebogen beinhaltet einen anamnestischen Teil, in dem bei Registereinschluss u. a. das Datum des Symptombeginns sowie der Erstdiagnose erfasst werden; außerdem werden Komorbiditäten erfragt. Für die vorliegende Arbeit wurden Daten extrahiert bzgl. arteriellem Hypertonus, Diabetes mellitus, Dyslipidämien, bekannter Koronarer Herzerkrankung (ggf. mit Intervention), stattgefundenem Myokardinfarkt, cerebrovaskulären Ereignissen oder thromboembolischen Ereignissen wie Lungenarterienembolie oder Beinvenenthrombose. Außerdem wurde neben der jeweils erhaltenen Medikation auch der aktuelle Raucherstatus erhoben. Der zweite Teil beinhaltet die körperliche Untersuchung der Cushing-Patienten. Dabei wird neben der Erhebung der Cushing-Stigmata eine Reihe von biometrischen Untersuchungen durchgeführt. Für diese Arbeit wurden daraus folgende Daten berücksichtigt: Body-Mass-Index (BMI), Taillen- und Hüftumfang sowie die daraus ermittelte Waist-to-Hip-Ratio (WHR), der systolische und der diastolische Blutdruck. Der dritte Teil des CRF beinhaltet die Laborwerte des Patienten, welche sich aus einer venösen

Nüchternblutentnahme, einer Urin- und einer Speichelsammlung über je 24 Stunden sowie gegebenenfalls weiteren diagnostischen Tests ergeben. Hierbei sind für diese Arbeit die Werte von Nüchternglucose (Glc), Glykohämoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>), Gesamtcholesterin (Chol), High-Density-Lipoprotein (HDL), Low-Density-Lipoprotein (LDL) und Triglyzeriden (Tgl) von Interesse. Außerdem wurden die zur Diagnosestellung benötigten Cortisolwerte (Basal- und Differentialdiagnostik) extrahiert.

#### 2.1.1.3 Datenbank m4 und Verschlüsselung der Daten

Alle mittels des CRF erhobenen Daten werden in die passwortgeschützte und mit benutzerabhängig eingeschränkten Berechtigungen versehene Online-Datenbank m4 des NeoExNET (Exzellenz-Netzwerk für Neuroendokrine Tumoren) überführt. Die Nutzung dieser Datenbank ist auf die aktuellen Mitarbeiter des Cushing-Registers beschränkt und es bestehen unterschiedliche Arten von Zugriffsrechten. Bei erstmaliger Dateneingabe wird jedem Patienten eine zufällige achtstellige alphanumerische Identifikationsnummer (ID) zugeordnet, welche bei späterem Export der Daten nochmals zu einem Pseudonym verschlüsselt wird. Somit ist anhand der exportierten Datenblätter kein Rückschluss auf die Patienten möglich und ein Schutz der Identitäten gewährleistet.

#### 2.1.1.4 Messinstrumente

Die zur körperlichen Untersuchung der Patienten verwendeten Messinstrumente einschließlich Herstellerangaben finden sich in Tab. 1.

<i><b>Gerät</b></i>	<i><b>Bezeichnung</b></i>	<i><b>Hersteller</b></i>
Maßband	Gulick II Tape Measure	Patterson Medical Holdings Inc., USA
Digitales Blutdruckmessgerät	Connex® ProBP™ 3400	Welch Allyn Inc., USA
Multifunktionswaage	seca 645	seca GmbH & Co KG, Hamburg

**Tab. 1: Verwendete Messinstrumente zur körperlichen Untersuchung der Patienten**

#### 2.1.1.5 Assays und Kits

Die zur Bestimmung der laborchemischen Parameter verwendeten Assays und Kits einschließlich Herstellerangaben und durchführendes Labor finden sich in Tab. 2.

<i>Parameter</i>	<i>Bezeichnung</i>	<i>Material</i>	<i>Hersteller</i>	<i>Durchführendes Institut</i>
ACTH	DiaSorin Kitinsert Liaison® ACTH	EDTA- Plasma	DiaSorin S.p.A., Saluggia, Italien	Labor Bidlingmaier
Cortisol (Serum)	DiaSorin Kitinsert Liaison® Analyser Cortisol	Serum	DiaSorin S.p.A., Saluggia, Italien	Labor Bidlingmaier
Cortisol (Speichel)	IDS iSYS Salivary Cortisol Kitinsert	Speichel	Immunodiagnostic Systems Holdings PLC, UK	Labor Bidlingmaier
Cortisol (Urin)	LIAISON Cortisol®	Urin	DiaSorin S.p.A., Saluggia, Italien	Zentrallabor LMU
Gesamtcholesterin	Cholesterol Gen.2	Serum	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim	Zentrallabor LMU
HbA <sub>1c</sub>	VARIANT™ II TURBO HbA <sub>1c</sub> Kit - 2.0	Vollblut	Bio-Rad Laboratories GmbH, München	Zentrallabor LMU
HDL	HDL-Cholesterol plus 3rd generation	Serum	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim	Zentrallabor LMU
Nüchternglucose	Glucose HK Gen.3	Serum	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim	Zentrallabor LMU
Triglyzeride	Triglycerides	Serum	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim	Zentrallabor LMU

**Tab. 2: Verwendete Assays und Kits zur Bestimmung laborchemischer Parameter**

### 2.1.2 Datenverarbeitung

Nach dem Export der Daten als csv-Dateien wurden diese in das Tabellenkalkulationsprogramm Excel (Microsoft Office 2010) importiert. Dort wurden Tabellen aus den Rohdaten erstellt und einfachere Berechnungen durchgeführt. Die so erhaltenen Tabellen wurden in die Statistiksoftware SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 24) überführt, welche zur Ausführung der statistischen Tests genutzt wurde.

## 2.2 Methoden

### 2.2.1 Patienten-Rekrutierung

#### 2.2.1.1 Querschnittstudie

Die Patienten wurden auf zwei Arten rekrutiert (s. Abb. 3). Ein Teil der Patienten wurde zwischen 2012 und 2016 von extern zur Abklärung bei Verdacht auf Cushing-Syndrom überwiesen, durch den betreuenden Arzt oder eine externe Klinik (n = 248). Bei dieser Gruppe konnte nach der standardisierten Untersuchung entweder ein Cushing-Syndrom diagnostiziert werden („florides“ oder „subklinisches Cushing-Syndrom“) oder ausgeschlossen werden („Ausschluss Cushing“). Der zweite Teil der Patienten wurde zur Nachuntersuchung eines früher im Haus

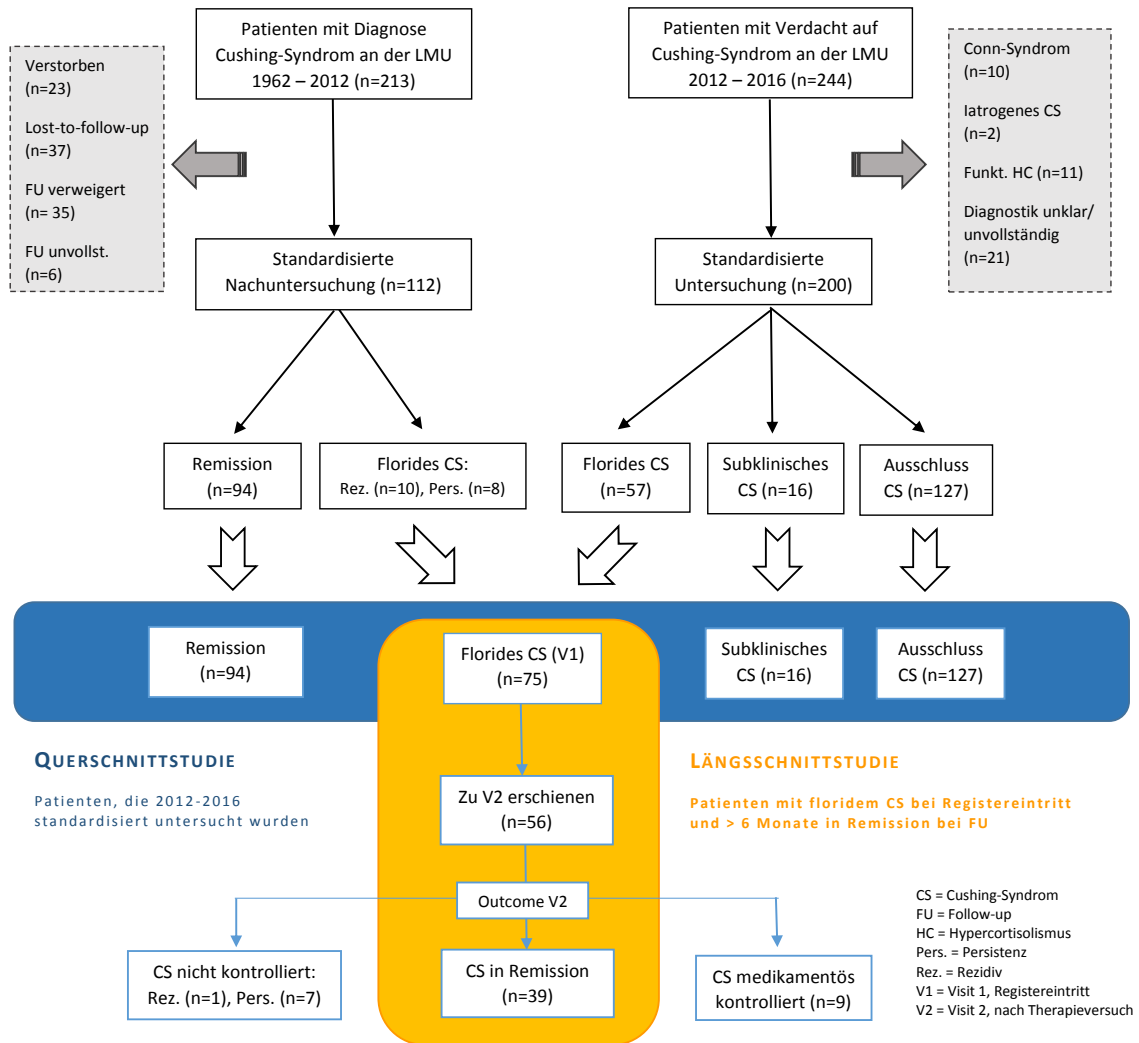


---

behandelten Cushing-Syndroms einbestellt. Hierbei wurden alle Patienten kontaktiert, bei denen zwischen 1962 und 2012 an der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der Universität München die Diagnose eines Cushing-Syndroms gestellt worden war ( $n = 213$ ). Eine standardisierte Untersuchung konnte bei 112 ehemaligen Patienten durchgeführt werden, wobei sich 94 davon in Remission befanden. Sofern sie erneut (Rezidiv,  $n = 10$ ) bzw. immer noch (Persistenz,  $n = 8$ ) ein aktives Cushing-Syndrom zeigten, wurden sie der Gruppe mit floridem Cushing-Syndrom zugeordnet.

Von den restlichen 101 Patienten konnten 37 Patienten dauerhaft nicht erreicht werden (Lost-to-Follow-up) und keine Information über ihren Lebensstatus gewonnen werden. Weitere 23 Patienten waren verstorben. Diese Information wurde durch Angehörige, den Hausarzt, entsprechende vorliegende Patientenunterlagen oder von behördlicher Seite erlangt. Eine standardisierte Nachuntersuchung wurde von 35 der angeschriebenen Patienten verweigert. Bei 6 Patienten war die standardisierte Untersuchung zum Analysezeitpunkt noch nicht vollständig.

Folgende Patienten wurden von den Analysen ausgeschlossen: Patienten mit iatrogenem Cushing-Syndrom (induziert durch corticoidhaltige Medikation;  $n = 2$ ), funktionellem Hypercortisolismus im Sinne eines Pseudo-Cushing-Syndroms (bei Alkoholismus, Depression, Niereninsuffizienz, Schwangerschaft oder schwerer Allgemeinerkrankung;  $n = 11$ ), zusätzlich vorliegendem Conn-Syndrom (primärer Hyperaldosteronismus;  $n = 10$ ) oder mit zum Zeitpunkt der Datenverarbeitung noch unvollständiger Diagnostik ( $n = 20$ ).



**Abb. 3: Rekrutierung der Patientenkohorte für die Quer- und Längsschnittstudie**

### 2.2.1.2 Längsschnittstudie

Hierfür wurde die Gruppe mit floridem Cushing-Syndrom aus der Querschnittstudie prospektiv betrachtet ( $n = 75$ ) und nach erfolgter Therapie zur Nachuntersuchung einbestellt. Eingeschlossen wurden die Daten der Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung mindestens 6 Monate in Remission befanden ( $n = 39$ ). Die Längsschnittstudie verglich also die Daten dieser Patienten bei Registereintritt (florides Cushing-Syndrom) und nach Remission.

### 2.2.1.3 Mortalität

Für die Mortalitätsanalyse wurden alle im Register erfassten Patienten mit der Diagnose Cushing-Syndrom betrachtet ( $n = 272$ ). Wie in Teilkapitel 2.2.1.1 beschrieben, waren 23 Patienten bereits vor einem möglichen Registereintritt verstorben. Während der prospektiven Beobachtung im Register verstarben weitere 5 Patienten. Es wurde versucht,

nachträglich Informationen bezüglich der Todesursache zu erhalten; dies war in 18 Fällen erfolgreich.

### 2.2.2 Definition der Komorbiditäten und kardiovaskulären Ereignisse

Die Bestimmung einer vorliegenden Adipositas sowie die Unterteilung in Grade wurde anhand des BMI vorgenommen: Adipositas lag vor ab einem BMI von  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  und wurde in drei Grade unterteilt:

- Grad I ab einem BMI von  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  und  $< 35 \text{ kg/m}^2$
- Grad II ab einem BMI von  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  und  $< 40 \text{ kg/m}^2$
- Grad III ab einem BMI von  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$

Das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus wurde folgendermaßen definiert:

- Diagnose vorbekannt (anamnestisch/anhand vorliegender Arztbriefe) und/oder
- Vorliegen einer Hypertoniemedikation und/oder
- bei der standardisierten Untersuchung im Cushing-Register wurden Werte  $\geq 140/90 \text{ mmHg}$  gemessen, woraufhin eine leitliniengerechte Hypertonieabklärung erfolgte und gegebenenfalls eine entsprechende Diagnose gestellt wurde.

Kriterien für das Vorliegen eines Diabetes mellitus waren folgende:

- Diagnose vorbekannt (anamnestisch/anhand vorliegender Arztbriefe) und/oder
- Vorliegen einer Diabetesmedikation bzw. Insulintherapie und/oder
- Erstdiagnose eines Diabetes mellitus bei Untersuchung

Bei Patienten ohne Diabetes mellitus wurde das Vorhandensein von abnormer Nüchternnglucose untersucht, welche durch einen Nüchternnglucosewert von  $\geq 99 \text{ mg/dl}$  definiert wurde.

Das Vorliegen einer Dyslipidämie wurde wie folgt definiert:

- Diagnose vorbekannt (anamnestisch/anhand vorliegender Arztbriefe) und/oder
- Vorliegen einer lipidsenkenden Medikation und/oder
- Erstdiagnose einer Dyslipidämie (eine oder mehrere der folgenden Lipidstörungen:
  - Hypercholesterinämie mit Gesamtcholesterin  $> 240 \text{ mg/dl}$
  - Hypertriglyzeridämie mit Nüchterntriglyzeriden  $> 200 \text{ mg/dl}$
  - erhöhtes LDL mit  $> 190 \text{ mg/dl}$

- erniedrigtes HDL mit < 35 mg/dl)

Kardiovaskuläre, cerebrovaskuläre oder thrombembolische Ereignisse wurden entsprechend der ICD 10-Codes erhoben:

- kardiovaskulär (I20-I25 inklusive Myokardinfarkt: I21)
- cerebrovaskulär (I61-I64)
- thrombembolisch als Venenthrombose (I80) oder Lungenembolie (I26)

Dabei wurde zusätzlich erhoben, ob im Rahmen der Koronaren Herzerkrankung eine Intervention erfolgte (Stenting/Bypass).

### 2.2.3 *Durchgeführte Untersuchungen*

Alle Messungen wurden gemäß den SOPs des Cushing-Registers von geschulten Mitarbeitern durchgeführt.

#### 2.2.3.1 Anthropometrische Daten

Durch die Erhebung von Körpergröße und -gewicht mittels einer geeichten Personenwaage wurde rechnerisch der BMI (Gewicht in kg/Körpergröße in m<sup>2</sup>) der Patienten bestimmt.

Zur Messung des Taillenumfangs wurde der schmalste Umfang zwischen letzter Rippe und Hüfte gemessen. Der Hüftumfang wurde auf Höhe des Trochanter major femoris gemessen, das Maßband dabei parallel zum Boden, ohne Zug auszuüben. Die Waist-to-Hip-Ratio (WHR) wurde rechnerisch ermittelt als Verhältnis von Taillenumfang zu Hüftumfang.

#### 2.2.3.2 Blutdruckmessung

Mittels Oberarm-Blutdruckmanschette wurden digital jeweils drei Messungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks am sitzenden Patienten durchgeführt (abwechselnd rechts, links, rechts). Verwendet wurde der daraus erhaltene Mittelwert für je systolischen und diastolischen Blutdruck in mmHg.

### 2.2.4 *Laborchemische Parameter*

#### 2.2.4.1 Laborparameter

Die zu untersuchenden laborchemischen Parameter wurden nüchtern bestimmt. Die Lipide (außer LDL) und Nüchtern-glucose wurden im Serum, HbA<sub>1c</sub> im Vollblut und ACTH im EDTA-Plasma bestimmt. Die LDL-Werte wurden im Zentrallabor der LMU nach der Friedewald-Formel aus Gesamtcholesterin, Triglyzeriden und HDL berechnet [19].

#### 2.2.4.2 Basaldiagnostik

- Freies Cortisol im Urin: Für das freie Cortisol im Urin wurde eine Sammlung über 24 Stunden vom Patienten durchgeführt. Der Morgenurin des Sammeltages wurde verworfen und anschließend über 24 Stunden der gesamte Urin einschließlich des Morgenurins am nächsten Tag (in ein von der Klinik zur Verfügung gestelltes Gefäß) gesammelt. Der Normbereich für Cortisol betrug 50 - 150 µg/24 h, der Bereich zwischen 150 - 300 µg/24 h wurde als Grauzone definiert und die Sammlung wiederholt.
- Cortisol im Speichel: Bei der Messung von Cortisol im Speichel wurden die Proben mittels Salivette am Vorabend um 23 Uhr vom Patienten entnommen. Die Patienten wurden dazu angehalten, in den 30 Minuten vor Abgabe der Speichelprobe keine Nahrung oder Flüssigkeit zu sich zu nehmen, sowie nicht zu Rauchen oder Kaugummi zu kauen (Normwert: Cortisol < 1,5 ng/ml).
- 1 mg-Dexamethason-Hemmttest: Die Bestimmung von Cortisol im Serum nach Dexamethason-Hemmttest erfolgte zwischen acht und neun Uhr morgens nach Einnahme von 1 mg Dexamethason per os am Vorabend um 23 Uhr (Normwert: Cortisol < 1,8 µg/dl). Dabei war darauf zu achten, dass die Durchführung des Dexamethason-Hemmtests nicht parallel zur Urin- bzw. Speichelsammlung durchgeführt wurde.

Die Interpretation verlief gemäß SOP: Diagnose eines Cushing-Syndroms bei drei pathologischen Tests und charakteristischer Klinik, Ausschluss eines Cushing-Syndroms bei normalen Ergebnissen in allen drei Tests. Im Falle von diskrepanten Befunden wurde die initiale Diagnostik wiederholt, oder zusätzliche Testverfahren und/oder Verlaufskontrollen durchgeführt. Ein subklinisches Cushing-Syndrom wurde festgestellt, bei (teilweise) positiver Diagnostik und fehlender Cushing-typischer Klinik.

#### 2.2.4.3 Differentialdiagnostik

Nach der Stellung der Diagnose Cushing-Syndrom erfolgte zunächst eine Bestimmung des ACHT-Werts im Serum, um eine Unterscheidung zwischen ACTH-abhängigem und ACTH-unabhängigem (adrenalem) Cushing-Syndrom treffen zu können.

ACTH-Bestimmung: Die Abnahme erfolgte morgens zwischen acht und neun Uhr unter Beachtung der Präanalytik-Vorgaben des Labors [20]. Bei einem basalen ACTH-Wert < 10 pg/ml wurde von einem ACTH-unabhängigen Cushing-Syndrom ausgegangen, entsprechende Bildgebung (CT oder MRT des Abdomens) wurde veranlasst; ein basales ACTH von ≥ 10 pg/ml sprach für ein ACTH-abhängiges Cushing-Syndrom.

Zur Differenzierung zwischen Morbus Cushing und ektope Cushing-Syndrom wurden ein CRH-Test sowie ein 8 mg-Dexamethason-Hemmtest durchgeführt.

- CRH-Test: Der CRH-Test wurde am nüchternen Patienten durchgeführt. Das Legen des venösen Zugangs erfolgte 30 Minuten zuvor mit Blutentnahmen für ACTH und Cortisol (- 15 und 0 Minuten-Wert). Anschließend wurde langsam 100 µg humanes CRH injiziert, weitere Blutentnahmen für Cortisol- und ACTH-Bestimmung erfolgten nach 15, 30, 45, 60 Minuten. Zur Interpretation wurden die 0- und 30-Minuten-Werte verglichen: ein Anstieg von > 20 % der ACTH- und Cortisolwerte gegenüber dem Basalwert (positiver CRH-Test) sprach für ein hypophysäres, ein Anstieg < 20 % für ein ektope Cushing-Syndrom.
- 8 mg-Dexamethason-Hemmtest: Für den hochdosierten Dexamethason-Hemmtest wurde am Vortag des eigentlichen Tests zwischen acht und neun Uhr der Basalwert für Cortisol bestimmt, abends um 23 Uhr erfolgte die Gabe von 8 mg Dexamethason per os. Am Folgetag wurde morgens zwischen acht und neun Uhr die Bestimmung des Serumcortisols wiederholt, wobei eine Cortisolsuppression von > 50 % (positiver Hemmtest) als hypophysäres Cushing-Syndrom gewertet wurde, eine Suppression von < 50 % hingegen als ektope Ursprung.

Fielen beide Tests positiv aus, galt ein Morbus Cushing als gesichert und es wurde ein Dünnschicht-MRT der Hypophyse mit Kontrastmittel zur Tumordarstellung durchgeführt.

Fielen beide Tests negativ aus oder ergaben eine „mixed response“, wurde zur Lokalisation eine Katheterisierung des Sinus petrosus inferior mit gleichzeitiger CRH-Gabe durchgeführt.

Sinus petrosus inferior-Katheter: Beim nüchternen Patienten wurden durch einen erfahrenen Untersucher Katheter in beide Sinus petrosus inferiores eingeführt. Eine Blutentnahme für ACTH (0 Minuten-Wert) aus beiden Sinus und peripher erfolgte, anschließend eine langsame intravenöse Injektion von 100 µg humanem CRH. Weitere Blutentnahmen für die ACTH-Bestimmung erfolgten nach fünf und zehn Minuten, jeweils aus den Sinus und peripher. Aus den 5-Minuten-Werten (nach CRH-Gabe) wurden ACTH-Quotienten zentral/peripher gebildet. Ein Quotient von > 3,0 sprach für ein hypophysäres, < 3,0 für ein ektope Cushing-Syndrom.

Wurde ein ektope Cushing-Syndrom diagnostiziert, so erfolgten zur Lokalisation des Tumors bildgebende Verfahren: ein MRT der Hypophyse, ein CT von Hals/Thorax/Abdomen sowie ein DOTATATE-PET-CT.

---

### 2.2.5 Statistische Methoden

Alle statistischen Verfahren wurden mit SPSS durchgeführt. Zunächst wurden die Daten deskriptiv ausgewertet: Für kategoriale Daten wurden die Häufigkeiten der Merkmalsausprägungen in Anzahl (n) und Prozent ermittelt, für metrische Daten eine explorative Analyse durchgeführt. Ausreißer wurden nur dann entfernt, wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen fehlerhaften Wert vorlag (beispielsweise inkorrekte Durchführung der Materialgewinnung). Die Daten wurden in den einzelnen Gruppen unter Einbezug statistischer Tests (Kolmogorov-Smirnoff) und Betrachtung der Q-Q-Diagramme (normale und Trend-bereinigte) auf Normalverteilung überprüft. Da sich der Großteil der Daten als nicht normalverteilt herausstellte, wurden bei den nachfolgenden Analysen nicht-parametrische Verfahren angewandt (Konfidenzintervall bei 95 %,  $\alpha = 0,05$ ). Entsprechend wurden Median und Interquartile range (IQR) als Streumaße angegeben.

#### 2.2.5.1 Querschnittstudie

Hierfür wurden die Daten aller im Register befindlichen Patienten unter Einbezug der Ausschlusskriterien (s. Teilkapitel 2.2.1 Patientenrekrutierung) zum Zeitpunkt ihres Registereintritts betrachtet und einer der vier Gruppen (Ausschluss Cushing-Syndrom, florides Cushing-Syndrom, subklinisches Cushing-Syndrom oder Cushing-Syndrom in Remission) zugeordnet. Ausgehend von der Nullhypothese „Die Verteilung der kardiovaskulären Komorbiditäten/Ereignisse beziehungsweise der zugehörigen metabolischen Parameter unterscheidet sich nicht zwischen den jeweiligen Gruppen“ wurden die erhobenen Daten für die paarweisen Vergleiche der Gruppen herangezogen (florides Cushing-Syndrom vs. Ausschluss Cushing, florides Cushing-Syndrom vs. Cushing-Syndrom in Remission, florides Cushing-Syndrom vs. subklinisches Cushing-Syndrom). Da es sich um unabhängige Gruppen handelte, wurden die kategorialen Variablen (dichotom) in Kreuztabellen mittels Chi<sup>2</sup>-Test, die metrischen Variablen mittels Mann-Whitney-U-Test analysiert.

#### 2.2.5.2 Längsschnittstudie

Für die Längsschnittstudie wurden diejenigen Patienten betrachtet, die bei Registereintritt ein florides Cushing hatten, sich erfolgreich einer Therapie unterzogen und sich bei einem postoperativen Follow-up von mindestens sechs Monaten in Remission befanden. Ausgehend von der Nullhypothese „Die Verteilung der kardiovaskulären Komorbiditäten/Ereignisse beziehungsweise der zugehörigen metabolischen Parameter unterscheidet sich nicht zwischen florider Erkrankung und in Remission“ wurden die erhobenen Daten der Untersuchungen bei Registereintritt und bei dem postinterventionellen Follow-up in Remission verglichen. Da es sich

---

hierbei um Messwiederholungen handelte, wurden die kategorialen Variablen (dichotom) in Kreuztabellen mittels McNemar-Test, die metrischen Variablen mittels Wilcoxon-Rangsummentest analysiert.

#### 2.2.5.3 Ereigniseintritt nach Krankheitsverlauf

Für alle Cushing-Patienten in Remission wurde außerdem das Auftreten von kardiovaskulären, cerebrovaskulären oder thrombembolischen Ereignissen im Zeitraum zwischen Remissionszeitpunkt und Follow-up-Zeitpunkt untersucht. Hierfür wurden zwei Gruppen gebildet: Patienten, deren Remission beim initialen Therapieversuch erzielt wurde (damit „einfacher Krankheitsverlauf“ genannt, entsprechend kürzerer Hypercortisolismus), sowie Patienten, deren Remission erst nach mehr als einem Therapieversuch erzielt wurde („komplizierter Krankheitsverlauf“ genannt, längerer Hypercortisolismus). Endpunkt des Beobachtungszeitraums war entweder der Ereigniseintritt oder der Follow-up-Zeitpunkt. Ausgehend von der Nullhypothese „Patienten mit einfachem und kompliziertem Krankheitsverlauf unterscheiden sich nicht bezüglich der ereignisfreien Zeit ab Remission“ wurden die ereignisfreien Zeiten mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen. Außerdem wurde eine Kaplan-Meier-Kurve angefertigt, um das ereignisfreie Überleben beider Gruppen zu vergleichen. Auf Zusammenhänge kategorialer Variablen wurde mittels Chi<sup>2</sup>-Test geprüft.



### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Querschnittstudie

In der vorliegenden Querschnittstudie verglichen wir standardisiert untersuchte Patienten aus vier Gruppen paarweise miteinander bezüglich kardiovaskulärer Komorbiditäten sowie kardiovaskulärer, cerebrovaskulärer und thromboembolischer Ereignisse. Patienten mit floridem Cushing-Syndrom wurden erstens Patienten ohne Cushing-Syndrom gegenübergestellt (Ausschluss Cushing), zweitens Patienten mit Cushing-Syndrom, die sich langfristig in Remission befanden, sowie drittens Patienten mit subklinischem Cushing-Syndrom.

##### 3.1.1 Vergleich florides Cushing-Syndrom mit Ausschluss Cushing-Syndrom

Bei dem Vergleich der Patienten mit floridem Cushing-Syndrom mit den Patienten, bei denen ein Cushing-Syndrom ausgeschlossen wurde, unterschied sich die Verteilung der Geschlechter zwischen beiden Gruppen nicht signifikant (s. Tab. 3). So lag der Anteil männlicher Patienten bei 30,7 % in der Gruppe Ausschluss Cushing-Syndrom bzw. 29,3 % bei floridem Cushing-Syndrom. Auch der Raucherstatus unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. So fanden sich in der Gruppe Ausschluss Cushing-Syndrom 22 % Raucher und 48,8 % Nichtraucher, in der Gruppe florides Cushing-Syndrom waren es 18,7 % bzw. 57,3 % (s. Tab. 4). Es zeigte sich jedoch ein deutlicher Altersunterschied. Das Alter der Patienten der Ausschluss-Gruppe betrug im Median 37 (IQR 25) Jahre, während die Patienten mit floridem Cushing-Syndrom im Median 53 (IQR 25) Jahre alt waren (s. Tab. 5).

	Ausschluss CS (N=127)	Florides CS (N=75)	CS in Remission (N=94)	Subklinisches CS (N=16)
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Geschlecht				
weiblich	88 (69.3)	53 (70.7)	76 (80.9)	9 (56.3)
männlich	39 (30.7)	22 (29.3)	18 (19.1)	8 (43.8)
Subtyp				
Hypophysäres Cushing-Syndrom		52 (69.3)	55 (58.5)	
Ektopes Cushing-Syndrom		8 (10.7)	12 (12.8)	
Adrenales Cushing-Syndrom		15 (20.0)	27 (28.7)	

CS = Cushing-Syndrom

**Tab. 3: Charakterisierung der Patienten in der Querschnittstudie**

---

#### 3.1.1.1 Fettverteilung

Unsere Untersuchungen ergaben für die Gruppe Ausschluss Cushing einen größeren Anteil an Patienten mit Adipositas (63,8 %) als für die Gruppe der floriden Cushing-Patienten (36,5 %;  $p < 0,001$ ) (s. Tab. 6). Dies spiegelt sich im BMI wider: bei der Ausschluss-Gruppe mit einem Median von 33,8 (IQR 12,4)  $\text{kg/m}^2$  zeigten sich signifikant höhere Werte als bei den floriden Patienten mit 28,5 (IQR 8,4,  $p < 0,001$ ) (s. Tab. 7). Kein signifikanter Unterschied war beim Taillenumfang feststellbar, es gab jedoch einen hochsignifikanten Unterschied beim Hüftumfang: dieser war bei den Ausschluss-Patienten deutlich höher mit einem Median von 116,0 (IQR 20,8) cm vs. 103,5 (IQR 15,8) cm bei den Patienten mit Cushing-Syndrom ( $p < 0,001$ ). Diese Verteilung zeigte sich entsprechend in einer signifikant niedrigeren WHR für die Ausschluss-Gruppe mit 0,92 (IQR 0,16) vs. 0,98 (IQR 0,16) für die floride Gruppe ( $p < 0,001$ ). Zusammenfassend sind also die Patienten der Gruppe Ausschluss Cushing deutlich schwerer von Adipositas betroffen bei gleichzeitig deutlich geringerer WHR als die Patienten mit floridem Cushing-Syndrom.

	Ausschluss CS (N=127)	Florides CS (N=75)	CS in Remission (N=94)	Subklinisches CS (N=16)
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Raucherstatus				
Nichtraucher	62 (48.8)	42 (57.3)	52 (55.3)	2 (12.5)
Ex-Raucher	29 (22.8)	15 (20.0)	22 (23.4)	6 (37.5)
Gelegenheitsraucher	8 (6.3)	3 (4.0)	3 (3.2)	0
Raucher	28 (22)	14 (18.7)	17 (18.1)	8 (50.0)
Adipositas	81 (63.8)	27 (36.5)	29 (30.9)	6 (37.5)
Grad I	26 (20.5)	16 (21.6)	15 (16.0)	3 (18.8)
Grad II	23 (18.1)	8 (10.8)	11 (11.7)	3 (18.8)
Grad III	32 (25.2)	3 (4.1)	3 (3.2)	0
Hypertonus	73 (57.5)	63 (84.0)	43 (45.7)	15 (93.8)
in Therapie <sup>1</sup>	45 (61.1)	50 (79.4)	37 (86.0)	12 (0.8)
Diabetes mellitus	19 (15)	25 (33.8)	14 (14.9)	4 (25.0)
in Therapie <sup>1</sup>	14 (73.7)	16 (64.0)	12 (85.7)	3 (75.0)
insulinpflichtig <sup>1</sup>	1 (5.3)	9 (36.0)	6 (42.9)	1 (25.0)
abnorme Nüchternnglucose <sup>2</sup>	28 (31.1)	8 (18.6)	10 (14.7)	3 (30.0)
Dyslipidämie	35 (27.6)	33 (44.0)	34 (36.2)	9 (56.3)
gemischt	10 (7.9)	11 (14.7)	10 (10.6)	2 (12.5)
Hypercholesterinämie	13 (10.2)	22 (29.3)	19 (20.2)	6 (37.5)
Hypertriglyzeridämie	6 (4.7)	0	2 (2.1)	0
LowHDL	6 (4.7)	0	3 (3.2)	1 (6.3)
HyperLDL	0	0	0	0
in Therapie	8 (22.8)	15 (45.5)	13 (38.2)	5 (55.5)
Vaskuläres Ereignis	14 (11.0)	15 (20.0)	19 (20.2)	3 (18.8)
Koronare Herzerkrankung	3 (2.4)	5 (6.7)	4 (4.3)	1 (6.3)
Myokardinfarkt	1 (0.8)	2 (2.7)	3 (3.2)	1 (6.3)
Cerebrovaskuläres Ereignis	3 (2.4)	6 (8.0)	6 (6.4)	0
Thrombembolisches Ereignis	9 (7.1)	8 (10.7)	12 (12.8)	3 (18.8)
Tiefe Beinvenenthrombose	7 (5.5)	8 (10.7)	10 (10.6)	2 (12.5)
Lungenarterienembolie	2 (1.6)	0	6 (6.4)	2 (12.5)

CS = Cushing-Syndrom. Vaskulär = kardiovaskulär, cerebrovaskulär oder thrombembolisch.

<sup>1</sup> Bezogen auf n der Komorbidität. <sup>2</sup> Betrachtet für N - n<sub>Diabetes</sub>, sofern Nüchternnglucosewerte vorhanden.

**Tab. 4: Kardiovaskuläre Komorbiditäten und Ereignisse bei den Patienten der Querschnittstudie**

### 3.1.1.2 Hypertonus

Bezüglich der Prävalenz des arteriellen Hypertonus fanden wir signifikant mehr Patienten in der Gruppe florides Cushing-Syndrom mit 84,0 % vs. 57,5 % in der Gruppe Ausschluss Cushing ( $p < 0,001$ ). Erhöhte Werte ergaben sich beim floriden Cushing-Syndrom sowohl bei den systolischen Werten mit einem Median von 144 (IQR 28) mmHg (florides Cushing) bzw. 135 (IQR 23) mmHg (Ausschluss Cushing;  $p = 0,001$ ), als auch diastolisch mit 92 (IQR 21) mmHg bzw. 85 (IQR 15) mmHg ( $p = 0,012$ ). Zum Zeitpunkt der Messung erhielten jeweils 79,4 % (floride Cushing) bzw. 61,1% (Ausschluss Cushing) der Hypertonie-Patienten Antihypertensiva

( $p = 0,025$ ). Es zeigte sich somit, dass die Patienten mit floridem Cushing-Syndrom stärker an Hypertonie leiden als die Patienten mit Ausschluss Cushing-Syndrom.

	Ausschluss CS (N=127)	Florides CS (N=75)	CS in Remission (N=94)	Subklinisches CS (N=16)
	Median (IQR), n	Median (IQR), n	Median (IQR), n	Median (IQR), n
Alter (Jahre)				
bei Visit	37 (25), 127	53 (25), 75	54.5 (22.3), 94	61 (12.8), 16
bei Symptombeginn		44 (26), 67	33 (17), 89	
bei Erstdiagnose		48 (23), 75	37 (19), 94	58 (10), 15
bei Remission			38.5 (19), 94	
Dauer Hyperkortisolismus (Monate)				
ab Symptombeginn			46 (90), 88	
ab Erstdiagnose			2 (24), 93	
Follow-Up ab Remission (Monate)			116.5 (159), 94	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	33.8 (12.4), 127	28.5 (8.4), 74	27.1 (8.3), 94	28.1 (9.0), 16
Taillenumfang (cm)	110.0 (31.0), 125	107.0 (23.3), 73	96.0 (22.0), 92	102.5 (28.3), 16
Hüftumfang (cm)	116.0 (20.8), 125	103.5 (15.8), 72	103.5 (19.0), 92	104.5 (12.6), 16
Waist-Hip-Ratio	0.92 (0.16), 125	0.98 (0.16), 72	0.92 (0.12), 92	0.99 (0.12), 16
Systolischer Blutdruck (mmHg)	135 (23), 123	144 (28), 75	128 (26), 94	143 (37), 16
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	85 (15), 123	92 (21), 75	81 (14), 94	85 (15), 16
Nüchternglucose (mg/dl)	96 (15), 102	95 (24), 59	92 (13), 78	95 (17), 16
HbA1c (%)	5.4 (0.7), 125	5.9 (1.2), 71	5.6 (0.7), 89	5.8 (0.9), 16
Gesamtcholesterin(mg/dl)	198 (52), 123	216 (60), 71	215 (50), 92	189 (64), 16
Triglyzeride (mg/dl)	114 (78), 117	116 (77), 60	114 (64), 87	77 (54), 16
HDL (mg/dl)	50 (23), 123	61 (25), 71	63 (23), 92	47 (19), 16
LDL (mg/dl)	120 (49), 123	137 (62), 71	132 (46), 91	112 (51), 16
Cortisol				
24-Stunden-Urin (µg/24h)	172 (139), 127	544 (539), 74	63 (87), 72	241 (178), 16
Speichel 23 Uhr (ng/ml)	1.0 (0.9), 125	8.6 (11.9), 72	1.4 (1.5), 70	2.6 (3.7), 16
nach 1mg Dexa (µg/dl)	1.0 (0.4), 126	11.1 (16.3), 73	1.0 (0.7), 46	4.6 (4.6), 16
Serum 8 Uhr (µg/dl)	9.4 (6.1), 120	19.1 (16.0), 73	5.9 (8.3), 82	11.0 (12.1), 16
ACTH (pg/ml)	13 (8), 115	54 (45), 59 <sup>1</sup>	22 (70), 561	5 (5), 16

CS = Cushing-Syndrom. <sup>1</sup> Nur von ACTH-abhängigen CS betrachtet.

**Tab. 5: Biometrische und biochemische Daten der Patienten in der Querschnittstudie**

### 3.1.1.3 Glucosemetabolismus

Der Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus lag bei den Patienten mit floridem Cushing-Syndrom signifikant höher als bei der Gruppe Ausschluss Cushing (33,8 % vs. 15,0 %, s. Tab. 4). Zum Erhebungszeitpunkt waren mehr Patienten der Ausschluss-Gruppe unter spezifischer medikamentöser Therapie (73,7 %) als bei den floriden Cushing-Patienten (64,0 %), dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Dafür war der Anteil insulinpflichtiger Diabetiker in der floriden Gruppe wesentlich höher (36,0 % vs. 5,3 %,  $p = 0,013$ ). Dies spiegelten auch die erhobenen HbA<sub>1c</sub>-Werte wider. Hier zeigten sich in der floriden Gruppe mit einem Median von 5,9 (IQR 1,2) % signifikant höhere Werte als bei der Ausschluss-Gruppe mit 5,4 (IQR 0,7) % ( $p < 0,001$ ; s. Tab. 5 bzw. Tab. 7). Bei den nicht als Diabetiker eingestuften Patienten wurde das

Vorhandensein von abnormen Nüchternglucosewerten untersucht. Dabei ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennen. Insgesamt ergab sich eine deutliche stärkere Ausprägung des Diabetes mellitus bei Patienten mit floridem Cushing-Syndrom im Vergleich zu den Ausschluss Cushing-Patienten.

	Florides CS vs. Ausschluss CS		Florides CS vs. CS in Remission		Florides CS vs. subklinisches CS	
	<i>p</i>	<i>n</i> ( <i>n<sub>A</sub></i> / <i>n<sub>F</sub></i> )	<i>p</i>	<i>n</i> ( <i>n<sub>F</sub></i> / <i>n<sub>R</sub></i> )	<i>p</i>	<i>n</i> ( <i>n<sub>Sub</sub></i> / <i>n<sub>F</sub></i> )
Adipositas	<0.001	201 (127/74)	ns	168 (74/94)	ns	90 (16/74)
Hypertonus	<0.001	202 (127/75)	<0.001	169 (75/94)	ns	91 (16/75)
Diabetes mellitus	0.002	201 (127/74)	0.004	168 (74/94)	ns	90 (16/74)
abnorme Nüchternglucose	ns	133 (90/43)	ns	111 (43/68)	ns	53 (10/43)
Dyslipidämie	0.017	202 (127/75)	ns	169 (75/94)	ns	91 (16/75)
Vaskuläres Ereignis	ns	202 (127/75)	ns	169 (75/94)	ns	91 (16/75)

CS = Cushing-Syndrom. Vaskulär = kardiovaskulär, cerebrovaskulär oder thrombembolisch.

**Tab. 6: Chi<sup>2</sup>-Test zum paarweisen Vergleich der untersuchten Komorbiditäten und Ereignisse**

#### 3.1.1.4 Lipidmetabolismus

Bei der Untersuchung bezüglich Dyslipidämie zeigten sich die Patienten mit floridem Cushing-Syndrom signifikant stärker betroffen mit 44,0 % vs. 27,6 % ( $p = 0,005$ ). Entsprechend fanden wir bei den floriden Cushing-Patienten in den Einzelmessungen signifikant höhere Werte für Gesamtcholesterin, mit einem Median von 216 (IQR 60) mg/dl gegenüber Ausschluss Cushing-Syndrom mit 198 (IQR 52) mg/dl ( $p = 0,002$ ). Im Gegensatz dazu stellten wir bei der Ausschluss-Gruppe signifikant niedrigere HDL-Werte fest als bei floridem Cushing-Syndrom: 50 (IQR 23) mg/dl vs. 61 (IQR 25) mg/dl ( $p = 0,001$ ; s. Tab. 5 bzw. Tab. 7). Bei der Untersuchung der Nüchterntriglyzeride und der LDL-Werte ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Zum Untersuchungszeitpunkt befanden sich 22,8 % der Ausschluss-Patienten sowie 45,5 % der floriden Cushing-Patienten unter spezifischer medikamentöser Therapie, wobei dieser Unterschied nicht signifikant war. Zusammenfassend zeigten sich die floriden Patienten stärker von Dyslipidämie betroffen als die Ausschluss-Patienten.

	Florides CS vs. Ausschluss CS	Florides CS vs. CS in Remission	Florides CS vs. subklinisches CS
	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
Alter bei Visit (Jahre)	<0.001	ns	0.004
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<0.001	ns	ns
Taillenumfang (cm)	ns	0.005	ns
Hüftumfang (cm)	<0.001	ns	ns
Waist-Hip-Ratio	<0.001	<0.001	ns
Systolischer Blutdruck (mmHg)	0.001	<0.001	ns
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	0.012	<0.001	ns
Nüchtern-glucose (mg/dl)	ns	0.032	ns
HbA1c (%)	<0.001	<0.001	ns
Gesamtcholesterin(mg/dl)	0.002	ns	ns
Triglyzeride (mg/dl)	ns	ns	ns
HDL (mg/dl)	0.001	ns	ns
LDL (mg/dl)	0.049	ns	ns
Cortisol			
24-Stunden-Urin (µg/24h)	<0.001	<0.001	ns
Speichel 23 Uhr (ng/ml)	<0.001	<0.001	<0.001
nach 1mg Dexamethason (µg/dl)	<0.001	<0.001	0.01
Serum 8 Uhr (µg/dl)	<0.001	<0.001	0.002
ACTH (pg/ml)	<0.001	<0.001	

CS = Cushing-Syndrom

**Tab. 7: Mann-Whitney-U-Test zum paarweisen Vergleich biometrischer und biochemischer Daten**

#### 3.1.1.5 Vaskuläre Ereignisse

Beim Vergleich der Patienten mit floridem Cushing-Syndrom mit der Ausschluss Cushing-Gruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens eines vaskulären Ereignisses (s. Tab. 6). Während bei den floriden Cushing-Patienten 20 % ein kardiovaskuläres, cerebrovaskuläres oder thrombembolisches Ereignis erlitten hatten, waren es bei den Patienten mit Ausschluss Cushing 11 %.

#### 3.1.2 Vergleich florides Cushing-Syndrom mit Cushing-Syndrom in Remission

Beim Vergleich der Patienten mit floridem Cushing-Syndrom mit den Patienten in langfristiger Remission ergab sich ein Median der Follow-up-Zeit seit Remission von 116 Monaten (9,7 Jahren) (s. Tab. 5). Die Altersverteilung zwischen den beiden Gruppen (florides Cushing-Syndrom mit 53 (IQR 25) Jahren vs. Cushing in Remission mit 54,4 (IQR 22,3) Jahren) wies keinen signifikanten Unterschied auf (s. Tab. 7). Auch die Verteilung von Geschlecht und Raucherstatus unterschied sich nicht signifikant.

##### 3.1.2.1 Fettverteilung

In unserer Untersuchung der floriden Patienten mit Cushing-Syndrom verglichen mit Patienten in Remission ergab sich bezüglich der Adipositas eine niedrigere Prävalenz in der

Remissionsgruppe (30,9 % vs. 36,5 %), wenngleich diese Differenz (wie auch beim BMI mit 28,5 kg/m<sup>2</sup> vs. 27,1 kg/m<sup>2</sup>) nicht signifikant war. Für den Hüftumfang konnte kein Unterschied nachgewiesen werden mit einem Median von 103,5 cm in beiden Gruppen. Jedoch wiesen wir bezüglich des Taillenumfangs signifikant höhere Werte nach mit einem Median von 107,0 (IQR 23,3) cm für die floriden Cushing-Patienten im Gegensatz zu 96,0 (IQR 22,0) cm in der Remissionsgruppe ( $p < 0,005$ ; s. Tab. 5 bzw. Tab. 7). Entsprechend zeigte sich die WHR signifikant höher in der floriden Gruppe mit 0,98 (IQR 0,16) vs. 0,92 (IQR 0,12;  $p < 0,001$ ). Zusammenfassend zeigte sich bei diesem Vergleich die Rückbildung der Cushing-typischen abdominalen Fettgewebsverteilung in Remission ohne eine signifikante Abnahme des Gesamtkörpergewichts.

#### 3.1.2.2 Hypertonus

Wir stellten fest, dass der Anteil der Patienten mit Hypertonus bei floridem Cushing-Syndrom signifikant höher war als bei Patienten in Remission: 84,0 % vs. 45,7 % ( $p < 0,001$ ; s. Tab. 6). Dies zeigte sich auch in den gemessenen Blutdruckwerten, sowohl systolisch mit 144 (IQR 28) mmHg (florides Cushing-Syndrom) vs. 128 (IQR 26) mmHg (Cushing-Syndrom in Remission) als auch diastolisch mit 92 (IQR 21) mmHg vs. 81 (IQR 14) mmHg (jeweils  $p < 0,001$ ; s. Tab. 5 bzw. Tab. 7). Von den an Hypertonie erkrankten Patienten erhielten 79,4 % der floriden Cushing-Patienten bzw. 86,0 % der Patienten in Remission Antihypertensiva, dieser Unterschied erwies sich als nicht signifikant. Hier zeigte sich deutlich der Rückgang der Hypertonie bei den Cushing-Patienten in langfristiger Remission.

#### 3.1.2.3 Glucosemetabolismus

Bezüglich der Prävalenz des Diabetes mellitus waren die floriden Cushing-Patienten signifikant stärker betroffen als die Patienten in Remission: 33,8 % vs. 14,9 % ( $p = 0,004$ ; s. Tab. 4 bzw. Tab. 6). Auch der HbA<sub>1c</sub> zeigte sich beim floriden Cushing-Syndrom mit 5,9 (IQR 1,2) % signifikant höher als bei den Remissionspatienten mit 5,6 (IQR 0,7) % ( $p < 0,001$ ; s. Tab. 5 bzw. Tab. 7). Bezüglich der Prävalenz der abnormen Nüchternnglucose konnten wir keinen signifikanten Unterschied nachweisen, allerdings zeigten sich die gemessenen Nüchternnglucosewerte beim floriden Cushing-Syndrom signifikant erhöht mit 95 (IQR 24) mg/dl vs. 92 (IQR 13) mg/dl;  $p = 0,032$ ). Der Anteil der Patienten unter Antidiabetika in Remission bzw. der floriden Gruppe betrug 85,7 % bzw. 64,0 %, wobei sich dieser Unterschied als nicht signifikant herausstellte. Auch der Anteil der insulinpflichtigen Diabetiker unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen, so ergaben sich 42,9 % bei den Patienten in Remission vs. 36,0 % bei den

floriden Patienten. Zusammenfassend zeigte sich hier ein Rückgang des Diabetes mellitus bei Patienten in langfristiger Remission.

#### 3.1.2.4 Lipidmetabolismus

Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens von Dyslipidämie zwischen Patienten mit floridem Cushing-Syndrom (44,0 %) und Cushing-Syndrom in Remission (36,2 %) nachgewiesen werden (s. Tab. 4). Ebenso wenig zeigten sich signifikante Unterschiede für die erhobenen Lipidwerte, wobei sich bei den floriden Patienten 45,5 % der Betroffenen, bei den Remissionspatienten 38,2 % unter spezifischer medikamentöser Therapie befanden. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

#### 3.1.2.5 Vaskuläre Ereignisse

Wir stellten fest, dass es bezüglich des Auftretens eines vaskulären Ereignisses keinen Unterschied zwischen den Patienten mit floridem Cushing-Syndrom und den Patienten in Remission gab. In der floriden Gruppe hatten zum Untersuchungszeitpunkt 20,0 %, in der Remissionsgruppe 20,2 % der Patienten mindestens eines dieser Ereignisse erlitten (s. Tab. 4).

### 3.1.3 *Vergleich florides Cushing-Syndrom mit subklinischem Cushing-Syndrom*

Bei dem Vergleich der floriden Patienten mit Cushing-Syndrom und der Patienten mit subklinischem Cushing-Syndrom zeigte sich die subklinische Gruppe älter mit einem Median von 61 (IQR 12,8) Jahren als die floride Gruppe mit 54,4 (IQR 22,3) Jahren ( $p = 0,004$ ) (s. Tab. 7). Die Verteilung des Raucherstatus unterschied sich ebenfalls signifikant. So lag beispielsweise der Anteil der Raucher deutlich höher in der subklinischen Gruppe (50 %) als bei den floriden Patienten (18,7 %). Im Gegensatz dazu unterschied sich die Verteilung der Geschlechter über die Gruppen nicht signifikant.

#### 3.1.3.1 Fettverteilung

Für die Prävalenz von Adipositas konnten wir keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen feststellen mit 36,5 % bei den floriden und 37,5 % bei den subklinischen Cushing-Patienten (Tab. 4). Dies traf auch auf den BMI zu mit 28,5 (IQR 0,4)  $\text{kg/m}^2$  vs. 28,1 (IQR 9,0)  $\text{kg/m}^2$ . Weder für Taillenumfang (107,0 (IQR 23,3) cm in der floriden Gruppe vs. 102,5 (IQR 28,3) cm bei den subklinischen Patienten), noch für Hüftumfang (103,5 (IQR 15,8) cm vs. 104,5 (IQR 12,6) cm) konnten signifikante Unterschiede nachgewiesen werden (s. Tab. 7). Entsprechendes galt für die WHR mit 0,98 (IQR 0,16) bei den floriden vs. 0,99 (IQR 0,12) bei den subklinischen Cushing-Patienten. Zusammenfassend zeigten sich keine Unterschiede bezüglich



der Prävalenz der Adipositas und anthropometrischer Daten zwischen subklinischem und floridem Cushing-Syndrom.

### 3.1.3.2 Hypertonus

Der Anteil der Patienten mit Hypertonie war mit 93,8 % bei den subklinischen Cushing-Patienten höher als bei den Patienten mit floridem Cushing-Syndrom (84 %), dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Auch für die gemessenen Blutdruckwerte konnten wir keine signifikanten Unterschiede feststellen, weder systolisch (144 (IQR 28) mmHg bei floridem Cushing-Syndrom vs. 143 (IQR 37) mmHg bei subklinischem Cushing-Syndrom) noch diastolisch (92 (IQR 21) mmHg vs. 85 (IQR 15) mmHg; s. Tab. 5). Dabei erhielten von den an Hypertonie erkrankten Patienten 79,4 % der floriden und 80,0 % der subklinischen Cushing-Patienten Antihypertensiva, was sich als nicht signifikant erwies. Es ergaben sich somit keine Unterschiede bezüglich des Auftretens von Hypertonie zwischen floridem und subklinischem Cushing-Syndrom.

### 3.1.3.3 Glucosemetabolismus

Es schien einen höheren Anteil bei Patienten mit Diabetes mellitus bei den floriden Cushing-Patienten zu geben (33,8 % vs. 25,0 % bei den subklinischen), jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant. Für die abnorm erhöhte Nüchternglucose zeigte sich kein signifikanter Unterschied (18,6 % bei floridem vs. 30,0 % bei subklinischem Cushing-Syndrom; s. Tab. 4). Auch bezüglich der erhobenen Laborparameter ergaben sich keine signifikanten Differenzen: weder für HbA<sub>1c</sub> mit 5,9 (IQR 1,2) % vs. 5,8 (IQR 0,9) % noch für Nüchternglucose mit jeweils 95 mg/dl (IQR 24 bzw. 17 mg/dl; s. Tab. 5). Hierunter befanden sich 64 % der floriden bzw. 75 % der subklinischen Patienten in antidiabetischer Therapie, 36 % bzw. 25 % der Diabetiker waren insulinpflichtig. Diese Unterschiede stellten sich als nicht signifikant heraus. Somit ließen sich keine Unterschiede bezüglich des Glucosemetabolismus zwischen floridem und subklinischem Cushing-Syndrom darstellen.

### 3.1.3.4 Lipidmetabolismus

Mit einer Prävalenz der Dyslipidämie von 44 % für floride sowie 56,3 % für subklinische Cushing-Patienten (s. Tab. 4) war dieser Unterschied nicht signifikant. Auch die Vergleiche der einzelnen Lipidwerte ergaben keine signifikanten Unterschiede (s. Tab. 7). Dabei befanden sich 45,5 % der floriden sowie 55,5 % der subklinischen Patienten mit Cushing-Syndrom in spezifischer medikamentöser Therapie, was sich als nicht signifikant erwies. Somit stellten wir keine

Unterschiede bezüglich des Auftretens von Dyslipidämie zwischen floridem und subklinischem Cushing-Syndrom fest.

### 3.1.3.5 Vaskuläre Ereignisse

Ebenso zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens eines vaskulären Ereignisses zwischen Patienten mit floridem und subklinischem Cushing-Syndrom (s. Tab. 6). So hatten bei den floriden Cushing-Patienten 20 % ein kardiovaskuläres, cerebrovaskuläres oder thrombembolisches Ereignis erlitten, bei den Patienten mit subklinischem Cushing-Syndrom waren es 18,8 %.

## 3.2 Längsschnittstudie

In der Längsschnittstudie wurde die Gruppe mit floridem Cushing-Syndrom aus der Querschnittstudie prospektiv betrachtet und nach erfolgter Therapie zur standardisierten Nachuntersuchung einbestellt. Analysiert wurden die Daten der Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung mindestens 6 Monate in Remission befanden (n = 39; s. Tab. 8). Dies ergab ein medianes Follow-up in Remission von 14 (IQR 22) Monaten (s. Tab. 9). Es wurden Daten aus der Untersuchung bei Registereintritt mit floridem Cushing-Syndrom (Visit 1 = V1) mit der Untersuchung in kurzfristiger Remission (Visit 2 = V2) verglichen. Das mediane Alter bei V1 betrug 46 (IQR 20) Jahre, bei V2 waren die Patienten im Median 47 (IQR 21) Jahre alt.

	<b>Gesamt</b>	<b>Hypophysäres CS</b>	<b>Ektopes CS</b>	<b>Adrenales CS</b>
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Anzahl Patienten	39 (100)	27 (69.2)	2 (25.6)	10 (5.1)
Geschlecht				
weiblich	26 (66.7)	18 (66.7)	2 (100)	6 (60)
männlich	13 (33.3)	9 (33.3)	0	4 (40)
Status bei Registereintritt				
Erstdiagnose CS	33 (84.6)	22 (81.5)	1 (50)	10 (100)
Persistenz	4 (10.3)	4 (14.8)	0	0
Rezidiv	2 (5.1)	1 (3.7)	1 (50)	0

CS = Cushing-Syndrom

**Tab. 8: Patientenkohorte der Längsschnittstudie**

### 3.2.1 Fettverteilung

Für den Follow-up-Visit (= Visit 2, V2) ergab sich ein signifikant niedrigerer Anteil von Patienten mit Adipositas mit 38,5 % bei V2 vs. 20,5 % bei V1 (p = 0,023) (s. Tab. 10 bzw. Tab. 11). Ebenso

zeigten sich hochsignifikant niedrigere BMI-Werte bei V2 (24,6 (IQR 6,3) kg/m<sup>2</sup>) verglichen mit V1 (29,1 (IQR 9) kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ). Zusätzlich ergaben sich für V2 deutlich niedrigere Werte sowohl für den Taillenumfang (106 (IQR 27) cm vs. 89 (IQR 22) cm;  $p < 0,001$ ) als auch für den Hüftumfang (103 (IQR 17,6) cm vs. 100 (IQR 10) cm;  $p < 0,001$ ). Dementsprechend verzeichneten wir einen klaren Unterschied bei der WHR mit einem Median von 0,97 (IQR 0,2) bei V1 im Vergleich zu 0,90 (IQR 0,1) bei V2 ( $p < 0,001$ ) (s. Tab. 12). Somit zeigte sich ein deutlicher Rückgang der Adipositas bei Patienten in Remission.

	<b>Visit 1</b> (Registereintritt)	<b>Visit 2</b> (Follow-Up)
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
<b>Raucherstatus</b>		
Nichtraucher	25 (64.1)	25 (71.8)
Ex-Raucher	5 (12.8)	6 (15.4)
Gelegenheitsraucher	3 (7.7)	2 (5.1)
Raucher	6 (15.4)	6 (15.4)
<b>Adipositas</b>	15 (38.5)	8 (20.5)
Grad I	9 (23.1)	7 (17.9)
Grad II	3 (7.7)	0
Grad III	3 (7.7)	1 (2.6)
<b>Hypertonus</b>	33 (84.6)	17 (43.6)
in Therapie <sup>1</sup>	25 (75.8)	14 (82.4)
<b>Diabetes mellitus</b>	12 (30.8)	9 (23.1)
in Therapie <sup>1</sup>	9 (75)	8 (88.9)
insulinpflichtig <sup>1</sup>	3 (25)	5 (55.6)
abnorme Nüchternnglucose	6 (22.2)	2 (6.7)
<b>Dyslipidämie</b>	16 (41)	12 (30.8)
gemischt	3 (7.7)	0
Hypercholesterinämie	12 (30.8)	8 (20.5)
Hypertriglyzeridämie	1 (2.6)	2 (5.1)
LowHDL	0	2 (5.1)
HyperLDL	0	0
in Therapie	7 (43.8)	6 (50)
<b>Koronare Herzerkrankung</b>	2 (5.1)	n.v.
Stenting	1 (2.6)	n.v.
Myokardinfarkt	1 (2.6)	n.v.
Cerebrovaskuläres Ereignis	1 (2.6)	n.v.
Thrombembolisches Ereignis	5 (12.8)	6 (15.4)
Tiefe Beinvenenthrombose	4 (10.3)	5 (12.8)
Lungenarterienembolie	1 (2.6)	n.v.

<sup>1</sup> Bezogen auf n der Komorbidität. <sup>2</sup> Betrachtet für N - nDiabetes, sofern Nüchternnglucosewerte vorhanden.

n.v. = nicht verändert

**Tab. 9: Kardiovaskuläre Komorbiditäten und Ereignisse bei den Patienten der Längsschnittstudie**

### 3.2.2 Hypertonus

Wir fanden beim Follow-up-Visit einen deutlich geringeren Anteil an Patienten mit Hypertonie von 84,6 % als bei Registereintritt 43,3 % ( $p < 0,001$ ; s. Tab. 9 bzw. Tab. 10). Dies zeigte sich auch in den gemessenen Blutdruckwerten, die bei V2 sowohl systolisch (144 (IQR 29) mmHg vs. 124 (IQR 23) mmHg;  $p < 0,001$ ) als auch diastolisch (96 (IQR 15) mmHg vs. 82 (IQR 14) mmHg;  $p < 0,001$ ) deutlich niedriger waren (s. Tab. 11). Von den Hypertonie-Patienten befanden sich 75,8 % (V1) bzw. 82,4 % (V2) unter antihypertensiver Therapie. Es ergab sich somit ein deutlicher Rückgang der Hypertonie in kurzfristiger Remission.

Mc Nemar		
	$p$	$n$
Adipositas	0.023	39
Hypertonus	<0.001	39
Diabetes mellitus	ns	39
abnorme Nüchternglucose	ns	24
Dyslipidämie	ns	39

**Tab. 10: Mc Nemar-Test zum Vergleich der kardiovaskulären Komorbiditäten**

### 3.2.3 Glucosemetabolismus

Bezüglich des Auftretens von Diabetes mellitus (30,8 % vs. 23,1 %) beziehungsweise abnormer Nüchternglucose (22,2 % vs. 6,7 %) vor und nach Therapie konnten wir keinen signifikanten Unterschied feststellen. Wie in Tab. 11 ersichtlich ergaben sich jedoch signifikant niedrigere Messwerte bei V2 sowohl für Nüchternglucose (93 (IQR 18) mg/dl bei V1 vs. 87 (IQR 12) mg/dl bei V2;  $p = 0,026$ ) als auch für HbA<sub>1c</sub> (6,0 (IQR 1,5) % bei V1 vs. 5,4 (0,6) % bei V2;  $p = 0,003$ ). Es befanden sich 75 % (V1) bzw. 88,9 % (V2) der Patienten mit Diabetes mellitus unter spezifischer medikamentöser Therapie, wobei zum Zeitpunkt des Registereintritts 25 % und bei Follow-up 55,6 % der Diabetiker insulinpflichtig waren. Es zeigte sich somit in kurzfristiger Remission kein signifikanter Rückgang für Diabetes mellitus, während sich für die Glucosewerte eine Besserung verzeichnen ließ.

	Visit 1 (Registereintritt) <i>Median (IQR), n</i>	Visit 2 (Follow-Up) <i>Median (IQR), n</i>	Wilcoxon <i>p</i>
Alter (Jahre)			
bei Symptombeginn	40 (29), 35		
bei Erstdiagnose	43 (21), 39		
bei Visit	46 (20), 39	47 (21), 39	
bei Remission		46 (19), 39	
Dauer Hyperkortisolismus (Monate)			
ab Symptombeginn		34 (93), 35	
ab Erstdiagnose		2 (19), 39	
Follow-Up ab Remission (Monate)		14 (22), 39	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.1 (9.0), 39	24.6 (6.3), 39	<0.001
Taillenumfang (cm)	106.0 (27.0), 38	89.0 (22.0), 39	<0.001
Hüftumfang (cm)	103.0 (17.6), 38	100.0 (10.0), 39	<0.001
Waist-Hip-Ratio	0.97 (0.2), 38	0.90 (0.1), 39	<0.001
Systolischer Blutdruck (mmHg)	144 (29), 38	124 (23), 38	<0.001
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	96 (15), 38	82 (14), 38	<0.001
Nüchternglucose (mg/dl)	93 (18), 33	87 (12), 37	0.026
HbA1c (%)	6.0 (1.5), 38	5.4 (0.6), 38	0.003
Gesamtcholesterin(mg/dl)	199 (69), 37	198 (72), 37	0.033
Triglyzeride (mg/dl)	118 (87), 32	110 (63), 37	ns
HDL (mg/dl)	61 (20), 37	54 (18), 37	0.036
LDL (mg/dl)	117 (61), 37	117 (64), 36	ns
Cortisol			
24-Stunden-Urin (µg/24h)	686 (495), 39	20 (55), 27	<0.001
Speichel 23 Uhr (ng/ml)	7.8 (11.9), 38	0.7 (0.8), 29	<0.001
nach 1mg Dexa (µg/dl)	13.4 (14.3), 38	1.1 (0.9), 11	0.003
Serum 8 Uhr (µg/dl)	20.1 (12.4), 39	2.5 (5), 8	0.017
ACTH (pg/ml) <sup>1</sup>	54 (38), 29	11 (25), 26	0.001

<sup>1</sup> Nur für ACTH-abhängige CS untersucht

**Tab. 11: Biometrische und biochemische Daten der Patienten in der Längsschnittstudie und deren Vergleich mittels Wilcoxon-Test**

### 3.2.4 Lipidmetabolismus

Bei der Untersuchung der Dyslipidämien zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten bei Erstdiagnose (41 % bei V1 und 30,8 % bei V2; s. Tab. 9 bzw. Tab. 10). Dies galt auch für die Betrachtung der einzelnen Dyslipidämie-Formen. Es zeigten sich jedoch für die Lipid-Werte signifikante Unterschiede, sowohl die Messungen für Gesamtcholesterin (199 (IQR 69) mg/dl bei V1 vs. 198 (IQR 72) mg/dl bei V2;  $p = 0,003$ ) als auch für HDL (61 (IQR 20) mg/dl bei V1 vs. 54 (IQR 18) mg/dl bei V2;  $p = 0,036$ ) waren bei V1 höher als bei V2 (s. Tab. 11). Von den Patienten mit einer Lipidstörung befanden sich 43,8 % (V1) bzw. 50 % (V2) unter spezifischer medikamentöser Therapie. Somit zeigte sich bezüglich der Dyslipidämie in kurzfristiger Remission kein signifikanter Unterschied.

---

### 3.2.5 Vaskuläre Ereignisse

Bis auf eine zusätzliche Beinvenenthrombose bei V2 zeigten sich keinerlei Veränderungen bezüglich kardiovaskulärer, cerebrovaskulärer oder thrombembolischer Ereignisse der Patienten in kurzfristiger Remission verglichen mit dem Registereintritt (s. Tab. 9).

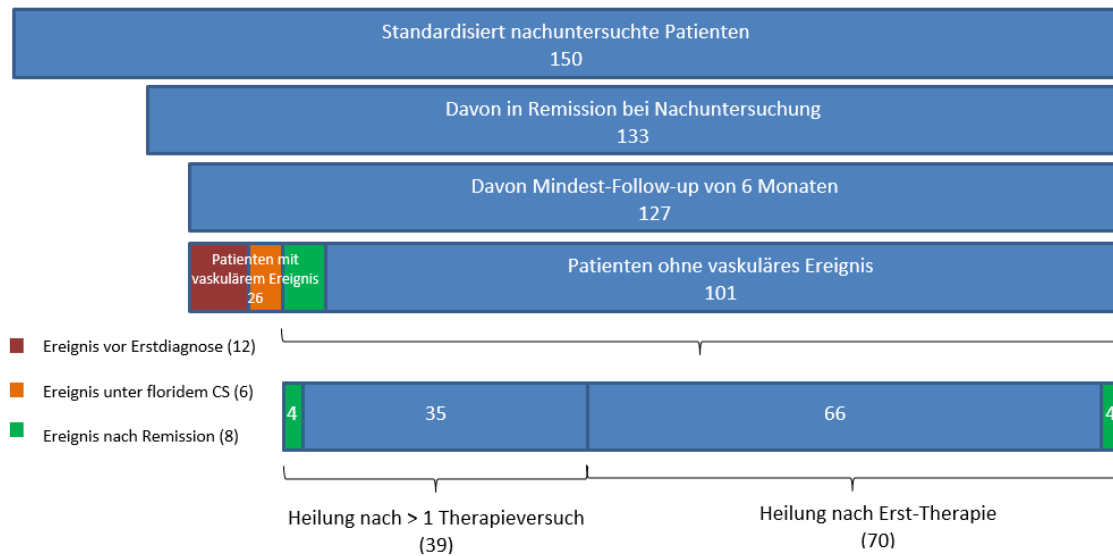
## 3.3 Vaskuläre Ereignisse nach Remission

Zur Analyse der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse wurden in diesem Teil der Arbeit von allen überlebenden, standardisiert nachuntersuchten Patienten des Registers diejenigen betrachtet, welche folgenden Bedingungen erfüllten:

- in einer Remission befindlich,
- mit einem Mindest-Follow-up ab Remission von 6 Monaten,
- ohne kardiovaskuläre, cerebrovaskuläre oder thrombembolische Ereignisse vor Eintritt des Remissionszeitpunkts (Selektionsprozess s. Abb. 4).

Die daraus resultierende Gruppe (n = 109) wurde nach dem Krankheitsverlauf der Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt. Unterscheidungsmerkmal war, ob bereits der erste (operative) Therapieversuch erfolgreich war (n = 70, „einfacher Verlauf“ oder mehr als ein Therapieversuch benötigt wurde, um eine Remission zu erzielen (n = 39) und der Verlauf somit als „kompliziert“ eingestuft wurde.

Wir stellten fest, dass sich die Verteilung der Geschlechter über beide Gruppen nicht signifikant unterschied (s. Tab. 12). Auch bezüglich des Alters ergab sich kein signifikanter Unterschied. So betrug das Alter bei Erstdiagnose in der Gruppe mit einfachem Verlauf 37,5 (IQR 22,5) Jahre, in der Gruppe mit kompliziertem Verlauf waren es 36 (IQR 18) Jahre. Die Dauer des Hypercortisolismus ab Symptombeginn unterschied sich deutlich. Sie betrug im Median 32,5 (IQR 57,5) Monate (einfacher Verlauf) bzw. 78 (IQR 104,5) Monate (komplizierter Verlauf;  $p = 0,001$ ).



**Abb. 4: Selektion der Patienten für die Analyse „Vaskuläre Ereignisse nach Remission“**

Bei der Berechnung der ereignisfreien Zeit in Remission für beide Gruppen (Zeitraum zwischen Eintritt der Remission und entweder Eintritt des ersten kardiovaskulären, cerebrovaskulären oder thrombembolischen Ereignisses oder Erreichen des Follow-up-Zeitpunkts) ergaben sich im Median 85,5 (IQR 158) Monate (einfacher Verlauf) bzw. 106 (IQR 151) Monate (komplizierter Verlauf). Dieser Unterschied stellte sich als nicht signifikant heraus. Die Patienten mit kompliziertem Verlauf hatten eine signifikant längere Hypercortisolismusexposition, sowohl ab Erstdiagnose als auch ab Symptombeginn. Die Verteilung der Cushing-Subtypen unterschied sich deutlich zwischen den beiden Gruppen. Während der Anteil an Patienten mit ektopem Cushing-Syndrom etwa gleich war (11,4 % bzw. 10,3 %), überwog der Anteil der hypophysären Cushing-Patienten in der Gruppe mit kompliziertem Verlauf deutlich (84,6 % vs. 44,3 %,  $p < 0,001$ ). Für das adrenale Cushing-Syndrom war dies umgekehrt. Hier befanden sich nur 2 Patienten in der Gruppe mit kompliziertem Verlauf und stellten darin einen Anteil von 5,1 %, während sich 32 Patienten in der Gruppe mit einfachem Verlauf befanden und darin 44,3 % ausmachten ( $p < 0,001$ ).

Bei unserer Untersuchung fanden wir in beiden Verlaufgruppen jeweils 4 Patienten, die in der Remission mindestens ein kardiovaskuläres, cerebrovaskuläres oder thrombembolisches Ereignis erlitten hatten (Details zu den Ereignisarten in beiden Gruppen s. Tab. 12). Dies ergab einen doppelt so hohen Anteil an Ereignissen in der Gruppe mit kompliziertem Verlauf (10,3 % vs. 5,7 %), wenngleich dies nicht signifikant war.

	Einfacher Verlauf (n=70)	Komplizierter Verlauf (n=39)	Mann-Whitney- U-Test
	Median(IQR), n	Median (IQR), n	p
Ereignisfreie Zeit ab Remission (Monate)	85.5 (158.25), 70	106 (151), 39	ns
Dauer Hyperkortisolismus (Monate)			
ab Erstdiagnose	1 (3), 70	28 (70), 39	<0.001
ab Symptombeginn	32.5 (57.5), 64	78 (104.5), 37	0.001
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	37.5 (22.5)	36 (18)	ns
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>-Test)</b>
weiblich	57 (81.4)	27 (69.2)	ns
männlich	13 (18.6)	12 (30.8)	ns
Hypophysäres Cushing-Syndrom	31 (44.3)	33 (84.6)	<0.001
Ektopes Cushing-Syndrom	8 (11.4)	4 (10.3)	ns
Adrenales Cushing-Syndrom	31 (44.3)	2 (5.1)	<0.001
<b>Ereignisse pro Patient</b>			
Patienten ohne Ereignis	66	35	
Patienten mit einem Ereignis	2	2	
Patienten mit ≥ 2 Ereignissen (n <sub>Ereignisse</sub> )	2 (je 3)	2 (2 bzw. 3)	
<b>Anzahl der Ereignisse</b>			
<i>cerebrovaskulär</i>	2	4	ns
zerebrale Ischämie	0	2	ns
Apoplex	2 <sup>1</sup>	2	ns
<i>kardiovaskulär</i>	4	1	ns
Myokardinfarkt	3 <sup>2</sup>	1	ns
Angina pectoris	1	0	ns
<i>thrombembolisch</i>	2	2	ns
Lungenarterienembolie	0	1	ns
Tiefe Beinvenenthrombose	2	1	ns

<sup>1</sup> davon 2 Ereignisse bei einem Patienten

<sup>2</sup> davon 3 Ereignisse bei einem Patienten

**Tab. 12: Vergleich der Ereignisse bei Patienten in Remission nach Krankheitsverlauf**

Unsere Beobachtungen bezüglich der Verteilung der Subtypen des Cushing-Syndroms bei den Patienten mit vaskulärem Ereignis ergaben, dass in der Gruppe mit erfolgreichem Erstversuch alle Entitäten vertreten waren, hypophysäres bzw. adrenales Cushing (jeweils n = 1) und ektopes Cushing (n = 2). In der Gruppe, die mehr als einen Therapieversuch zum Erreichen der Remission benötigte, waren alle vier Patienten von Morbus Cushing betroffen.

Bei der Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurve für die Ereigniszeitanalyse (s. Abb. 5). ergaben sich für die Gruppe mit einfachem Verlauf folgende ereignisfreie Überlebensraten: 100 % für ein Jahr



sowie 98,2 % für zwei, fünf und zehn Jahre. Für die Gruppe mit kompliziertem Verlauf waren es folgende: 100% für ein und zwei Jahre sowie 93,3 % für fünf und zehn Jahre.

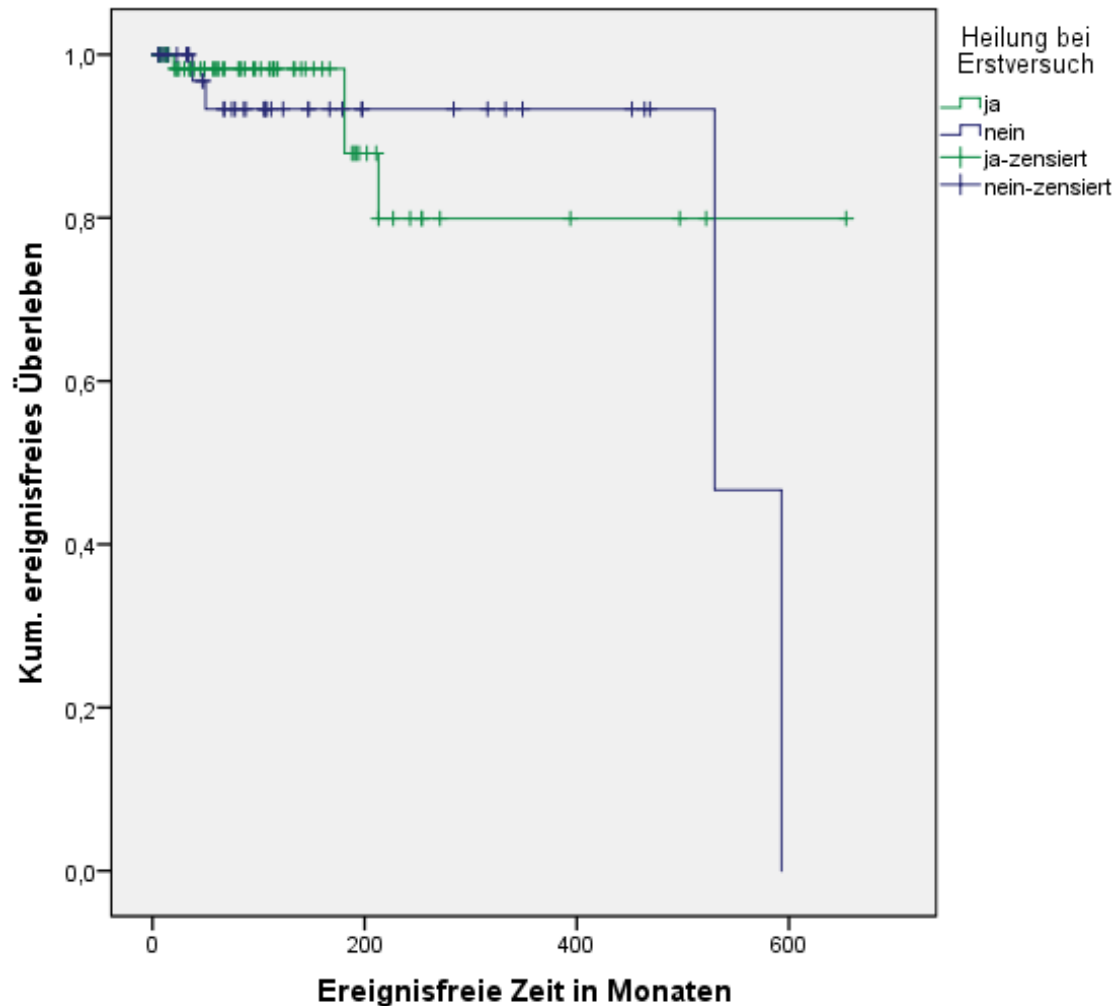


Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurve zum ereignisfreien Überleben der Patienten in Remission

### 3.4 Mortalität

Von den Patienten, die seit 1962 an der LMU mit der Diagnose Cushing-Syndrom gesehen worden waren ( $n = 270$ ; ohne Ausschluss Cushing und ohne subklinisches Cushing-Syndrom), verstarben gesichert 28 Patienten, 5 davon nach Registereintritt. Dies entspricht einer Gesamtmortalität von mindestens 10,4 % (Status unbekannt bei den Lost-to-Follow-up-Patienten,  $n = 37$ ). Von diesen 28 Patienten waren 16 (57,1 %) weiblich. Bei insgesamt 18 der Verstorbenen (64,3 %) konnten Informationen über die Todesursache erhalten werden. Unsere Untersuchungen ergaben, dass bei 14,3 % der Patienten ( $n = 4$ ) die Todesursache kardiovaskulär bedingt war, ein Fall (3,6 %) war thrombembolisch bedingt, außerdem gab es 3 perioperative Todesfälle (innerhalb von 30 Tagen nach Operation, 2 davon ebenfalls kardio- bzw.

---

cerebrovaskulär). Fasst man die kardiovaskulären, cerebrovaskulären und thrombembolischen Ereignisse zusammen ( $n = 7$ ), macht diese Gruppe 25 % der Todesfälle aus. Des Weiteren waren 17,9 % ( $n = 5$ ) durch eine Schwächung des Immunsystems bedingt (SIRS oder Sepsis), bei 14,3 % ( $n = 4$ ) war die Ursache tumorbedingt. In einem Fall (3,6 %) war ein anderer Tumor ursächlich (Zungenkarzinom). Aufgeteilt nach Subtypen des Cushing-Syndroms stellten wir fest: 13 (46,4 %) der Verstorbenen waren ektope Patienten, 11 (39,3 %) hatten Morbus Cushing, und 4 (14,3%) waren adrenal bedingt. Auf alle im Register insgesamt gesehenen Patienten mit der Diagnose Cushing-Syndrom (ohne Ausschluss Cushing und ohne subklinische Cushing-Syndrom) bezogen, ergaben sich folgende Sterberaten: 5,6 % für adrenales Cushing, 6,8 % für Morbus Cushing sowie 36,1 % für ektopes Cushing. Bezüglich des Therapiestatus hatte von den 5 im Register verstorbenen Patienten nur eine Patientin sicher eine Remission erreicht (20 %), 3 waren persistierend, ein Fall war noch unklar. Bei den retrospektiven Patienten konnte der Status nicht sicher erhoben werden. Für 21 (75 %) der Patienten war das Todesdatum bekannt. Hier ergab sich für das Alter bei Tod ein Mittelwert von 62 Jahren (Median: 64 Jahre): mittleres Todesalter von 66 Jahren für Morbus Cushing und 62 Jahren für ektopes Cushing. Beim adrenalen Cushing gab es nur 2 Fälle, mit 23 und 72 Jahren.

## 4 Diskussion

### 4.1 Querschnittstudie

Bei der Querschnittstudie wurden Patienten mit floridem Cushing-Syndrom einmal mit Patienten verglichen, bei denen ein Cushing-Syndrom ausgeschlossen wurde, sowie mit Cushing-Patienten in Remission, als auch mit einer Gruppe aus Patienten mit subklinischem Cushing-Syndrom. Wir untersuchten dabei die kardiovaskulär relevanten Komorbiditäten sowie kardiovaskuläre, cerebrovaskuläre und thrombembolischen Ereignisse in diesen Gruppen. Auf eine Differenzierung nach Subtypen des Cushing-Syndroms wurde verzichtet, da es bezüglich Adipositas, Diabetes mellitus, Hypertonus oder Dyslipidämie keine signifikanten Unterschiede zu geben scheint [21, 22]. Auch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität wurde für die beiden meistuntersuchten Subtypen des hypophysären und adrenalen Cushing-Syndroms als gleich hoch bewertet [15]. Die Geschlechter wurden nicht getrennt betrachtet, da in vorausgegangenen Studien bezüglich des Auftretens kardiovaskulär relevanter Komorbiditäten beim Cushing-Syndrom bisher kein geschlechtsspezifischer Unterschied gezeigt wurde [12, 23].

#### 4.1.1 Vergleich florides Cushing-Syndrom vs. Ausschluss Cushing-Syndrom

Die Patienten der Gruppe Ausschluss Cushing litten an einem oder mehreren Komponenten des Metabolischen Syndroms und wurden mit dem Verdacht auf ein Cushing-Syndrom zur Abklärung überwiesen. Sie dienten als Vergleichsgruppe zu den Patienten mit Cushing-Syndrom, da sie ähnliche Komorbiditäten jedoch ohne laborchemischen Hypercortisolismus besitzen.

##### 4.1.1.1 Fettverteilung

Wir stellten fest, dass sich in der Gruppe Ausschluss Cushing signifikant mehr Patienten mit Adipositas befanden und diese deutlich schwerer waren als die Patienten mit floridem Cushing-Syndrom. Die trotzdem signifikant niedrigere WHR der Ausschluss-Gruppe betont die viszerale Fettverteilung beim Cushing-Syndrom: während sich der Taillenumfang zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterscheidet, ist der Hüftumfang bei den Cushing-Patienten deutlich geringer als bei der Ausschluss-Gruppe. In einer vorangegangenen Studie wurde die WHR von floriden Cushing-Patienten sowohl mit einer in Alter und Geschlecht angepassten Kontrollgruppe als auch mit einer bzgl. des BMI angepassten Kontrollgruppe verglichen. In beiden Fällen zeigte sich die WHR der floriden Patienten signifikant erhöht als Maß der viszeral betonten Fettverteilung. Diese Studie zeigte auch signifikante Zusammenhänge zwischen WHR und systolischem und diastolischem Blutdruck, Nüchtern- und OGTT-Glucosespiegeln sowie

rechter und linker Intima-Media-Dicke als Zeichen für beginnende Arteriosklerose, während dies für den BMI allein nicht festgestellt werden konnte [14]. Damit wurde die abdominal betonte Adipositas (im Gegensatz zur allgemeinen Adipositas) als eine sehr wahrscheinliche Erklärung für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko beim chronischen Hypercortisolismus identifiziert.

#### 4.1.1.2 Hypertonus

Im Vergleich zu den Patienten mit Ausschluss Cushing war Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei Patienten mit floridem Cushing-Syndrom signifikant erhöht. Die floriden Patienten hatten deutlich höhere Blutdruckwerte, obwohl ein größerer Teil dieser Gruppe Antihypertensiva erhielt. Hier ist vermutlich vor allem der Hypercortisolismus ausschlaggebend. So zeigte eine vielzitierte Studie aus dem Jahr 2003 signifikante Erhöhungen der systolischen und diastolischen Messwerte von floriden Cushing-Patienten gegenüber einer alters- und geschlechts- bzw. einer BMI-angepassten Kontrollgruppe [14]. Einschränkend ist in unserem Fall das Alter zu betrachten, da die Ausschluss-Gruppe jünger ist als die Gruppe der floriden Patienten mit Cushing-Syndrom.

#### 4.1.1.3 Glucosemetabolismus

Bezüglich der abnormen Nüchtern glucose bei nicht als Diabetikern eingestuften Patienten zeigte sich interessanterweise kein signifikanter Unterschied zwischen floriden Patienten und Ausschluss Cushing. Dies war auch von Faggiano et al. beim Vergleich der Nüchtern glucose und -insulinspiegel zwischen floriden Cushing-Patienten und alters- und geschlechts- bzw. BMI-gematchten Kontrollgruppen festgestellt worden [14]. Der Anteil der manifesten Diabetiker war beim floriden Cushing-Syndrom jedoch signifikant erhöht. Auch gab es in der floriden Gruppe signifikant mehr insulinpflichtige Patienten als in der Ausschluss Gruppe, was auf ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium und damit stärkere Ausprägung des Diabetes bei den Cushing-Patienten hinweist. Eine stärkere Beeinträchtigung des Glucosemetabolismus bei floriden Patienten stellten auch Faggiano et al. fest. Nach Durchführung eines OGTT waren die Serumspiegel von Glucose und Insulin bei den floriden Patienten signifikant höher als die der alters- und geschlechts- bzw. der BMI-angepassten Kontrollgruppe [14]. Einschränkend ist bei unseren Ergebnissen vermutlich das höhere Alter der Cushing-Patienten zu berücksichtigen.

#### 4.1.1.4 Lipidmetabolismus

Bei Betrachtung der Prävalenz der Dyslipidämie zeigten sich die Patienten mit Cushing-Syndrom deutlich stärker betroffen, was wir vornehmlich auf den Hypercortisolismus zurückführen. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass sich zwar entsprechend die Werte für Gesamtcholesterin und LDL bei den floriden Patienten erhöht zeigten, sich jedoch auch für HDL

signifikant höhere und damit prognostisch bessere Werte nachweisen ließen als bei der Ausschluss-Gruppe. Allerdings sanken diese prognostisch besseren HDL-Werte der floriden Patienten auch in unserer Längsschnittstudie wieder, als sich dieselben Patienten in Remission befanden (s. Teilkapitel 3.2.4 Lipidmetabolismus). Dies könnte auf die allgemein erhöhte hepatische Lipoproteinsekretion im Rahmen des Hypercortisolismus zurückzuführen sein. Einschränkung ist hier das jüngere Alter der Ausschluss-Gruppe zu erwähnen, während sich der Anteil der Patienten unter spezifischer medikamentöser Therapie nicht signifikant unterscheidet.

#### 4.1.1.5 Vaskuläre Ereignisse

Für die kardiovaskulären, cerebrovaskulären und thromboembolischen Ereignisse zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem floriden Cushing-Syndrom und den Patienten mit Ausschluss Cushing-Syndrom. Man hätte hier eine deutlich erhöhte Prävalenz für die Cushing-Patienten erwarten können, aufgrund des erhöhten Risikos durch den Hypercortisolismus [24] sowie des höheren Alters dieser Gruppe. Dass kein signifikanter Unterschied gefunden wurde, könnte an einem bereits erhöhten Risiko der Ausschluss-Gruppe durch Anwesenheit der als kardiovaskuläre Risikofaktoren eingestuften Komorbiditäten liegen.

#### 4.1.2 Vergleich florides Cushing-Syndrom vs. Cushing-Syndrom in Remission

In diesem Teil der Querschnittstudie wurden Patienten mit floridem Cushing-Syndrom mit einer Gruppe aus Cushing-Patienten in Remission bezüglich kardiovaskulärer Komorbiditäten und entsprechender Ereignisse verglichen. Für die Literaturvergleiche wurden Studien ausgewählt, deren Patienten sich ebenso wie unsere langfristig in Remission befanden (Lagebereich der angegebenen Mediane/Mittelwerte: 58 – 144 Monate) [25-31].

##### 4.1.2.1 Fettverteilung

Beim Vergleich der Adipositasprävalenz zwischen Patienten in langfristiger Remission und floridem Cushing-Syndrom stellten wir einen Rückgang fest. Wenn auch hier (wie beim BMI) keine Signifikanz erreicht wurde, so deckt sich dies mit anderen langfristigen Follow-up-Studien, wo eine signifikante Reduktion gezeigt werden konnte [27, 31]. Der Anteil der Patienten mit Adipositas bei floridem Cushing-Syndrom schwankt studienabhängig zwischen 25 und 100 % [14, 22, 24, 27, 30-35]. Das beim floriden Cushing-Syndrom vor allem abdominell vermehrte Fettgewebe zeigte sich im Vergleich der anthropometrischen Daten beider Gruppen deutlich. Während der Hüftumfang zwischen beiden Gruppen keinen Unterschied aufwies, war der Taillenumfang und entsprechend auch die WHR als Marker der abdominell betonten

Fettgewebsverteilung bei floridem Cushing deutlich erhöht. Nach unserem Wissen wurde bisher in keiner anderen Studie mit langfristigem Follow-up die WHR bei Cushing-Patienten in Remission systematisch untersucht. Andere bestehende Untersuchungen beschränken sich auf Ergebnisse ein Jahr nach Heilung, wobei sich auch hier Verbesserungen bei Hüftumfang und WHR zeigen [14, 22].

#### 4.1.2.2 Hypertonus

Wir stellten fest, dass der Anteil der Hypertonie-Patienten in der Gruppe mit floridem Cushing-Syndrom fast doppelt so hoch war wie in der Remissionsgruppe. Dieser Rückgang zeigt sich auch in der Literatur. Danach leiden zwischen 25 und 93 % der Patienten mit florider Cushing-Erkrankung an Hypertonus [14, 15, 22-24, 26, 28-44], während nach Erreichen der Remission noch etwa 24-54 % der Patienten betroffen sind [25, 26, 28, 30, 31].

Diesen starken Rückgang in Remission zeigen in unserer Untersuchung sowohl die systolischen als auch die diastolischen Messungen, wobei sich der Anteil der Hypertonie-Patienten unter antihypertensiver Therapie nicht unterschied. So spiegeln die von uns festgestellten, hochsignifikant niedrigeren Werte bei Remissionspatienten bisherige Forschungsergebnisse wider [30, 32], die bei Patienten in langfristiger Remission erhoben wurden.

#### 4.1.2.3 Glucosemetabolismus

Bei Patienten mit floridem Cushing-Syndrom zeigten sich unsere Prävalenz-Ergebnisse von Diabetes mellitus (33,8 %) und abnormer Nüchternnglucose (18,6 %) im Einklang mit der Literatur (11 - 47 % für Diabetes mellitus [14, 15, 22, 24, 26, 28, 29, 31-35, 39] bzw. 6 - 14 % für abnorme Nüchternnglucose [34, 35, 39]). Im Vergleich zu den floriden Patienten zeigte sich deutlich eine Reduktion der Diabetes-Prävalenz, was sich in unserer Untersuchung im Gegensatz zu vorliegenden Studien auch als signifikant herausstellte [27, 31]. Dies trifft auch für den Unterschied bezüglich der Nüchternnglucosewerte beider Gruppen zu sowie für den signifikant erniedrigten HbA<sub>1c</sub> der Patienten in Remission, wobei sich auch die Anteile der Patienten unter antidiabetischer Therapie zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschieden.

#### 4.1.2.4 Lipidmetabolismus

Bei dem Vergleich von Patienten in Remission mit floridem Cushing-Syndrom ergab sich aus unseren Daten ein leichter Rückgang in Remission für die Dyslipidämie allgemein sowie speziell für die Hypercholesterinämie. Wenngleich diese Unterschiede nicht signifikant waren, so tragen sie doch zur Datenlage auf diesem bisher noch wenig intensiv untersuchten Bereich des Cushing-Syndroms bei. Laut Literaturangaben befindet sich die Prävalenz der Dyslipidämie zwischen 12

und 71 % [22, 24, 26, 29, 32-35, 39]. Dabei werden für die Hypercholesterinämie 25 – 79 % [14, 24, 27, 33], für die Hypertriglyzeridämie 20 – 59 % [14, 24, 27, 39], für erniedrigtes HDL 14 – 55 % [14, 24, 39], sowie etwa 47 % für erhöhtes LDL angegeben. Allerdings sind Vergleiche aufgrund der unterschiedlichen Cut-Offs und Definitionen schwierig.

#### 4.1.2.5 Vaskuläre Ereignisse

Bei dem Vergleich zwischen Patienten mit floridem Cushing-Syndrom und Patienten in Remission konnten wir keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Prävalenzen kardiovaskulärer, cerebrovaskulärer sowie thrombembolischer Ereignisse feststellen. Dies könnte daran liegen, dass das Risiko für diese Ereignisse laut einer Studie aus dem Jahr 2013 verglichen mit der Normalbevölkerung bereits bei Diagnosestellung erhöht ist und es auch bis zu 30 Jahre danach erhöht bleibt. Nach dieser Untersuchung ließe sich eine langfristige Reduzierung des Risikos für cerebrovaskuläre und thrombembolische Ereignisse ablesen, für kardiovaskuläre Erkrankungen steige es jedoch langfristig [15].

Unsere Ergebnisse ergänzen mit 7 %, 8 % bzw. 11 % für kardiovaskuläre, cerebrovaskuläre bzw. thrombembolische Ereignisse bei floridem Cushing-Syndrom die unseres Wissens nach noch recht eingeschränkten Datenlage, wenn es um die einzelnen Prävalenzen der vaskulären Erkrankungen geht. Diese Angaben belaufen sich auf 4 – 16 % für kardiovaskuläre Ereignisse [22, 24, 26, 28, 29, 32], 1 – 9 % für cerebrovaskuläre Ereignisse [24, 26, 29, 32, 39], sowie etwa 10 % für thrombembolische Ereignisse [39]. Noch spärlicher fallen die Angaben für einen möglichen Vergleich bei Patienten in langfristiger Remission aus. So ergaben sich bei den Patienten in Remission für kardiovaskuläre, cerebrovaskuläre und thrombembolische Ereignisse Prävalenzen von 4 %, 6 % und 13 %. Hier wurde in der Vergangenheit von einer Prävalenz von 9 – 11 % für kardiovaskuläre Ereignisse [26, 29] sowie 8 % bei cerebrovaskulären Ereignissen berichtet.

#### 4.1.3 Vergleich florides Cushing-Syndrom vs. subklinisches Cushing-Syndrom

In diesem Teil der Querschnittstudie wurden Patienten mit floridem Cushing-Syndrom und Patienten mit subklinischen Cushing-Syndrom bezüglich kardiovaskulärer Komorbiditäten und entsprechender Ereignisse verglichen. Unseres Wissens nach gab es bisher nur einen weiteren direkten Vergleich dieser Parameter zwischen Patienten mit floridem und subklinischem Cushing-Syndrom [45].

##### 4.1.3.1 Fettverteilung

Die von uns festgestellte Prävalenz für Adipositas bei Patienten mit mildem subklinischem Hypercortisolismus von 37,5 % befindet sich im Bereich der zum Vergleich herangezogenen

Studien mit 32,1 – 55 % [17, 45-47]. Wie auch bei Erbil et al. ergab sich bezüglich des BMI kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit floridem und subklinischem Cushing-Syndrom [45].

#### 4.1.3.2 Hypertonus

Der Anteil unserer subklinischen Cushing-Patienten mit Hypertonie lag mit 93,8 % näher an den Zahlen der beiden Studien von Di Dalmazi et al., die von 90 % bzw. 94 % berichteten [18, 48], während andere Studien bei gleichen Grenzwerten zu einem deutlich niedrigeren Ergebnis kamen mit 45 – 66,7 % [17, 47, 49]. Erbil et al. stellten wie wir im direkten Vergleich der Messwerte von systolischem und diastolischem Blutdruck zwischen floridem und subklinischen Cushing keinen signifikanten Unterschied fest [45]. Die antihypertensive Therapie stellte dabei keine Einschränkung dar, da sich unsere beiden Gruppen diesbezüglich nicht unterschieden.

#### 4.1.3.3 Glucosemetabolismus

Mit einer Prävalenz von 25 % des Diabetes mellitus bei Patienten mit subklinischem Cushing-Syndrom lagen unsere Daten eher am unteren Ergebnisrand der zum Vergleich herangezogenen Studien von 21,5 % - 42 % [17, 18, 45-49]. Die Prävalenz der abnormen Nüchternnglucose wurde unseres Wissens nach bisher kaum bei Patienten mit subklinischem Cushing-Syndrom untersucht. Bezüglich der gemessenen Nüchternnglucosewerte bestätigten wir die Ergebnisse von Erbil et al., die keinen signifikanten Unterschied zwischen subklinischem und floridem Cushing fanden [45]. Dabei stellte die antidiabetische Therapie keine Einschränkung dar, da sich die Gruppen diesbezüglich nicht signifikant unterschieden.

#### 4.1.3.4 Lipidmetabolismus

Bezüglich der Prävalenz der Dyslipidämie liegen unsere Ergebnisse mit 56,3 % in der Mitte des in vergleichbaren Studien angegebenen Bereichs von etwa 41 – 71 %. Hier seien die für Dyslipidämie-Definitionen häufig nicht einheitlich verwendeten Cut-Off-Werte angemerkt. Unabhängig davon wiesen Erbil et al. in ihrer Studie nach, dass für die gemessenen Lipidwerte (Chol, Tgl, HDL, LDL) kein signifikanter Unterschied zwischen floridem und subklinischem Cushing bestand [45], was unsere Daten bestätigten. Die Therapie der Dyslipidämie stellte dabei wohl keine Einschränkung dar, da sich die beiden Gruppen diesbezüglich nicht signifikant unterschieden.

#### 4.1.3.5 Vaskuläre Ereignisse

Für das Auftreten eines kardiovaskulären, cerebrovaskulären oder thrombembolischen Ereignisses bei Patienten mit subklinischem Cushing-Syndrom ähneln unsere Daten (18,8 %)



denen von Morelli et al., welche von einer Prävalenz von 20,5 % berichten [17]. Bezüglich rein kardiovaskulärer Ereignisse liegen unsere Ergebnisse mit etwa 6 % unter vergleichbaren Studien subklinischer Cushing-Patienten mit 20 – 26,3 % [18, 47, 48]. Ebenso für rein cerebrovaskuläre Ereignisse, die bei unseren Patienten nicht stattgefunden hatten, während Di Dalmazi et al. in ihren beiden Studien von 5,2 bzw. 10 % berichteten [18, 48].

Nach aktuellem Stand der Literatur gibt es nur einen Vergleich der kardiovaskulären Komorbiditäten zwischen floridem und subklinischem Cushing-Syndrom [45]. Dies mag zum Teil auch an den bisher uneinheitlichen Definitionen für das subklinische Cushing-Syndrom liegen, wobei auch laborchemisch nicht immer einheitliche Cut-Off-Werte zur Diagnostik genutzt wurden. Bei dem Vergleich der gesamten Gruppe florider Patienten mit den subklinischen Patienten (Cushing-Syndrom hier ausschließlich adrenalen Ursprungs) zeigten sich bezüglich der erfassten Cortisolwerte deutliche Unterschiede: bis auf das freie Cortisol im 24-Stunden-Urin waren die Werte für die Speichelmessung um 23 Uhr, den 1 mg-Dexamethason-Test sowie das Serumcortisol bei subklinischem Cushing-Syndrom signifikant niedriger. Dies entsprach den Erwartungen für eine „mildere“ (subklinische) Form des Hypercortisolismus.

Wir stellten für die Prävalenzen der Komorbiditäten keinerlei signifikante Unterschiede fest. Weder bezüglich Adipositas, Hypertonus und Diabetes (welche inzwischen als mit dem subklinischen Cushing-Syndroms assoziiert gelten [5]), noch hinsichtlich abnormer Nüchtern-glucose, Dyslipidämie oder des Auftretens eines kardiovaskulären, cerebrovaskulären oder thromboembolischen Ereignisses. Ebenso stellten wir für die dazugehörigen biometrischen und laborchemischen Parameter keinerlei signifikanten Unterschied fest. Neben dem anzumerkenden größeren Anteil der Raucher in der subklinischen Gruppen waren diese Patienten etwas älter als die floriden Patienten, jedoch scheint diesbezüglich eher der dauerhafte Hypercortisolismus als das Alter zum kardiovaskulären Risiko beizutragen: so zeigten Morelli et al. im Jahr 2014, dass die Anwesenheit von subklinischem Hypercortisolismus (verglichen mit nicht-sezernierenden adrenalen Inzidentalomen) signifikant mit der Verschlechterung mindestens zweier metabolischer Komplikationen assoziiert ist, unabhängig von Alter oder Dauer des Follow-up [17]. Dabei stellten sie auch eine höhere Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen in der Gruppe der subklinischen Cushing-Patienten fest und wiesen eine signifikante Assoziation zwischen deren Präsenz und dem Neuauftreten kardiovaskulärer Ereignisse nach. Einen ähnlichen Vergleich mit nicht-sezernierenden adrenalen Inzidentalomen zogen Di Dalmazi et al. im selben Jahr, wobei sie einen intermediären Phänotyp (Ergebnisse im Dexamethason-Test von 1,8 - 5,0 µg/dl) und einen subklinischen Typ (> 5,0 µg/dl) unterschieden. Für beide Typen wurde in dieser Studie sowohl eine höhere Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse nachgewiesen als auch eine erhöhte kardiovaskulär bedingte

Mortalität und Gesamtmortalität. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass sowohl die chronische Cortisolexposition als auch der Anstieg derselben über die Zeit eine essentielle Rolle für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankung spielen [18]. Auch unsere Ergebnisse wiesen auf ein ähnlich hohes kardiovaskuläres Risiko für Patienten mit subklinischem Cushing-Syndrom hin. Dies steht im Einklang mit Erbil et al., die unseres Wissens nach aktuell als einzige ebenfalls einen direkten Vergleich entsprechender Parameter zwischen floridem und subklinischem Cushing anstrebten [45]. Dementsprechend bedarf es nun ausführlicher Untersuchungen dieses Vergleichs, wobei sowohl eine größere Kohorte subklinischer Patienten als auch ein langfristiges Follow-up beider Gruppen bezüglich kardiovaskulärem Outcome wünschenswert wäre.

## 4.2 Längsschnittstudie

In der Längsschnittstudie wurde die Gruppe mit floridem Cushing-Syndrom aus der Querschnittstudie prospektiv betrachtet und nach erfolgter Therapie zur standardisierten Nachuntersuchung einbestellt. Somit wurden die Untersuchungsdaten von Registereintritt und Follow-up von mindestens sechsmonatiger Remission verglichen. Da unser Follow-up für die Querschnittstudie im Median 14 Monate betrug, wählten wir zum Vergleich Longitudinalstudien mit ähnlichem Follow-up-Zeitraum. Dieser betrug in 3 Studien 12 Monate [14, 22, 27], einmal 6 Wochen [32] sowie einmal im Mittel 20 Monate [35].

### 4.2.1 Fettverteilung

Die von uns festgestellte Reduktion der Adipositas-Prävalenz in kurzfristiger Remission war auch in vorhergehenden Studien festgestellt worden [14, 22, 27], signifikant wie in unseren Daten (20,5 %) war dieses Ergebnis jedoch nur in einer Studie [27]. Ebenso im Einklang mit vergleichbarer Literatur steht die signifikante Reduktion des BMI [27, 32, 35]. Die von uns festgestellte signifikante Verminderung von WHR und Taillenumfang in kurzfristiger Remission ist bisher noch wenig erforscht und wurde bisher nur von wenigen anderen Forschungsgruppen gezeigt [14, 35].

### 4.2.2 Hypertonus

Die von uns festgestellte signifikante Verminderung der Hypertonie-Prävalenz bei den Patienten in kurzfristiger Remission konnte bisherige Ergebnisse diesbezüglich bestätigen [22, 27]. Bezüglich der Hypertonie befindet sich die von uns gefundene Prävalenz-Angabe von 43,6 % für Patienten in kurzfristiger Remission des Cushing-Syndroms etwas oberhalb des in der Literatur vorgefundenen Bereichs von 21 % bis 41 % [14, 22, 27, 35]. Unsere Ergebnisse zeigten eine signifikante Reduktion von systolischem und diastolischem Blutdruck in kurzfristiger Remission.

Wenngleich der Anteil der Patienten unter medikamentöser Therapie in Remission etwas höher lag als zuvor (82 % vs. 76 %), stehen unsere Ergebnisse im Einklang mit anderen Studien, die dies bereits nach 6 Wochen [32] oder auch ein Jahr nach Erreichen der Remission [14] signifikant nachgewiesen hatten.

#### 4.2.3 *Glucosemetabolismus*

Die Prävalenz von Diabetes mellitus (bei uns: 23,1 %) schwankt in kurzzeitiger Remission zwischen 7 % und 31 % [14, 22, 27, 35]. Der gezeigte Rückgang war allerdings in kurzfristiger Remission wie auch in vergleichbaren Studien nicht signifikant [22, 27, 35]. Dies traf auch auf die Prävalenz der abnormen Nüchternglucose zu [35], während sich die Nüchternglucosewerte selbst signifikant vermindert zeigten. Eine andere Studie fasste die gesamten Veränderungen des Glucosemetabolismus (abnorme Nüchternglucose, gestörte Glucosetoleranz und manifester Diabetes mellitus) zusammen und berichtete hierfür über eine signifikante Verminderung der Prävalenz nach einem Jahr [27]. Soweit wir wissen, gab es bisher keine Studie, die wie wir bei Patienten in kurzfristiger Remission den HbA<sub>1c</sub> untersuchte und eine signifikante Verminderung demonstrieren konnte. Es scheint, dass sich der Glucosemetabolismus bei Patienten in kurzfristiger Remission nur allmählich erholt. So konnte offenbar bei kurzem Follow-up (bis wenige Jahre) noch keine deutliche Reduktion der Prävalenz gezeigt werden, wie dies bei Patienten in langfristiger Remission der Fall ist, während sich bei den einzelnen Messwerten bereits eine Besserung abzeichnete.

#### 4.2.4 *Lipidmetabolismus*

Der Rückgang der Dyslipidämie-Prävalenz war in unseren Ergebnissen wie auch bei Giordano et al. nicht signifikant [22]. Während eine andere Studie bei Patienten, die sich seit kurzer Zeit (1 Jahr) in Remission befanden, für die Hypercholesterinämie eine signifikante Reduktion (auf 55 %) fand [27], erreichten unsere Ergebnisse (20,5 %) hier nicht das Signifikanzniveau (vgl. Faggiano et al: 40 % [14]). Dies galt auch für die Hypertriglyzeridämie, hier schwankten die in Remission erreichten Prävalenzen weit zwischen 12 % [14] und 55 % [27] (unsere Studie: 5 %). Bezüglich der gemessenen Lipidwerte deckten sich unsere Daten mit einer der Vergleichsstudien: auch wir fanden das Gesamtcholesterin signifikant reduziert, Triglyzeride sowie LDL waren nicht signifikant vermindert [35], während HDL bei uns interessanterweise in Remission auch signifikant vermindert (und damit prognostisch schlechter) war als bei florider Erkrankung. Diese Erhöhung des HDL bei floridem Cushing-Syndrom hatten wir auch schon beim Vergleich mit der Gruppe Ausschluss Cushing festgestellt. Dies könnte mit der allgemein

erhöhten hepatischen Lipoproteinsekretion im Rahmen des Hypercortisolismus zusammenhängen (s. Teilkapitel 1.1.1 Pathomechanismus).

Zu beachten ist bei den Vergleichen der Prävalenzen, dass sich die Cut-Off-Werte für die Definitionen der einzelnen Studien unterscheiden. So definierten Espinosa et al. Hypercholesterinämie ab 200 mg/dl [27], Faggiano et al. ab 6,2 mmol/l (entspricht 238 mg/dl) [14] und Hypertriglyzeridämie ab 150 mg/dl bzw. 2,8 mmol/l (etwa 245 mg/dl) [50]. Daher könnten die höheren Prävalenzen bei Espinosa et al. durch die deutlich niedrigeren Cut-Off-Werte bedingt sein. Hier besteht für künftige Studien Anpassungsbedarf der Definitionsbereiche, um langfristig vergleichbare Ergebnisse zu erzielen, wie es z. B. bei der Hypertonie bereits der Fall ist.

#### 4.2.5 *Vaskuläre Ereignisse*

Wir stellten keinen signifikanten Unterschied bezüglich der kardiovaskulären, cerebrovaskulären und thrombembolischen Ereignisse bei Patienten in kurzfristiger Remission fest (ein Patient erlitt während des Follow-up-Zeitraums eine Beinvenenthrombose). Vergleichsstudien gibt es hierzu bislang nicht.

### **4.3 Vaskuläre Ereignisse nach Remission**

Die kardiovaskuläre Erkrankung gilt als Haupttodesursache bei Morbus Cushing, unabhängig vom Status der Erkrankung (floride oder in Remission). Auch beim adrenalen Cushing-Syndrom wurden als häufigste Todesursachen kardiovaskuläre, cerebrovaskuläre und thrombembolische Erkrankungen festgestellt [3]. Diese erhöhte kardiovaskuläre Mortalität wurde besonders bei Patienten beobachtet, die nach operativem Heilungsversuch nicht initial eine Remission erreichten [51]. Bei Patienten in Remission wurde eine erhöhte Intima-Media-Dicke als Zeichen arteriosklerotischer Gefäßveränderungen noch bis zu 5 Jahre später nachgewiesen [31] und weitere Studien belegten, dass auch während langfristiger Remission das Risiko für Cushing-Patienten bezüglich kardiovaskulärer, cerebrovaskulärer und thrombembolischer Ereignisse erhöht bleibt [15, 30, 35].

Daher entschlossen wir uns, bei den in Remission befindlichen Patienten das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse zu untersuchen und sie dafür nach Krankheitsverlauf zu unterscheiden. Gemäß Clayton et al. 2010 verglichen wir Patienten, die nach operativer Therapie initial eine Remission erreichten („Heilung bei Erstversuch“) mit Patienten, die dafür mehr als einen Heilungsversuch benötigten und entsprechend einen längeren Krankheitsverlauf (und eine längere Cortisolexposition) hatten [51]. Höheres Alter bei Erstdiagnose und längere

Dauer des Hypercortisolismus tragen zur erhöhten Mortalität bei [29]. Für das Alter bei Erstdiagnose wurde auch ein Zusammenhang zur kardiovaskulären Erkrankung beim Cushing-Syndrom nachgewiesen [29]. Daher betrachteten wir diese Parameter auch bei unseren Remissionspatienten. Wie erwartet war die Dauer des Hypercortisolismus (sowohl ab Symptombeginn als auch ab Diagnosestellung betrachtet) signifikant höher in der Gruppe, die nicht initial eine Remission erreichte. Das Alter bei Erstdiagnose unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen und dürfte somit nicht verzerrend wirken, ebenso die Geschlechterverteilung. Unsere Daten ergaben nun, dass der Anteil der Patienten mit vaskulärem Ereignis in Remission in der Gruppe mit komplizierterem Verlauf doppelt so hoch war wie in der Gruppe mit einfachem Verlauf. Dies konnte nicht als statistisch signifikant nachgewiesen werden, was vermutlich an der geringen Zahl der Patienten mit Ereignis in Remission liegt. Dennoch steht dieses Ergebnis im Einklang mit einem zuvor beschriebenen erhöhten Risiko für länger cortisolexponierte Patienten [29].

Wir fanden keine klare zeitliche Verteilung der Ereignisse im Remissionsverlauf. Dies könnte daran liegen, dass es bezüglich des Auftretens dieser Ereignisse tatsächlich keinen Schwerpunkt gibt (in den ersten Jahren oder spät im Remissionsverlauf), könnte aber auch durch die geringe Anzahl an Ereignissen in der untersuchten Gruppe begründet sein.

Interessanterweise unterschied sich die Verteilung der Cushing-Subtypen deutlich in den beiden Gruppen: war der Anteil an ektopem Cushing-Syndrom etwa gleich, befand sich der Großteil der Patienten mit adrenalem Cushing-Syndrom in der Gruppe mit einfachem Verlauf, während in der Gruppe mit kompliziertem Verlauf der Anteil der Patienten mit hypophysärem Cushing-Syndrom deutlich überwog. Dies ist vielleicht unter dem Aspekt der (operativen) Therapieoptionen zu erklären: während beim adrenalen Cushing-Syndrom die Nebenniere als Cortisolproduzent direkt entfernt wird, besteht beim hypophysären Cushing-Syndrom durch die ggf. nur teilweise erfolgte Entfernung des Hypophysenadenoms eine höhere Persistenzgefahr. Tatsächlich zeigte sich bei einer Untersuchung unserer Forschungsgruppe aus dem Jahr 2014, dass von den Patienten, die sich einer bilateralen Adrenalektomie bei Cushing-Syndrom unterzogen hatten, langfristig besonders die Patienten mit Morbus Cushing profitierten [52].

#### **4.4 Mortalität**

Unsere Ergebnisse zur Gesamtmortalität bei Cushing-Syndrom von mindestens 10,4 % liegen im Einklang mit der Literatur (ohne Nebennierenkarzinom) von 3,6 – 21,6 % [15, 25, 26, 28, 29, 32, 36, 38, 43, 53-55]. Da über die Lost-to-Follow-up-Patienten bezüglich Überlebensstatus keine Aussage getroffen werden kann, ist unsere tatsächliche Rate an Verstorbenen wahrscheinlich

---

noch etwas höher anzusetzen. Die vaskulären Erkrankungen (kardiovaskuläre, cerebrovaskuläre und thrombembolische Erkrankungen) zusammengefasst sind wie erwartet die Haupttodesursache. Mit zusammen 25 % bewegt sich unser Ergebnis deutlich unter den Literaturangaben, worin von 44 % - 83,3 % die Rede ist [26, 29, 36, 38, 43, 55]. Allerdings berechneten wir die Rate auch anhand aller uns als verstorben bekannten Patienten. Bezögen wir uns nur auf die Fälle mit bekannten Todesursachen (wie z. B. Lambert et al. [29]), würden die vaskulären Erkrankungen bei den Todesursachen eine Rate von 38,9 % erreichen. Wie erwartet stellten die kardiovaskulären Erkrankungen den größten Anteil bei den vaskulären Todesursachen (14,3 %), gefolgt von cerebrovaskulären und thrombembolischen Ereignissen (jeweils 3,6 %). Dies steht im Einklang mit Ergebnissen aus der Literatur, wobei sich die Zahlen für die kardiovaskulären Erkrankungen zwischen 19 % - 61,5 % bewegen [25, 26, 32, 36, 43, 55]. Es folgen die cerebrovaskulären Erkrankungen mit 8,3 % - 33,3 % [26, 36, 43, 55] und die Thrombembolien, für die es als Todesursache allerdings deutlich weniger Daten gibt, so sprechen Bolland et al. dabei von 11 % [26].

Bei der Betrachtung der Mortalität spielt auch der Therapiestatus eine wichtige Rolle. Bei unseren prospektiv verfolgten und verstorbenen Patienten hatten 4 von 5 noch keine Remission erreicht, die fünfte Patientin benötigte mehrere Therapieversuche bis zum Erreichen einer Remission. Dies spiegelt die Forschungsergebnisse wider, nach denen die Mortalitätsrate bei persistierender/rezidivierender Erkrankung erhöht ist, während die der Patienten in Remission fast der Normalbevölkerung entspricht [56]. Eine große Meta-Analyse aus dem Jahr 2016 wies nach, dass sich die Mortalität bei Morbus Cushing langfristig sogar auf das Niveau der Normalbevölkerung reduziert, sofern die Patienten initial durch eine Hypophysenresektion geheilt werden konnten [12].

---

## 5 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Das vaskuläre Risiko bei Patienten mit Cushing-Syndrom ist erhöht. Allerdings ist die Datenlage durch die Seltenheit der Erkrankung nicht durchgängig konsistent. An einer deutschen Kohorte wurden die kardio- und cerebrovaskulären Komorbiditäten bisher nicht erhoben.

Es war das Ziel dieser Arbeit, die kardiovaskulären, cerebrovaskulären und thrombembolischen Komorbiditäten und Ereignisse in einer großen deutschen Kohorte von Cushing-Patienten zu untersuchen.

Es wurden von den Patienten des Münchner Zentrums des Deutschen Cushing-Registers folgende Patienten ausgewertet: in einer Querschnittstudie 75 Patienten mit floridem Cushing-Syndrom, 94 Patienten mit Cushing-Syndrom in Remission, 16 Patienten mit subklinischem Cushing-Syndrom, 127 Patienten mit Ausschluss Cushing-Syndrom sowie in einer Längsschnittstudie 39 Patienten mit floridem Cushing-Syndrom bei Registereintritt und ein Jahr nach Remission.

Beim Vergleich der Patienten mit floridem Cushing-Syndrom mit den Patienten der Gruppe Ausschluss Cushing ließ sich feststellen, dass die Patienten mit Ausschluss Cushing-Syndrom deutlich schwerer von Adipositas betroffen waren, allerdings im Gegensatz zu Patienten mit floridem Cushing-Syndrom ohne stammzentrierte Fettverteilung. Währenddessen überwogen die Komorbiditäten Hypertonie, Diabetes mellitus und Dyslipidämie beim floriden Cushing-Syndrom deutlich.

Bei der Gegenüberstellung der floriden Patienten mit einer Gruppe von Cushing-Patienten in langfristiger Remission fand sich eine Rückbildung der Cushing-typischen abdominellen Fettgewebsverteilung in Remission ohne eine signifikante Abnahme des Gesamtkörpergewichts. Dabei waren Hypertonus und Diabetes mellitus bei den Remissionspatienten deutlich geringer ausgeprägt.

Diese Rückbildung der Hypertonie bestätigte sich auch in der Längsschnittstudie, bei der die Patienten sich erst kurzfristig (etwa ein Jahr) in Remission befanden. Hier zeigte sich auch deutlich ein Rückgang der Adipositas sowie der stammbetonten Fettverteilung (gemessen an der WHR), während der Diabetes mellitus im kurzfristigen Follow-up noch keine Besserung erkennen ließ.

Die Patienten mit subklinischem Cushing-Syndrom zeigten die gleiche Häufigkeit bezüglich der vaskulären Ereignisse wie die Patienten mit floridem Cushing-Syndrom bei gleicher Prävalenz der Komorbiditäten (Adipositas, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Dyslipidämie).

---

Bezüglich der auftretenden vaskulären Ereignisse in Remission zeigten sich doppelt so viele Ereignisse in der Gruppe der Patienten, die mehr als einen Therapieversuch zum Erreichen der Remission brauchten als bei den Patienten, die im Erstversuch therapiert werden konnten. In dieser Gruppe des „komplizierten Verlaufs“ war die Hypercortisolismusexposition signifikant länger. Zudem hatte ein Großteil der Patienten in dieser Gruppe ein hypophysäres Cushing-Syndrom und interessanterweise hatten auch alle Patienten mit vaskulärem Ereignis aus dieser Gruppe einen Morbus Cushing.

Bei der Untersuchung der Mortalität im Cushing-Register zeigte sich deutlich die Gruppe der kardiovaskulären, cerebrovaskulären und thrombembolischen Ereignisse als Haupttodesursache.

Diese Ergebnisse machen deutlich, wie ernst die vaskulären Erkrankungen bei Patienten mit Cushing-Syndrom zu nehmen sind. Nachdem bei einem komplizierten Krankheitsverlauf mit längerer Hypercortisolismusexposition entsprechend auch die Komorbiditäten als kardiovaskuläre Risikofaktoren länger bestehen, ist es umso wichtiger, Patienten mit Cushing-Syndrom frühzeitig zu diagnostizieren, die Komorbiditäten zeitnah zu behandeln und möglichst initial eine Remission zu erreichen. Ein besonderes Augenmerk sollte dabei auf die Patienten mit Morbus Cushing gerichtet sein, da diese Gruppe deutlich häufiger einen komplizierten Verlauf zu erleiden scheint. Deshalb sollten diese Patienten idealerweise in spezialisierten Zentren und von erfahrenen Operateuren betreut werden. Nachdem auch die Patienten mit subklinischem Cushing-Syndrom offenbar in gleicher Häufigkeit von vaskulären Komorbiditäten und Ereignissen betroffen sind, darf dies nicht als milde Form der Erkrankung unterschätzt werden, sondern sollte genauso konsequent in Therapie und Nachsorge verfolgt werden. Hier sind nun auch prospektive Beobachtungsstudien nötig, um den Krankheitsverlauf der subklinischen Patienten zu untersuchen und das langfristige vaskuläre Risiko auch im Vergleich zum floriden Cushing-Syndrom zu bestimmen.



## 6 Literaturverzeichnis

1. Williams, G.H., Dluhy, Robert G., *Disorders of the adrenal cortex*, in *Harrison's principles of internal medicine* A.S. Fauci, Harrison, Tinsley Randolph, Editor. 2008, McGraw-Hill: New York. p. 2247-2259.
2. Cushing, H., *The Basophil Adenomas of the Pituitary Body and Their Clinical Manifestations (Pituitary Basophilism)*<sup>1</sup>. Bulletin of the Johns Hopkins Hospital, 1932 50: p. 137-195.
3. Pivonello, R., et al., *Complications of Cushing's syndrome: state of the art*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016. 4(7): p. 611-29.
4. Lacroix, A., et al., *Cushing's syndrome*. Lancet, 2015. 386(9996): p. 913-927.
5. Nieman, L.K., *Update on subclinical Cushing's syndrome*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2015. 22(3): p. 180-4.
6. Isidori, A.M., et al., *The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications*. J Hypertens, 2015. 33(1): p. 44-60.
7. van der Pas, R., et al., *Hypercoagulability in Cushing's syndrome: prevalence, pathogenesis and treatment*. Clin Endocrinol (Oxf), 2013. 78(4): p. 481-8.
8. Magiakou, M.A., et al., *Cushing's Syndrome in Children and Adolescents -- Presentation, Diagnosis, and Therapy*. New England Journal of Medicine, 1994. 331(10): p. 629-636.
9. Nieman, L.K., et al., *The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. 93(5): p. 1526-40.
10. Arnaldi, G., et al., *Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88(12): p. 5593-602.
11. Nieman, L.K., et al., *Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. 100(8): p. 2807-31.
12. Clayton, R.N., et al., *Mortality in patients with Cushing's disease more than 10 years after remission: a multicentre, multinational, retrospective cohort study*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016. 4(7): p. 569-76.
13. Pivonello, R., et al., *The metabolic syndrome and cardiovascular risk in Cushing's syndrome*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2005. 34(2): p. 327-39, viii.
14. Faggiano, A., et al., *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. 88(6): p. 2527-33.
15. Dekkers, O.M., et al., *Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. 98(6): p. 2277-84.
16. Van Zaane, B., et al., *Hypercoagulable state in Cushing's syndrome: a systematic review*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. 94(8): p. 2743-50.
17. Morelli, V., et al., *Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99(3): p. 827-34.
18. Di Dalmazi, G., et al., *Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014. 2(5): p. 396-405.
19. Friedewald, W.T., R.I. Levy, and D.S. Fredrickson, *Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge*. Clin Chem, 1972. 18(6): p. 499-502.
20. Bidlingmaier, M. *Einsender-Handbuch*. [Manual] 2016 01.06.2016 05.02.2017]; Available from: [http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Medizinische-Klinik-und-Poliklinik-IV/download/de/behandlungsschwerpunkte-forschung/endolab/Routinelabor/Normwerte/Einsender-Handbuch\\_V81.pdf](http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Medizinische-Klinik-und-Poliklinik-IV/download/de/behandlungsschwerpunkte-forschung/endolab/Routinelabor/Normwerte/Einsender-Handbuch_V81.pdf).

21. Gomez, R.M., et al., *Effect of hypercortisolism control on high blood pressure in Cushing's syndrome*. Medicina (B Aires), 2007. 67(5): p. 439-44.
22. Giordano, R., et al., *Metabolic and cardiovascular outcomes in patients with Cushing's syndrome of different aetiologies during active disease and 1 year after remission*. Clin Endocrinol (Oxf), 2011. 75(3): p. 354-60.
23. Pecori Giraldi, F., M. Moro, and F. Cavagnini, *Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88(4): p. 1554-8.
24. Mancini, T., et al., *High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines*. Clin Endocrinol (Oxf), 2004. 61(6): p. 768-77.
25. Pikkarainen, L., T. Sane, and A. Reunanen, *The survival and well-being of patients treated for Cushing's syndrome*. J Intern Med, 1999. 245(5): p. 463-8.
26. Bolland, M.J., et al., *Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand*. Clin Endocrinol (Oxf), 2011. 75(4): p. 436-42.
27. Espinosa-de-Los-Monteros, A.L., et al., *Persistence of Cushing's disease symptoms and comorbidities after surgical cure: a long-term, integral evaluation*. Endocr Pract, 2013. 19(2): p. 252-8.
28. Ntali, G., et al., *Mortality in Cushing's syndrome: systematic analysis of a large series with prolonged follow-up*. Eur J Endocrinol, 2013. 169(5): p. 715-23.
29. Lambert, J.K., et al., *Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. 98(3): p. 1022-30.
30. Barahona, M.J., et al., *Persistent body fat mass and inflammatory marker increases after long-term cure of Cushing's syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. 94(9): p. 3365-71.
31. Colao, A., et al., *Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. 84(8): p. 2664-72.
32. Hassan-Smith, Z.K., et al., *Outcome of Cushing's disease following transsphenoidal surgery in a single center over 20 years*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. 97(4): p. 1194-201.
33. Albiger, N., et al., *Patients with Cushing's syndrome have increased intimal media thickness at different vascular levels: comparison with a population matched for similar cardiovascular risk factors*. Horm Metab Res, 2006. 38(6): p. 405-10.
34. Geer, E.B., et al., *MRI assessment of lean and adipose tissue distribution in female patients with Cushing's disease*. Clin Endocrinol (Oxf), 2010. 73(4): p. 469-75.
35. Geer, E.B., et al., *Body composition and cardiovascular risk markers after remission of Cushing's disease: a prospective study using whole-body MRI*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. 97(5): p. 1702-11.
36. Clayton, R.N., et al., *Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96(3): p. 632-42.
37. Pereira, A.M., et al., *Cardiac dysfunction is reversed upon successful treatment of Cushing's syndrome*. Eur J Endocrinol, 2010. 162(2): p. 331-40.
38. Etxabe, J. and J.A. Vazquez, *Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach*. Clin Endocrinol (Oxf), 1994. 40(4): p. 479-84.
39. Giordano, C., et al., *Is diabetes in Cushing's syndrome only a consequence of hypercortisolism?* Eur J Endocrinol, 2014. 170(2): p. 311-9.
40. Muiesan, M.L., et al., *Left ventricular structural and functional characteristics in Cushing's syndrome*. J Am Coll Cardiol, 2003. 41(12): p. 2275-9.
41. Valassi, E., et al., *The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics*. Eur J Endocrinol, 2011. 165(3): p. 383-92.

- 
42. Torpy, D.J., et al., *Association of hypertension and hypokalemia with Cushing's syndrome caused by ectopic ACTH secretion: a series of 58 cases*. Ann N Y Acad Sci, 2002. 970: p. 134-44.
  43. Dekkers, O.M., et al., *Mortality in patients treated for Cushing's disease is increased, compared with patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(3): p. 976-81.
  44. Davi, M.V., et al., *Prognostic factors in ectopic Cushing's syndrome due to neuroendocrine tumors: a multicenter study*. Eur J Endocrinol, 2017. 176(4): p. 451-459.
  45. Erbil, Y., et al., *Evaluation of the cardiovascular risk in patients with subclinical Cushing syndrome before and after surgery*. World J Surg, 2006. 30(9): p. 1665-71.
  46. Masserini, B., et al., *Lipid abnormalities in patients with adrenal incidentalomas: role of subclinical hypercortisolism and impaired glucose metabolism*. J Endocrinol Invest, 2015. 38(6): p. 623-8.
  47. Tauchmanova, L., et al., *Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. 87(11): p. 4872-8.
  48. Di Dalmazi, G., et al., *Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study*. Eur J Endocrinol, 2012. 166(4): p. 669-77.
  49. Tsuiki, M., et al., *Cardiovascular risks and their long-term clinical outcome in patients with subclinical Cushing's syndrome*. Endocr J, 2008. 55(4): p. 737-45.
  50. Institut für Medizinische Diagnostik Berlin-Potsdam MVZ GbR. *Einheitenrechner*. 2017; Available from: <http://www.imd-berlin.de/nc/leistungsverzeichnis/einheitenrechner.html>.
  51. Clayton, R.N., *Mortality in Cushing's disease*. Neuroendocrinology, 2010. 92 Suppl 1: p. 71-6.
  52. Osswald, A., et al., *Favorable long-term outcomes of bilateral adrenalectomy in Cushing's disease*. Eur J Endocrinol, 2014. 171(2): p. 209-15.
  53. Hammer, G.D., et al., *Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89(12): p. 6348-57.
  54. Lindholm, J., et al., *Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. 86(1): p. 117-23.
  55. Swearingen, B., et al., *Long-term mortality after transsphenoidal surgery for Cushing disease*. Ann Intern Med, 1999. 130(10): p. 821-4.
  56. Graversen, D., et al., *Mortality in Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Intern Med, 2012. 23(3): p. 278-82.

---

## 7 Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme

ACTH = Adrenocorticotropes Hormon = Adrenocorticotropin

BMI = Body-Mass-Index

Chol = Gesamtcholesterin

CRF = Cushing-Register-Fragebogen

CRH = Corticotropin-releasing Hormon = Corticoliberin

CS = Cushing-Syndrom

CT = Computertomografie/Computertomogramm

CUSTODES = Cushing-Syndrom Register: Therapie und Outcome in Deutschland

FU = Follow-up

Gluc = Nüchtern-glucose

HC = Hypercortisolismus

HDL = High-Density-Lipoprotein

HVL = Hypophysenvorderlappen

IQR = Interquartile range

LDL = Low-Density-Lipoprotein

LFU = Lost-to-Follow-up

LMU = Ludwig-Maximilians-Universität (München)

M. Cushing = Morbus Cushing = Hypophysäres Cushing-Syndrom

MRT = Magnetresonanztomografie/Magnetresonanztomogramm

OGTT = Oraler Glucosetoleranztest (Glucosebelastungstest)

POMC = Pro-Opio-Melanocortin

SIRS = Systemic inflammatory response syndrome

SOP = Standard Operating Procedure = Handlungsanweisungen zum standardisierten Vorgehen

Tgl = Triglyzeride

## 8 Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Martin Reincke, für die Vergabe dieses interessanten Dissertationsthemas und die engagierte Betreuung. Er stand für Fragen stets zur Verfügung und vermittelte mir eine wissenschaftliche Sichtweise.

Besonders danken möchte ich meiner Betreuerin, Frau Dr. med. Andrea Oßwald-Kopp, für die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten sowie für die äußerst hilfsbereite Unterstützung meiner Arbeit und die Zusammenarbeit im Cushing-Register.

Ich bedanke mich sehr bei den Studienärztinnen und -ärzten und Study Nurses des Cushing-Registers, die mir während meiner Arbeit stets mit Rat und Informationen weiterhalfen. Dabei danke ich Frau Christina Berr-Kirmair sehr für ihre wertvollen Tipps bezüglich der Datenverarbeitung. Herrn Finn Strasding und Frau Stephanie Zopp danke ich sehr für ihre hilfsbereiten Auskünfte über das Register, die sie mir jederzeit gewährten.

Außerdem möchte ich einen großen Dank an die Patienten des Cushing-Registers aussprechen, die sich bereit erklärt hatten, ihre Daten wissenschaftlichen Zwecken zur Verfügung zu stellen und die damit der Forschung zu neuen Erkenntnissen verhelfen.

Zuletzt danke ich meinen Eltern, die mich zu jeder Zeit unterstützt und gefördert haben und mir den Fortgang dieser Arbeit ermöglicht haben.

## **9 Eidesstattliche Versicherung**

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient, alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 11.07.2018

Eva Plomer

## Anhang

CRF Version 3.0 des Cushing-Register CUSTODES, Klinikum der Universität München

<b>Klinikum der Universität München</b> Medizinische Klinik – Innenstadt Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke  <b>Cushing Register Custodes</b> Zentrumsnummer <input style="width: 40px;" type="text"/> Patientennummer <input style="width: 60px;" type="text"/> <b>CRF Version 3.0</b>	 Ludwig Maximilians-Universität München
--	--

### Anleitung zum Ausfüllen der Dokumentationsbögen

Die Dokumentationsbögen sollten gut lesbar mit schwarzem oder blauem Kugelschreiber ausgefüllt werden!

Jedes Feld/jede Frage im CRF ist zu beantworten!

Jede Seite des CRFs trägt zur eindeutigen Identifizierung einige Merkmale des Patienten (Patientennummer) - Bitte füllen Sie diese Identifikationsmerkmale auf jeder Seite aus.

Bitte fügen Sie auf jeder CRF-Seite an der dafür vorgesehenen Stelle das Datum, an dem Sie die Eintragungen durchgeführt haben ein und versehen sie mit Ihrer Unterschrift.

**Datums-Feld:** Bei den Datumsangaben sind sowohl (Tag), Monat als auch das Jahr in zweistelliger Form einzugeben.

**Zahlen-Feld:** In Zahlen-Felder sollen Zahlen in der jeweils angegebenen Einheit und der vorgesehenen Zahl an Nachkommastellen eingegeben werden.

**Freitext-Feld:** Bitte gut lesbar ausfüllen.

Am Ende des CRF wurde eine Seite für Kommentare eingefügt. Falls Sie eine Frage nicht beantworten konnten, oder Sie zu einem Eintrag noch zusätzliche Informationen haben, tragen Sie Ihren Kommentar auf die Seite ein und geben (wenn möglich) die CRF-Seite an auf die Sie sich beziehen.

Bei falsch angekreuzten Feldern oder fehlerhaften Eintragungen darf zur Korrektur kein Tipp-Ex oder ähnliches verwendet oder radiert werden. Bitte gehen Sie folgendermaßen vor: Streichen Sie die falsche Eintragung mit einem Querstrich durch, sodass sie lesbar bleibt. Schreiben Sie den korrigierten Wert daneben und fügen Sie das Datum und die Unterschrift des Prüfarztes hinzu.

Bsp: ~~03.05.42~~  
verschieben 13.11.98 (Unterschrift)

Fakultative Untersuchungen sind durch hellgraue Schrift erkennbar

Beantwortung der Fragen/Felder: Hier gilt, dass „nein“ nur dann ausgewählt werden darf, wenn in den Akten definitiv Angaben eines Ausschlusses zu finden sind bzw. Ausschlussdiagnostik stattgefunden hat. Beispiel: In einem Arztbrief steht nichts darüber, ob der Patient Diabetes hat oder nicht. In diesem Fall ist „unbekannt“ anzuklicken. „nein“ hingegen wird nur dann angeklickt, wenn sich finden lässt: „Patient hat keinen Diabetes“ oder: „Diabetes ausgeschlossen“ usw. „nein“ heißt somit expressis verbis ausgeschlossen. Deshalb wird bei den Auswahlfragen sehr oft „unbekannt“ anzugeben sein.

Datum

Unterschrift .....



**Klinikum der Universität München**

Medizinische Klinik – Innenstadt  
Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

\_\_\_\_\_ **LMU**  
Ludwig \_\_\_\_\_  
Maximilians \_\_\_\_\_  
Universität \_\_\_\_\_  
München \_\_\_\_\_

**Cushing Register Custodes - CRF Version 3.0**

Zentrumsnummer  Patientennummer

**Stammdaten**

Titel \_\_\_\_\_

Nachname \_\_\_\_\_

Vorname \_\_\_\_\_

Geschlecht ☐ weiblich ☐ männlich

Geburtsname \_\_\_\_\_

Geburtsort \_\_\_\_\_

Geburtsdag 

--	--	--	--	--	--

Staatsangehörigkeit \_\_\_\_\_

**Adresse**

Straße \_\_\_\_\_

Postleitzahl \_\_\_\_\_

Ort \_\_\_\_\_

Land \_\_\_\_\_

Telefonnummer \_\_\_\_\_

Email \_\_\_\_\_

**sonstige Angaben**

Familienstand \_\_\_\_\_

Schulabschluss \_\_\_\_\_

Beruf \_\_\_\_\_

Datum 

--	--	--	--	--	--

Unterschrift .....





**Klinikum der Universität München**

 Medizinische Klinik – Innenstadt  
 Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

 \_\_\_\_\_ **LMU**  
 Ludwig \_\_\_\_\_  
 Maximilians \_\_\_\_\_  
 Universität \_\_\_\_\_  
 München \_\_\_\_\_

**Cushing Register Custodes - CRF Version 3.0**

 Zentrumsnummer  Patientennummer 

<input type="checkbox"/> <b>Registereintritt</b>		Datum	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> <b>Follow-Up</b>	Nummer	<input type="text"/>	Datum <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> <b>Vorgeschichte</b>	Nummer	<input type="text"/>	Datum <input type="text"/>

**Erstdiagnose (nur bei Registereinschluss)**

<b>Diagnose</b>	<input type="checkbox"/> im Haus	<input type="checkbox"/> auswärts
<b>Datum Erstdiagnose</b>	<input type="text"/>	<b>Alter:</b> <input type="text"/>
<b>Datum Symptombeginn</b>	<input type="text"/>	<b>Alter:</b> <input type="text"/>

 Ausschluss Cushing Syndrom ☐
**Art der Erkrankung**

<input type="checkbox"/> hypophysäres Cushing-Syndrom (1)
<input type="checkbox"/> ektopes Cushing-Syndrom (2)
<input type="checkbox"/> adrenales Cushing-Syndrom (3)
<input type="checkbox"/> subklinisch

**Subklassifikation zu 1**

<input type="checkbox"/> Mikroadenom
<input type="checkbox"/> Makroadenom

**Subklassifikation zu 2**

<input type="checkbox"/> Neuroendokriner Tumor oberhalb des Zwerchfells
<input type="checkbox"/> Neuroendokriner Tumor unterhalb des Zwerchfells
<input type="checkbox"/> Andere Tumorentität oberhalb des Zwerchfells
<input type="checkbox"/> Andere Tumorentität unterhalb des Zwerchfells
<input type="checkbox"/> okkultes Cushing-Syndrom

**Subklassifikation 3**

<input type="checkbox"/> NN-Adenom
<input type="checkbox"/> NN-Karzinom
<input type="checkbox"/> makronoduläre Hyperplasie
<input type="checkbox"/> mikronoduläre Hyperplasie

**Genetik** \_\_\_\_\_

**Erstkontakt**


 Datum 

Unterschrift .....



## Klinikum der Universität München

Medizinische Klinik – Innenstadt  
 Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

\_\_\_\_\_  
 Ludwig  
 Maximilians  
 Universität  
 München

**LMU**

## Cushing Register Custodes - CRF Version 3.0

Zentrumsnummer  Patientennummer

Erstkontakt mit dem Zentrum

Aufklärender Arzt \_\_\_\_\_

Komorbidität

Bei follow-up: Haben sich die folgenden Daten zur Komorbidität gegenüber dem vorhergehenden

Besuch geändert? ☐ nein ☐ ja

Nüchtern ☐ nein ☐ ja ☐ k.A. \_\_\_\_\_

Rauchgewohnheiten ☐ Nicht-Raucher ☐ Gelegenheits-Raucher  
☐ Raucher ☐ Ex-Raucher

Arrhythmie ☐ nein ☐ ja ☐ k.A. Therapie ☐ nein ☐ ja \_\_\_\_\_ ☐ k.A.

Cerebrovask. Erkrankung ☐ nein ☐ ja ☐ k.A. Therapie ☐ nein ☐ ja \_\_\_\_\_ ☐ k.A.

Hypertonus ☐ nein ☐ ja ☐ k.A. Therapie ☐ nein ☐ ja \_\_\_\_\_ ☐ k.A.

KHK ☐ nein ☐ ja ☐ k.A. Therapie ☐ nein ☐ ja \_\_\_\_\_ ☐ k.A.

Myokardinfarkt ☐ nein ☐ ja ☐ k.A. Therapie ☐ nein ☐ ja \_\_\_\_\_ ☐ k.A.

Diabetes mellitus ☐ nein ☐ ja ☐ k.A. Therapie ☐ nein ☐ ja \_\_\_\_\_ ☐ k.A.

pathol. Glukoseintoleranz ☐ nein ☐ ja ☐ k.A. Therapie ☐ nein ☐ ja \_\_\_\_\_ ☐ k.A.

Dyslipidämie ☐ nein ☐ ja ☐ k.A. Therapie ☐ nein ☐ ja \_\_\_\_\_ ☐ k.A.

Koagulopathie ☐ nein ☐ ja ☐ k.A. Therapie ☐ nein ☐ ja \_\_\_\_\_ ☐ k.A.

tiefe Beinvenenthrombose ☐ nein ☐ ja ☐ k.A. Therapie ☐ nein ☐ ja \_\_\_\_\_ ☐ k.A.

Lungenembolie ☐ nein ☐ ja ☐ k.A. Therapie ☐ nein ☐ ja \_\_\_\_\_ ☐ k.A.

Hypophyseninsuffizienz ☐ nein ☐ ja ☐ k.A. Therapie ☐ nein ☐ ja \_\_\_\_\_ ☐ k.A.

Gonadotrope Insuffizienz ☐ nein ☐ ja ☐ k.A. Therapie ☐ nein ☐ ja \_\_\_\_\_ ☐ k.A.

Kortikotrope Insuffizienz ☐ nein ☐ ja ☐ k.A. Therapie ☐ nein ☐ ja \_\_\_\_\_ ☐ k.A.

Thyreotrope Insuffizienz ☐ nein ☐ ja ☐ k.A. Therapie ☐ nein ☐ ja \_\_\_\_\_ ☐ k.A.

Somatotrope Insuffizienz ☐ nein ☐ ja ☐ k.A. Therapie ☐ nein ☐ ja \_\_\_\_\_ ☐ k.A.

Diabetes insipidus ☐ nein ☐ ja ☐ k.A. Therapie ☐ nein ☐ ja \_\_\_\_\_ ☐ k.A.

Nebenniereninsuffizienz ☐ nein ☐ ja ☐ k.A. Therapie ☐ nein ☐ ja \_\_\_\_\_ ☐ k.A.

Datum

Unterschrift

.....



## Klinikum der Universität München

Medizinische Klinik – Innenstadt  
 Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

\_\_\_\_\_ **LMU**  
 Ludwig \_\_\_\_\_  
 Maximilians \_\_\_\_\_  
 Universität \_\_\_\_\_  
 München \_\_\_\_\_

## Cushing Register Custodes - CRF Version 3.0

Zentrumsnummer  Patientennummer

**Nierensteine** ☐nein ☐ja ☐k.A. **Therapie** ☐nein ☐ja \_\_\_\_\_ ☐k.A.  
**Osteoporose** + s.u. ☐nein ☐ja ☐k.A. **Therapie** ☐nein ☐ja \_\_\_\_\_ ☐k.A.  
**Schlafapnoe** ☐nein ☐ja ☐k.A. **Therapie** ☐nein ☐ja \_\_\_\_\_ ☐k.A.  
**Struma nodosa** ☐nein ☐ja ☐k.A. **Therapie** ☐nein ☐ja \_\_\_\_\_ ☐k.A.  
**Krebserkrankungen** ☐nein ☐ja ☐k.A. **Therapie** ☐nein ☐ja \_\_\_\_\_ ☐k.A.

**Art** \_\_\_\_\_

**Depressivität** ☐nein ☐ja ☐k.A. **Therapie** ☐nein ☐ja \_\_\_\_\_ ☐k.A.  
**behandlungsbedürftige depressive Erkrankung** ☐nein ☐ja ☐k.A.  
**behandlungsbedürftige Angsterkrankung** ☐nein ☐ja ☐k.A.  
**andere behandlungsbedürftige psychiatrische Erkrankung** ☐nein ☐ja ☐k.A.

**Art** \_\_\_\_\_

**krankenhausbedürftige Infektion** ☐nein ☐ja ☐k.A.  
**ambulante, antiinfektiös behandelte Infektion** ☐nein ☐ja ☐k.A.  
**Nebennierenkrise** ☐nein ☐ja ☐k.A.  
**sonstige Erkrankungen** \_\_\_\_\_ **ICD** \_\_\_\_\_

**Knochenfraktur(en)** ☐nein ☐ja ☐k.A.  
**Lokalisation** ☐Vertebral  
☐Hüfte  
☐Rippe  
☐Mittelfußknochen  
☐Handgelenk

☐ andere Fraktur(en) \_\_\_\_\_

Datum

--	--	--	--	--	--

Unterschrift

.....



**Klinikum der Universität München**

 Medizinische Klinik – Innenstadt  
 Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

 \_\_\_\_\_  
 Ludwig \_\_\_\_\_  
 Maximilians \_\_\_\_\_  
 Universität \_\_\_\_\_  
 München \_\_\_\_\_

**LMU**
**Cushing Register Custodes - CRF Version 3.0**

 Zentrumsnummer  Patientennummer 
**Anamnese:**
**Bei follow-up:** Haben sich nach Einschätzung des Patienten, objektivierbar durch die aktuelle Untersuchung, die folgenden Symptome gegenüber dem vorhergehenden Visit geändert?

☐ nein ☐ ja

**Bei Registereintritt:** Haben sich nach Einschätzung des Patienten, objektivierbar durch die aktuelle Untersuchung, die folgenden Symptome seit Beginn der Erkrankung neu entwickelt?

 Gewichtsveränderung ☐ nein ☐ ja **Wieviel?** kg 
**Zeitraum:** Monate 

<b>Vollmondgesicht</b>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> k.A.
<b>Plethora (Gesichtsröte)</b>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> k.A.
<b>Akne (auffällig, altersuntypisch)</b>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> k.A.
<b>Stiernacken</b>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> k.A.
<b>Pergamenthaut</b>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> k.A.
<b>Hautblutungen</b>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> k.A.
<b>Haarausfall</b>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> k.A.
<b>Hirsutismus</b>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> k.A./männl. Patient
<b>Muskelschwäche</b>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> k.A.
<b>Libido-/Potenzverlust</b>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> k.A.
<b>Unterschenkelödeme</b>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> k.A.
<b>livide Striae</b>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> k.A.

**Zyklusstörungen (Zyklus <21 oder > 35 Tage) innerhalb der letzten 12 Monate**
☐ nein ☐ ja ☐ k.A. ☐ männlicher Patient ☐ postmenopausal

**orale Kontrazeption/Hormontherapie** ☐ nein ☐ ja ☐ k.A.

Datum

Unterschrift

.....



**Klinikum der Universität München**

 Medizinische Klinik – Innenstadt  
 Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

 \_\_\_\_\_ **LMU**  
 Ludwig \_\_\_\_\_  
 Maximilians \_\_\_\_\_  
 Universität \_\_\_\_\_  
 München \_\_\_\_\_

**Cushing Register Custodes - CRF Version 3.0**

 Zentrumsnummer  Patientennummer 
**Körperliche Untersuchung:**

 Untersuchung durchgeführt ☐ nein ☐ ja ☐ k.A.

 Untersuchungsdatum      

Blutdruck systolisch	/ diastolisch (1. Messung)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mmHg
Blutdruck systolisch	/ diastolisch (2. Messung)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mmHg
Blutdruck systolisch	/ diastolisch (3. Messung)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mmHg
Blutdruck systolisch	/ diastolisch (Mittelwert)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mmHg

Puls (1. Messung)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Schläge/min
Puls (2. Messung)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Schläge/min
Puls (3. Messung)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Schläge/min
Puls (Mittelwert)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Schläge/min

Griffstärke (1. Messung)	rechts <input type="text"/> <input type="text"/> kg	links <input type="text"/> <input type="text"/> kg
Griffstärke (2. Messung)	rechts <input type="text"/> <input type="text"/> kg	links <input type="text"/> <input type="text"/> kg
Griffstärke (3. Messung)	rechts <input type="text"/> <input type="text"/> kg	links <input type="text"/> <input type="text"/> kg
Griffstärke (Mittelwert)	rechts <input type="text"/> <input type="text"/> kg	links <input type="text"/> <input type="text"/> kg

 Chair Rising Test   Sekunden

 Datum       Unterschrift .....


**Klinikum der Universität München**

 Medizinische Klinik – Innenstadt  
 Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

 \_\_\_\_\_ **LMU**  
 Ludwig \_\_\_\_\_  
 Maximilians \_\_\_\_\_  
 Universität \_\_\_\_\_  
 München \_\_\_\_\_

**Cushing Register Custodes - CRF Version 3.0**

 Zentrumsnummer  Patientennummer 

Striae (Breite des breitesten Streifens)

 mm

Taillenumfang (Mitte unterste Rippe – Spina iliaca ant. sup.)

,  cm

Hüftumfang (Höhe Trochanter major)

,  cm

Oberarmumfang (Mitte Akromion – Olecranon)

,  cm

Waist-hip ratio

, 

Waist-height ratio

, 

Waist-arm ratio

, 

Körpergewicht

 kg

Größe

,  m

BMI

,  kg/m<sup>2</sup>
**Bioimpedanz**

• Körperfett kg

• Körperfett %:

• Körperwasser:

• BCM:

• R-Wert:

• Xc-Wert:

**Reminder:**

Fotos gemacht:

☐ nein

☐ ja

Haarprobe genommen:

☐ nein

☐ ja

Fragebogen mitgegeben

☐ nein

☐ ja

Datum

Unterschrift

.....



**Klinikum der Universität München**

 Medizinische Klinik – Innenstadt  
 Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

 \_\_\_\_\_ **LMU**  
 Ludwig \_\_\_\_\_  
 Maximilians \_\_\_\_\_  
 Universität \_\_\_\_\_  
 München \_\_\_\_\_

**Cushing Register Custodes - CRF Version 3.0**

 Zentrumsnummer  Patientennummer 
**Labor:**
**Allgemeinlabor**

 Labor durchgeführt : ☐ nein ☐ ja ☐ k.A.

 Datum der Blutabnahme  Abnahmezeitpunkt 

(Liegt ein Laborwert außerhalb des Referenzbereiches ist er als pathologisch zu werten)

	gemessener Wert		normal	pathologisch
Leukozyten	<input type="text"/> , <input type="text"/>	G/l	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erythrozyten	<input type="text"/> , <input type="text"/>	T/l	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hämoglobin	<input type="text"/> , <input type="text"/>	g/dl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hämatokrit	<input type="text"/> , <input type="text"/>	%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MCV	<input type="text"/> , <input type="text"/>	fl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MCH	<input type="text"/> , <input type="text"/>	pg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MCHC	<input type="text"/> , <input type="text"/>	g/dl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thrombozyten	<input type="text"/>	G/l	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eosinophile	<input type="text"/>	%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Natrium	<input type="text"/>	mmol/l	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kalium	<input type="text"/> , <input type="text"/>	mmol/l	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kreatinin	<input type="text"/> , <input type="text"/>	mg/dl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GFR	<input type="text"/> , <input type="text"/>	ml/min/1.73m <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Harnstoff	<input type="text"/>	mg/dl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Calcium (EW-korr.)	<input type="text"/> , <input type="text"/>	mmol/l	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Phosphat	<input type="text"/> , <input type="text"/>	mg/dl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

 Datum  Unterschrift .....


**Klinikum der Universität München**

 Medizinische Klinik – Innenstadt  
 Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

 \_\_\_\_\_ **LMU**  
 Ludwig \_\_\_\_\_  
 Maximilians \_\_\_\_\_  
 Universität \_\_\_\_\_  
 München \_\_\_\_\_

**Cushing Register Custodes - CRF Version 3.0**

 Zentrumsnummer  Patientennummer 

Glucose nüchtern	<input type="text"/>	mg/dl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HbA1c	<input type="text"/> , <input type="text"/>	%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ges.-Cholesterin	<input type="text"/>	mg/dl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Triglyceride	<input type="text"/>	mg/dl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HDL	<input type="text"/>	mg/dl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LDL	<input type="text"/>	mg/dl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CRP	<input type="text"/> , <input type="text"/>	mg/l	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ft3	<input type="text"/> , <input type="text"/>	pg/ml	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ft4	<input type="text"/> , <input type="text"/>	ng/dl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TSH	<input type="text"/> , <input type="text"/>	μU/ml	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TPO-AK	<input type="text"/> , <input type="text"/>	IU/ml	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25-OH-Vit. D <sub>3</sub>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	ng/ml	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PTH	<input type="text"/> , <input type="text"/>	pg/ml	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insulin nüchtern	<input type="text"/> , <input type="text"/>	μU/ml	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**oGTT (Oraler Glukosetoleranztest)** Datum 

Glukose nüchtern	<input type="text"/>	mg/dl
60 min	<input type="text"/>	mg/dl
120 min	<input type="text"/>	mg/dl

Insulin nüchtern	<input type="text"/> , <input type="text"/>	μU/ml
60 min	<input type="text"/> , <input type="text"/>	μU/ml
120 min	<input type="text"/> , <input type="text"/>	μU/ml

 Datum  Unterschrift .....




**Klinikum der Universität München**

 Medizinische Klinik – Innenstadt  
 Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

 Ludwig  
 Maximilians  
 Universität  
 München

**LMU**
**Cushing Register Custodes - CRF Version 3.0**

 Zentrumsnummer  Patientennummer 
**U-Stix**      **Datum**      

 U-Stix Glucose ☐ negativ      ☐ positiv      ☐ nicht bekannt

 U-Stix Eiweiß ☐ negativ      ☐ positiv      ☐ nicht bekannt

**Urin quantitativ**      **Datum**            normal      pathologisch

 Kreatinin im Urin     ,  mg/dl      ☐      ☐

 Eiweiß im Urin     ,  mg/dl      ☐      ☐

 Eiweiß/Kreatinin im Urin     ,  mg/g Crea      ☐      ☐

 Albumin im Urin     ,  mg/dl      ☐      ☐

 Albumin/Krea im Urin     ,  mg/g Crea      ☐      ☐
**24-Stunden-Urin**      **Datum**      

 Sammelmenge     ml      normal      pathologisch

 Natrium im Urin     ,  mmol/l      ☐      ☐

 Kalium im Urin     ,  mmol/l      ☐      ☐

 Kreatinin im Urin     ,  mg/dl      ☐      ☐

 Albumin im Urin     ,  mg/dl      ☐      ☐

 Gesamt-Eiweiß im Urin     ,  mg/dl      ☐      ☐

 Crosslinks im Urin (Pyridinolin)     μmol/mol Kreatinin      ☐      ☐

 Datum            Unterschrift .....


**Klinikum der Universität München**

 Medizinische Klinik – Innenstadt  
 Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

 \_\_\_\_\_ **LMU**  
 Ludwig \_\_\_\_\_  
 Maximilians \_\_\_\_\_  
 Universität \_\_\_\_\_  
 München \_\_\_\_\_

**Cushing Register Custodes - CRF Version 3.0**

 Zentrumsnummer  Patientennummer 
**Basaldiagnostik**

 Labor durchgeführt ☐ nein ☐ ja ☐ k.A. Datum Labor   
 Nüchternheit ☐ nein ☐ ja ☐ k.A.

gemessen	Wert	Unit	im Referenzbereich	Labor
<b>freies Cortisol - 24h Urin</b>				
<input type="checkbox"/> nein		<input type="checkbox"/> µg/24 h	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> Zentrallabor LMU
<input type="checkbox"/> ja	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> nmol/24 h	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> Bidlingmaier
<input type="checkbox"/> k.A.				<input type="checkbox"/> Stalla
<b>Cortisol Serum - 08:00</b>				
<input type="checkbox"/> nein		<input type="checkbox"/> µg/dl	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> Zentrallabor LMU
<input type="checkbox"/> ja	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> nmol/l	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> Bidlingmaier
<input type="checkbox"/> k.A.		<input type="checkbox"/> µg/l		<input type="checkbox"/> Stalla
<b>Cortisol Serum - 24:00</b>				
<input type="checkbox"/> nein		<input type="checkbox"/> µg/dl	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> Zentrallabor LMU
<input type="checkbox"/> ja	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> nmol/l	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> Bidlingmaier
<input type="checkbox"/> k.A.		<input type="checkbox"/> µg/l		<input type="checkbox"/> Stalla
<b>Cortisol Speichel - 23:00</b>				
<input type="checkbox"/> nein		<input type="checkbox"/> ng/ml	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> Zentrallabor LMU
<input type="checkbox"/> ja	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> nmol/l	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> Bidlingmaier
<input type="checkbox"/> k.A.		<input type="checkbox"/> µg/dl		<input type="checkbox"/> Stalla

 Datum  Unterschrift .....


**Klinikum der Universität München**

 Medizinische Klinik – Innenstadt  
 Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

 \_\_\_\_\_ **LMU**  
 Ludwig \_\_\_\_\_  
 Maximilians \_\_\_\_\_  
 Universität \_\_\_\_\_  
 München \_\_\_\_\_

**Cushing Register Custodes - CRF Version 3.0**

 Zentrumsnummer  Patientennummer 

gemessen	Wert	Unit	im Referenzbereich	Labor
<b>anderer Test</b>				
<input type="checkbox"/> nein			<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> Zentrallabor LMU
<input type="checkbox"/> ja	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> Bidlingmaier
<input type="checkbox"/> k.A.				<input type="checkbox"/> Stalla

 Art des Tests 
**niedrigdosierter Dexamethason-Hemmtest**

 durchgeführt ☐ nein  
☐ ja  
☐ k.A.

**Dexamethason Dosierung**
☐ 1mg  
☐ 2mg

gemessen	Wert	Unit	im Referenzbereich	Labor
<b>Cortisol Serum</b>				
<input type="checkbox"/> nein		<input type="checkbox"/> µg/dl	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> Zentrallabor LMU
<input type="checkbox"/> ja	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> nmol/l	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> Bidlingmaier
<input type="checkbox"/> k.A.		<input type="checkbox"/> µg/l		<input type="checkbox"/> Stalla

 Datum       Unterschrift .....


**Klinikum der Universität München**

 Medizinische Klinik – Innenstadt  
 Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

 \_\_\_\_\_ **LMU**  
 Ludwig \_\_\_\_\_  
 Maximilians \_\_\_\_\_  
 Universität \_\_\_\_\_  
 München \_\_\_\_\_

**Cushing Register Custodes - CRF Version 3.0**

 Zentrumsnummer  Patientennummer 
**Differenzialdiagnostik Cushing**
**ACTH abhängiges CS** ☐ nein ☐ ja ☐ k.A.

**ACTH**
**gemessen**
**Basal**
**Unit**
**Labor**
☐ nein

☐ ja

☐ k.A.

 , 
☐ pg/ml

☐ Zentrallabor LMU

☐ Bidlingmaier

☐ Stalla

**DXM-Test 8 mg overnight**
**Gemessen**
**Nadir**
**Unit**
**Labor**
**Cortisol Serum**
☐ nein

☐ ja

☐ k.A.

 , 
☐ µg/l

☐ nmol/l

☐ µg/dl

☐ Zentrallabor LMU

☐ Bidlingmaier

☐ Stalla

**ACTH**
☐ nein

☐ ja

☐ k.A.

 , 
☐ pg/ml

☐ Zentrallabor LMU

☐ Bidlingmaier

☐ Stalla

**CRH-Test**
**gemessen**
**Basal**
**Peak**
**Unit**
**Labor**
**Cortisol Serum**
☐ nein

☐ ja

☐ k.A.

 , 
 
☐ µg/l

☐ nmol/l

☐ µg/dl

☐ Zentrallabor LMU

☐ Bidlingmaier

☐ Stalla

**ACTH**
☐ nein

☐ ja

☐ k.A.

 , 
 
☐ pg/ml

☐ Zentrallabor LMU

☐ Bidlingmaier

☐ Stalla

Datum

Unterschrift

.....



**Klinikum der Universität München**

 Medizinische Klinik – Innenstadt  
 Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

 \_\_\_\_\_ **LMU**  
 Ludwig \_\_\_\_\_  
 Maximilians \_\_\_\_\_  
 Universität \_\_\_\_\_  
 München \_\_\_\_\_

**Cushing Register Custodes - CRF Version 3.0**

 Zentrumsnummer  Patientennummer 
**Adrenales Cushing Syndrom Ergänzungsdiagnostik**

 Labor durchgeführt ☐ nein ☐ ja

 Datum Labor 
**Synacthen**

	Basal	Peak	Unit	Labor
Cortisol	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> µg/l <input type="checkbox"/> nmol/l <input type="checkbox"/> µg/dl	<input type="checkbox"/> Zentrallabor LMU <input type="checkbox"/> Bidlingmaier <input type="checkbox"/> Stalla

**Insulin Toleranz**

	Basal	Peak	Unit	Labor
Cortisol	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> µg/l <input type="checkbox"/> nmol/l <input type="checkbox"/> µg/dl	<input type="checkbox"/> Zentrallabor LMU <input type="checkbox"/> Bidlingmaier <input type="checkbox"/> Stalla
minimaler Glucosewert	<input type="text"/>		<input type="checkbox"/> mg/dl <input type="checkbox"/> mmol/l	

**CRH-Test**

	Basal	Peak	Unit	Labor
Cortisol Serum	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> µg/l <input type="checkbox"/> nmol/l <input type="checkbox"/> µg/dl	<input type="checkbox"/> Zentrallabor LMU <input type="checkbox"/> Bidlingmaier <input type="checkbox"/> Stalla
ACTH	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> pg/ml	<input type="checkbox"/> Zentrallabor LMU <input type="checkbox"/> Bidlingmaier <input type="checkbox"/> Stalla

 Datum 

Unterschrift .....



**Klinikum der Universität München**

 Medizinische Klinik – Innenstadt  
 Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

 \_\_\_\_\_ **LMU**  
 Ludwig \_\_\_\_\_  
 Maximilians \_\_\_\_\_  
 Universität \_\_\_\_\_  
 München \_\_\_\_\_

**Cushing Register Custodes - CRF Version 3.0**

 Zentrumsnummer  Patientennummer 
**Bildgebung**

 Bildgebung durchgeführt ☐ nein ☐ ja ☐ k.A.

**Hypophyse**

Verfahren	Datum	Kontrastmittel Bewertung	
<input type="checkbox"/> MRT	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> kein Adenomnachweis
		<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> Mikroadenom
		<input type="checkbox"/> k.A.	<input type="checkbox"/> Makroadenom
<input type="checkbox"/> CT	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> kein Adenomnachweis
		<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> Mikroadenom
		<input type="checkbox"/> k.A.	<input type="checkbox"/> Makroadenom
<input type="checkbox"/> IPSS	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> hypophysäre ACTH-Sekret.
		<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> ektope ACTH-Sekret.
		<input type="checkbox"/> k.A.	<input type="checkbox"/> keine sichere Zuordnung
<input type="checkbox"/> PET-CT	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> kein Adenomnachweis
		<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> Mikroadenom
		<input type="checkbox"/> k.A.	<input type="checkbox"/> Makroadenom
<input type="checkbox"/> Anderes:	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> kein Adenomnachweis
		<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> Mikroadenom
		<input type="checkbox"/> k.A.	<input type="checkbox"/> Makroadenom

 Datum  Unterschrift .....


**Klinikum der Universität München**

 Medizinische Klinik – Innenstadt  
 Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

 Ludwig  
 Maximilians  
 Universität  
 München

**LMU**
**Cushing Register Custodes - CRF Version 3.0**

 Zentrumsnummer  Patientennummer 
**Ektopes Cushing-Syndrom**
**Verfahren**
**Datum**
**Kontrastmittel Bewertung**
☐ MRT

     
☐ nein

☐ kein Tumornachweis

☐ ja

☐ Tumornachweis

☐ k.A.

☐ k.A.

☐ CT

     
☐ nein

☐ kein Tumornachweis

☐ ja

☐ Tumornachweis

☐ k.A.

☐ k.A.

☐ PET

     
☐ nein

☐ kein Tumornachweis

☐ ja

☐ Tumornachweis

☐ k.A.

☐ k.A.

☐ PET-CT

     
☐ nein

☐ kein Tumornachweis

☐ ja

☐ Tumornachweis

☐ k.A.

☐ k.A.

☐ Octreoscan

     
☐ kein Tumornachweis

☐ Tumornachweis

☐ k.A.

☐ Anderes:

     
☐ nein

☐ kein Adenomnachweis

☐ ja

☐ Mikroadenom

☐ k.A.

☐ Makroadenom

**Vermutete Quelle des ektopischen ACTH identifiziert**
☐ ja

☐ nein

☐ k.A.

**Lokalisation**


Datum

Unterschrift



**Klinikum der Universität München**

 Medizinische Klinik – Innenstadt  
 Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

 \_\_\_\_\_ **LMU**  
 Ludwig \_\_\_\_\_  
 Maximilians \_\_\_\_\_  
 Universität \_\_\_\_\_  
 München \_\_\_\_\_

**Cushing Register Custodes - CRF Version 3.0**

 Zentrumsnummer  Patientennummer 
**Bildgebendes Verfahren**

- ☐ MRT  
☐ CT  
☐ PET  
☐ PET-CT  
☐ Octreoscan  
☐ Anderes  
☐ k.A.

**Histologie verfügbar**

- ☐ nein ☐ ja ☐ k.A.

Ergebnis der Histologie \_\_\_\_\_

**Adrenal**
**Verfahren**
**Datum**
**Bewertung**
**max. Tumorgroße (mm)**
☐ MRT

--	--	--	--	--	--

- ☐ kein Tumornachweis  
☐ Tumor rechts  
☐ Tumor links  
☐ Tumor beidseitig  
☐ Hyperplasie diffus  
☐ Hyperplasie knotig

_____
_____
_____
_____
_____
_____

☐ CT

--	--	--	--	--	--

- ☐ kein Tumornachweis  
☐ Tumor rechts  
☐ Tumor links  
☐ Tumor beidseitig  
☐ Hyperplasie diffus  
☐ Hyperplasie knotig

_____
_____
_____
_____
_____
_____

Datum

--	--	--	--	--	--

Unterschrift

.....





**Klinikum der Universität München**

 Medizinische Klinik – Innenstadt  
 Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

 Ludwig  
 Maximilians  
 Universität  
 München

**LMU**
**Cushing Register Custodes - CRF Version 3.0**

 Zentrumsnummer  Patientennummer 

<input type="checkbox"/> PET-CT	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> kein Tumornachweis	<input type="text"/>
		<input type="checkbox"/> Tumor rechts	<input type="text"/>
		<input type="checkbox"/> Tumor links	<input type="text"/>
		<input type="checkbox"/> Tumor beidseitig	<input type="text"/>
		<input type="checkbox"/> Hyperplasie diffus	<input type="text"/>
		<input type="checkbox"/> Hyperplasie knotig	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Ultraschall	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> kein Tumornachweis	<input type="text"/>
		<input type="checkbox"/> Tumor rechts	<input type="text"/>
		<input type="checkbox"/> Tumor links	<input type="text"/>
		<input type="checkbox"/> Tumor beidseitig	<input type="text"/>
		<input type="checkbox"/> Hyperplasie diffus	<input type="text"/>
		<input type="checkbox"/> Hyperplasie knotig	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Endosono	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> kein Tumornachweis	<input type="text"/>
		<input type="checkbox"/> Tumor rechts	<input type="text"/>
		<input type="checkbox"/> Tumor links	<input type="text"/>
		<input type="checkbox"/> Tumor beidseitig	<input type="text"/>
		<input type="checkbox"/> Hyperplasie diffus	<input type="text"/>
		<input type="checkbox"/> Hyperplasie knotig	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Anderes:	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> kein Tumornachweis	<input type="text"/>
		<input type="checkbox"/> Tumor rechts	<input type="text"/>
		<input type="checkbox"/> Tumor links	<input type="text"/>
		<input type="checkbox"/> Tumor beidseitig	<input type="text"/>
		<input type="checkbox"/> Hyperplasie diffus	<input type="text"/>
		<input type="checkbox"/> Hyperplasie knotig	<input type="text"/>

 Datum 

Unterschrift .....



**Klinikum der Universität München**

 Medizinische Klinik – Innenstadt  
 Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

 \_\_\_\_\_ **LMU**  
 Ludwig \_\_\_\_\_  
 Maximilians \_\_\_\_\_  
 Universität \_\_\_\_\_  
 München \_\_\_\_\_

**Cushing Register Custodes - CRF Version 3.0**

 Zentrumsnummer  Patientennummer 
**Bildgebung Knochendichte**

 Bildgebung durchgeführt ☐ nein  
☐ ja  
☐ k.A.

Verfahren	Datum	Bewertung
<input type="checkbox"/> DXA	<input type="text"/>	
<input type="checkbox"/> LWS	T-Score: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> normale Knochendichte <input type="checkbox"/> Osteopenie <input type="checkbox"/> Osteoporose <input type="checkbox"/> nicht beurteilbar <input type="checkbox"/> k.A.
<input type="checkbox"/> OS-Hals	T-Score: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> normale Knochendichte <input type="checkbox"/> Osteopenie <input type="checkbox"/> Osteoporose <input type="checkbox"/> nicht beurteilbar <input type="checkbox"/> k.A.

 Datum  Unterschrift .....


**Klinikum der Universität München**

 Medizinische Klinik – Innenstadt  
 Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

 \_\_\_\_\_ **LMU**  
 Ludwig \_\_\_\_\_  
 Maximilians \_\_\_\_\_  
 Universität \_\_\_\_\_  
 München \_\_\_\_\_

**Cushing Register Custodes - CRF Version 3.0**

 Zentrumsnummer  Patientennummer 

Verfahren	Datum	Bewertung
<input type="checkbox"/> CT	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> normale Knochendichte <input type="checkbox"/> Osteopenie <input type="checkbox"/> Osteoporose <input type="checkbox"/> nicht beurteilbar <input type="checkbox"/> k.A.
<input type="checkbox"/> Plain-XR	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> normale Knochendichte <input type="checkbox"/> Osteopenie <input type="checkbox"/> Osteoporose <input type="checkbox"/> nicht beurteilbar <input type="checkbox"/> k.A.
<input type="checkbox"/> Anderes	<input type="text"/>	_____
<b>Knochenfraktur(en)</b>	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> k.A.	
<b>Lokalisation</b>	<input type="checkbox"/> Vertebral <input type="checkbox"/> Hüfte <input type="checkbox"/> Rippe <input type="checkbox"/> Mittelfußknochen <input type="checkbox"/> Handgelenk	
<input type="checkbox"/> andere Fraktur(en)	_____	

 Datum  Unterschrift .....


**Klinikum der Universität München**

 Medizinische Klinik – Innenstadt  
 Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

 \_\_\_\_\_ **LMU**  
 Ludwig \_\_\_\_\_  
 Maximilians \_\_\_\_\_  
 Universität \_\_\_\_\_  
 München \_\_\_\_\_

**Cushing Register Custodes - CRF Version 3.0**

 Zentrumsnummer  Patientennummer 
**Herzecho**

 Herzecho durchgeführt ☐ nein ☐ ja ☐ k.A.

 Datum Herzecho 

 Aorta  mm

 LA  mm

 IVS  mm

 LHW  mm

 LV\_D  mm

 LV\_S  mm

 FS  %

 RV  mm

 LV-Funktion ☐ normal ☐ eingeschränkt ☐ k.A.

 EF  %

 Mitralinsuffizienz ☐ nein ☐ ja Grad ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ k.A.

 Trikuspidalinsuffizienz ☐ nein ☐ ja Grad ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ k.A.

 Aortenstenose ☐ nein ☐ ja Grad ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ k.A.

 andere Klappenfunktionsstörungen ☐ nein ☐ ja ☐ k.A.

 falls ja ☐ Aorteninsuffizienz ☐ Pulmonalinsuffizienz  
☐ Pulmonalstenose ☐ Mitralstenose  
☐ Trikuspidalstenose ☐ k.A.

 Klappenverdickungen ☐ nein ☐ ja ☐ k.A.

falls ja \_\_\_\_\_

 Datum  Unterschrift .....


**Klinikum der Universität München**

 Medizinische Klinik – Innenstadt  
 Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

 \_\_\_\_\_ **LMU**  
 Ludwig \_\_\_\_\_  
 Maximilians \_\_\_\_\_  
 Universität \_\_\_\_\_  
 München \_\_\_\_\_

**Cushing Register Custodes - CRF Version 3.0**

 Zentrumsnummer  Patientennummer 
Schilddrüsenultrasonographie

 Schilddrüsenultrasonographie durchgeführt ☐ nein ☐ ja ☐ k.A.

 Auffälligkeiten im Schilddrüsenultrasonographiebefund ☐ nein ☐ ja ☐ k.A.

 Schilddrüse vergrößert ☐ nein ☐ ja ☐ k.A.

 Schilddrüsenvolumen      ml

**Echogenität**
☐ isoechogen ☐ homogen ☐ hypoechogen ☐ inhomogen, hypoechogen ☐ k.A.

 Hyperperfusion ☐ nein ☐ ja ☐ k.A.

 Knoten ☐ nein ☐ ja ☐ k.A.

 Anzahl der Knoten  

 Größe des größten Knotens     cm

 Lokalisation ☐ links ☐ rechts ☐ Isthmus ☐ Sonstige \_\_\_\_\_  
☐ k.A.

 Feinnadelpunktion stattgefunden ☐ nein ☐ ja ☐ k.A.

**Ergebnis** ☐ kein Hinweis auf Malignität ☐ Hinweis auf Malignität  
☐ insuffizientes Material ☐ unsicherer Befund  
☐ Sonstiges \_\_\_\_\_ ☐ k.A.

 Szintigraphie stattgefunden ☐ nein ☐ ja ☐ k.A.

**Ergebnis** ☐ unifokale Autonomie ☐ multifokale Autonomie  
☐ hypofunktioneller Knoten ☐ hyperfunktioneller Knoten  
☐ Sonstiges \_\_\_\_\_ ☐ k.A.

Datum

Unterschrift

.....



**Klinikum der Universität München**

 Medizinische Klinik – Innenstadt  
 Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

 \_\_\_\_\_ **LMU**  
 Ludwig \_\_\_\_\_  
 Maximilians \_\_\_\_\_  
 Universität \_\_\_\_\_  
 München \_\_\_\_\_

**Cushing Register Custodes - CRF Version 3.0**

 Zentrumsnummer  Patientennummer 
**Laborstatus**
**Anti-TPO erhöht** ☐ nein ☐ ja ☐ k.A.

**TRAK erhöht** ☐ nein ☐ ja ☐ k.A.

**Anti-TG erhöht** ☐ nein ☐ ja ☐ k.A.

**Calcitonin erhöht** ☐ nein ☐ ja ☐ k.A.

**Therapie** ☐ keine Verlaufskontrolle  
☐ Verlaufskontrolle  
☐ Operation  
☐ Radiojodtherapie  
☐ Sonstiges \_\_\_\_\_  
☐ k.A.

**Nebenschilddrüsendiagnostik erfolgt** ☐ nein ☐ ja ☐ k.A.

**Welche?** ☐ Labor ☐ Sonographie ☐ Szintigraphie  
☐ Sonstige \_\_\_\_\_ ☐ k.A.

**Ergebnis** ☐ Normalbefund  
☐ primärer Hyperparathyreoidismus  
☐ sekundärer Hyperparathyreoidismus  
☐ tertiärer Hyperparathyreoidismus  
☐ Sonstiges \_\_\_\_\_  
☐ k.A.

Datum

Unterschrift

.....



**Klinikum der Universität München**

 Medizinische Klinik – Innenstadt  
 Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

 \_\_\_\_\_ **LMU**  
 Ludwig \_\_\_\_\_  
 Maximilians \_\_\_\_\_  
 Universität \_\_\_\_\_  
 München \_\_\_\_\_

**Cushing Register Custodes - CRF Version 3.0**

 Zentrumsnummer  Patientennummer 
**Gesichtsfeld:**

 Untersuchung durchgeführt ☐ nicht durchgeführt  
☐ durchgeführt ☐ k.A.  
 Datum Gesichtsfeld   
 Ort \_\_\_\_\_  
 Befund ☐ eingeschränkt  
☐ nicht eingeschränkt ☐ k.A.

**apparative Diagnostik**
**24-Stunden Blutdruck**
**Datum der Untersuchung**


 Untersuchung durchgeführt ☐ nein ☐ ja ☐ k.A.

 Mittlerer RR  /  mmHg  
 Nachtabenkung ☐ ja ☐ nein ☐ k.A.  
 Mittlerer RR Nacht  /  mmHg  
 Mittlerer RR Tag  /  mmHg

**Intima Media Dicke der ACC**
**Datum der Untersuchung**


 Untersuchung durchgeführt ☐ nein ☐ ja ☐ k.A.

rechts R120	<input type="text"/> , <input type="text"/>	mm	links L240	<input type="text"/> , <input type="text"/>	mm
rechts R90	<input type="text"/> , <input type="text"/>	mm	links L270	<input type="text"/> , <input type="text"/>	mm
rechts R150	<input type="text"/> , <input type="text"/>	mm	links L210	<input type="text"/> , <input type="text"/>	mm
Mittelwert rechts	<input type="text"/> , <input type="text"/>	mm	links	<input type="text"/> , <input type="text"/>	mm

 Datum  Unterschrift .....


**Klinikum der Universität München**

 Medizinische Klinik – Innenstadt  
 Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

 \_\_\_\_\_ **LMU**  
 Ludwig \_\_\_\_\_  
 Maximilians \_\_\_\_\_  
 Universität \_\_\_\_\_  
 München \_\_\_\_\_

**Cushing Register Custodes - CRF Version 3.0**

 Zentrumsnummer  Patientennummer 
**EKG**
**Datum der Untersuchung**
     

Untersuchung durchgeführt

☐ nein

☐ ja

☐ k.A.

**Rhythmus:**
☐ Sinusrhythmus

☐ Vorhofflimmern/-flattern

☐ Schrittmacher

☐ anderer

**Lagetyp:**
☐ Indifferenztyp

☐ Steiltyp

☐ Linkstyp

☐ Rechtstyp

☐ überdrehter Linkstyp

☐ überdrehter Rechtstyp

**Sokolow-Lyons-Index für linksventrikuläre Hypertrophie:**

(S in V1 oder V2 + R in V5 oder V6 &gt; 3,5mV)

☐ positiv

☐ negativ

**Therapie**
**Therapie: Medikation des Cushing-Syndrom**
**Medikation**
☐ nein

☐ ja

☐ k.A.

**Therapiefortgang**
☐ Therapie unverändert fortgesetzt

☐ Therapie mit Dosisreduktion fortgesetzt

☐ Therapie mit Dosiserhöhung fortgesetzt

☐ Änderung der Therapie

☐ bisherige Therapie beendet

☐ neue Therapie initiiert

☐ k.A.

Datum

Unterschrift

.....





**Klinikum der Universität München**

 Medizinische Klinik – Innenstadt  
 Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

 \_\_\_\_\_ **LMU**  
 Ludwig \_\_\_\_\_  
 Maximilians \_\_\_\_\_  
 Universität \_\_\_\_\_  
 München \_\_\_\_\_

**Cushing Register Custodes - CRF Version 3.0**

 Zentrumsnummer  Patientennummer 
**Falls Beendigung der bisherigen Therapie**
**Grund**  
☐ Nebenwirkungen  
☐ Progress  
☐ stabile Erkrankung (watch&wait)  
☐ unzureichende Symptomkontrolle  
☐ erfolgreiche andere Therapie

**Datum Therapieende**      
**Falls neue Therapie / Therapieänderung / Dosisänderung**
**Datum Therapiebeginn/-änderung**      
**Medikation**
☐ **Somatostatinanaloga (SSA)**

 Analogon ☐ Octreotide ☐ Lanreotide ☐ Pasireotide

 Aktuelle Dosis 

 Einheit ☐ µg ☐ mg

 Intervall ☐ täglich ☐ alle 3 Wochen ☐ alle 4 Wochen ☐ alle 2 Monate

☐ **Dopaminagonist**

 Präparat ☐ Bromocriptin ☐ Cabergolin ☐ andere 

 Aktuelle Dosis 

 Einheit ☐ µg ☐ mg Intervall ☐ täglich ☐ wöchentlich

☐ **Etomidat**

 Aktuelle Dosis   mg/h i.v.

☐ **Ketokonazol**

 Aktuelle Dosis   mg/Tag

☐ **Mitotane**

 Aktuelle Dosis   g/Tag

☐ **andere Medikamente** Präparat  Verabreichung 

 Datum       Unterschrift .....


**Klinikum der Universität München**

 Medizinische Klinik – Innenstadt  
 Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

 \_\_\_\_\_ **LMU**  
 Ludwig \_\_\_\_\_  
 Maximilians \_\_\_\_\_  
 Universität \_\_\_\_\_  
 München \_\_\_\_\_

**Cushing Register Custodes - CRF Version 3.0**

 Zentrumsnummer  Patientennummer 
**Therapie: OP**
**Operation** ☐ nein  
☐ ja  
☐ k.A.

**Datum** 
**Anzahl** 
**Operationsart**
☐ **hypophysär** ☐ transsphenoidal/transnasal  
☐ transkranial  
☐ k.A.  
☐ **adrenal** ☐ unilateral ☐ laparoskopisch  
☐ bilateral ☐ offen  
☐ k.A. ☐ k.A.

☐ **andere** \_\_\_\_\_ ☐ k.A.

**OP-Zentrum** \_\_\_\_\_

**Histologie durchgeführt** ☐ nein  
☐ ja  
☐ k.A.

**Datum** 
**Einsendenummer** \_\_\_\_\_

**Zentrum Pathologie** \_\_\_\_\_

**Datum** 
**Unterschrift** .....


**Klinikum der Universität München**

 Medizinische Klinik – Innenstadt  
 Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

 \_\_\_\_\_ **LMU**  
 Ludwig \_\_\_\_\_  
 Maximilians \_\_\_\_\_  
 Universität \_\_\_\_\_  
 München \_\_\_\_\_

**Cushing Register Custodes - CRF Version 3.0**

 Zentrumsnummer  Patientennummer 
**Therapie: Bestrahlung**

 Bestrahlung ☐ nein ☐ ja ☐ k.A.

 Datum      
**Bestrahlungsart**
☐ hypophysär ☐ konventionell  
☐ Gamma-Knife  
☐ Cyber-Knife  
☐ k.A.

☐ adrenal \_\_\_\_\_

☐ andere \_\_\_\_\_

☐ k.A.

**Outcome**

 klinisch kontrolliert ☐ nein ☐ ja ☐ keine Daten

 biochemisch kontrolliert ☐ nein ☐ ja ☐ keine Daten

 Veränderung der Tumorgroße ☐ nein ☐ ja ☐ keine Daten

 Tumorschrumpfung ☐ nein ☐ ja ☐ keine Daten

(durch „Veränderung der Tumorgroße“ ersetzt)

 Datum      

Unterschrift .....



**Klinikum der Universität München**

Medizinische Klinik – Innenstadt  
 Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

\_\_\_\_\_ **LMU**  
 Ludwig \_\_\_\_\_  
 Maximilians \_\_\_\_\_  
 Universität \_\_\_\_\_  
 München \_\_\_\_\_

**Cushing Register Custodes - CRF Version 3.0**

Zentrumsnummer  Patientennummer

**Biochemische Charakterisierung des Patienten:**

- ☐ Hypercortisolismus (Erstdiagnose)
- ☐ Hypercortisolismus (nach Intervention persistierend)
- ☐ Hypercortisolismus (Rezidiv)
- ☐ Hypercortisolismus (Pseudo Cushing Syndrom)
- 
- ☐ zyklisches Cushing Syndrom (im Schub)
- ☐ iatrogenes Cushing Syndrom
- ☐ Hypercortisolismus (sonstiges)
- 
- ☐ unter spezifischer medikamentöser Therapie
- ☐ Remission
- ☐ bilaterale adrenalectomie
- 
- ☐ Nelson-Syndrom (akut)
- ☐ Nelson-Syndrom (Zustand nach)
- 
- ☐ Ausschluss eines Cushing Syndroms
- ☐ unklare Diagnostik

**In Ercusyn eingegeben?**

- ☐ ja
- ☐ nein (Ausschluss/ ED vor 2008)

Datum

Unterschrift

.....



30