

# **Prädiktoren eingeschränkter Lebensqualität von Patienten mit Cushing Syndrom**

Finn Strasding



Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

**Prädiktoren eingeschränkter Lebensqualität  
von Patienten mit Cushing Syndrom**

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

vorgelegt von  
Finn Strasding

aus  
Frankfurt am Main

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Jörg-Christian Tonn

Prof. Dr. med. Christoph Hirneiß

Mitbetreuung durch die  
promovierte Mitarbeiterin: Dr. med. Julia Fazel

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 28.02.2019

# **Meiner Familie**

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	5
1. Einleitung .....	8
1.1. Cushing Syndrom .....	8
1.1.1. Epidemiologie .....	8
1.1.2. Klassifikation .....	8
1.1.3. Klinik .....	9
1.1.4. Diagnostik .....	10
1.1.5. Therapie .....	11
1.1.6. Prognose .....	12
1.2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	13
1.2.1. Lebensqualität und Cushing Syndrom .....	13
1.2.2. Psychopathologie .....	14
1.2.3. Prädiktoren und Einflussgrößen .....	15
1.3. Fragestellung .....	17
2. Patientenkollektiv .....	18
3. Methodik .....	19
3.1. Parameter .....	19
3.1.1. Komorbiditäten .....	19
3.1.2. Anamnese .....	19
3.1.3. Körperliche Untersuchung .....	19
3.1.4. Körpermaße .....	20
3.1.5. Kreislaufparameter .....	20
3.1.6. Muskelkraftmessung .....	20
3.1.7. Bioimpedanz .....	21
3.1.8. Laborchemische Analysen .....	21
3.2. Fragebögen .....	22
3.2.1. Short Form - 36 .....	22
3.2.2. Beck-Depressions-Inventar II .....	22
3.2.3. State- Trait- Angst-Inventar .....	23
3.2.4. Cushing's QoL (CushingQOL) .....	23
3.2.5. Tuebingen CD-25 .....	24
3.2.6. Statistische Analyse .....	24
4. Ergebnisse .....	25
4.1. Vergleich zwischen Cushing-Patienten und Ausschluss-Patienten .....	25

<b>4.2. Prädiktoren gesundheitsbezogener Lebensqualität von Patienten mit Cushing Syndrom.....</b>	<b>29</b>
<b>4.3. Prädiktoren gesundheitsbezogener Lebensqualität bei Ausschluss-Patienten ....</b>	<b>33</b>
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>37</b>
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>44</b>
<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>46</b>
<b>8. Danksagung .....</b>	<b>50</b>
<b>9. Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>52</b>



# **1. Einleitung**

## **1.1. Cushing Syndrom**

Der Begriff Cushing Syndrom (CS) geht auf den amerikanischen Neurochirurgen Harvey Cushing zurück, der 1912 bei der 23-jährigen Minnie G. den Symptomkomplex aus u.a. Stammfettsucht, Mondgesicht, Hirsutismus, Muskelschwäche, unregelmäßiger Periode und Hypertonie beschrieb [Cushing, 1912]. Drei Jahrzehnte später konnte durch Fuller Albright dieses klinische Erscheinungsbild auf chronische, exzessive Glukokortikoidexposition zurückgeführt und fortan unabhängig von seiner Genese als Cushing Syndrom bezeichnet werden. Bei zugrunde liegendem corticotropem Hypophysenadenom nannte er die Erkrankung Morbus Cushing. [Albright, 1943]

### **1.1.1. Epidemiologie**

Mit Abstand die häufigste Ursache von Hypercortisolismus ist die exogene Glukokortikoidtherapie, wie sie bei einer Vielzahl von Erkrankungen, insbesondere Autoimmunerkrankungen, erforderlich ist. Das endogene Cushing Syndrom hingegen tritt mit einer Inzidenz von 0.2-5.0 pro Million Menschen und Jahr sowie einer Prävalenz von 39-79 pro Million Einwohner je nach untersuchter Bevölkerung weitaus seltener auf. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt in etwa bei 41.4 Jahren. Das Verhältnis von Frauen zu Männern beträgt 3 zu 1. [Lacroix et al., 2015]

### **1.1.2. Klassifikation**

Pathophysiologisch lässt sich das endogene Cushing Syndrom nach seiner Abhängigkeit von dem adrenocorticotropen Hormon (ACTH) gliedern. Dem ACTH-abhängigen Cushing Syndrom (80%) liegen meist corticotrophe Hypophysenadenome zugrunde, während das ACTH-unabhängige Cushing Syndrom (20%) durch hormonaktive Adenome oder bilaterale Hyperplasie der Nebennieren hervorgerufen wird. In 10 bis 15 Prozent der Fälle kann ein

ACTH-produzierender Tumor auch ektop gelegen sein u.a. bei SCLC, Bronchialcarcinomen und neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltrakts. [Witek et al., 2015] In Ausnahmefällen ist eine paraneoplastische Ausschüttung des Corticotropin-releasing hormone (CRH) Ursache des Hypercortisolismus. [Lacroix et al., 2015]

Von diesen autonomen Prozessen gesondert muss das sogenannte Pseudo-Cushing Syndrom betrachtet werden, welches durch moderat erhöhte Cortisolspiegel im Rahmen von Depression, Alkoholismus, Adipositas, unzureichend eingestelltem Diabetes mellitus oder dem Syndrom der polyzystischen Ovarien hervorgerufen werden kann. [Nieman et al., 2008, Pecori Giraldi, 2015]

### **1.1.3. Klinik**

Die klinische Präsentation von Patienten mit Cushing Syndrom geht mit einer Vielzahl sehr unterschiedlicher Stigmata und Symptome als Ausdruck metabolischer, katabolischer und neuropsychiatrischer Veränderungen einher. Nur wenige hierunter sind spezifisch für diese seltene Erkrankung, wie etwa Hämatomneigung, Plethora, livide Striae, Muskelschwäche insbesondere der proximalen Muskulatur und eine nicht anderweitig erklärbare Osteoporose. Wesentlich weiter verbreitet in der Allgemeinbevölkerung und damit weniger spezifisch sind Symptome wie Gewichtszunahme und gesteigerter Appetit, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Libidoverlust, Zyklusunregelmäßigkeiten, Reizbarkeit, Depression, vermindertes Konzentrationsvermögen, eingeschränktes Kurzzeitgedächtnis und verlangsamtes Wachstum bei Kindern. Bei der körperlichen Untersuchung fallen neben oben genannten Stigmata auch Stiernacken, Vollmondgesicht, Stammfettsucht und supraklavikuläre Fettpolster als Zeichen der Umverteilung von Fettgewebe auf, während sich an der Haut Veränderungen wie Akne, Hirsutismus und Pergamenthaut manifestieren. Weitere mögliche Untersuchungsbefunde sind gestörte Wundheilung, Hinweise auf Infektneigung und periphere Ödeme. [Nieman, 2015, Nieman et al., 2008]

#### **1.1.4. Diagnostik**

Bei entsprechendem klinischem Verdacht gilt es, die Diagnose anhand von drei biochemischen Screening Testen zu sichern. Nach den Empfehlungen der Endocrine Society Practice Guideline von 2008 [Nieman et al., 2008] können hierfür die Konzentrationen von Cortisol im Mitternachts-Speichel, im 24 Stunden Sammelurin und nach Einnahme von 1mg Dexamethason am Vorabend (Dexamethason-Hemmtest) als gleichwertige Verfahren eingesetzt werden. Bei hoher Vortest-Wahrscheinlichkeit und entsprechendem klinischen Erscheinungsbild kann mit zwei positiven Testergebnissen die Diagnose Cushing Syndrom gestellt werden, während bei weniger eindeutiger Konstellation eine Wiederholung der Diagnostik in 3-6 Monaten empfehlenswert ist.[Arnaldi et al., 2003, Nieman et al., 2008]

Für eine adäquate Therapie muss die Genese des Cushing Syndroms durch weitergehende Diagnostik festgelegt werden. Hierfür ist die Bestimmung des Plasma-ACTH entscheidend: Liegt das basale Plasma ACTH im mittleren Normbereich oder darüber, ist von einer ACTH-Abhängigkeit des CS auszugehen. In diesem Fall sollten zur weiteren Eingrenzung ein CRH-Test und hochdosierter Dexamethason-Hemmtest (8mg) sowie eine Hypophysen-MRT-Untersuchung erfolgen. Lässt sich ACTH ausreichend durch CRH stimulieren und das Serum-Cortisol durch hochdosiertes Dexamethason um mehr als 50% senken, so kann man bei Vorliegen eines Hypophysenadenoms von über 6mm Durchmesser die Diagnose M. Cushing (hypophysäres Cushing Syndrom) stellen. [Arnaldi et al., 2003, Nieman et al., 2008]

Falls sich ein Hypophysenadenom kleiner als 6mm darstellt oder mindestens eines der beiden zuvor genannten Testverfahren gegen ein zentrales Cushing Syndrom spricht, besteht die Indikation für eine selektive Sinus Petrosus Katheterisierung zur Bestimmung des zentral-zu-peripheren ACTH-Konzentrationsgradienten. Bei entsprechendem Gefälle zu Gunsten des zentral gemessenen ACTH kann von der Hypophyse als Ursache ausgegangen werden. Andernfalls muss mittels PET-CT eine dezidierte Suche nach ektop gelegenem neuroendokrinem Tumorgewebe erfolgen. [Arnaldi et al., 2003, Lacroix et al., 2015, Nieman et al., 2008]

Bei einer adrenal Ursache mit intakter hypophysärer und hypothalamischer Regulation ist das ACTH hingegen supprimiert. In diesem Fall fordert der Algorithmus eine Nebennieren-Bildgebung mittels CT (oder MRT) zur Seitenlokalisation bzw. Feststellung von bilateralen Veränderungen. [Arnaldi et al., 2003, Nieman et al., 2008]

### **1.1.5. Therapie**

Therapie der Wahl des M. Cushing ist die transsphenoidale Resektion des Hypophysenadenoms, sofern keine Kontraindikationen wie erhöhtes Operationsrisiko oder außergewöhnliche Tumormorphologie dagegensprechen. Zu den Komplikationen des Eingriffs zählen u.a. persistierende Hypophyseninsuffizienz, Syndrom der inadäquaten Ausschüttung des Antidiuretischen Hormons (SIADH) und Sehstörungen. Nach erfolgreicher Operation besteht eine prinzipiell reversible sekundäre und tertiäre Nebenniereninsuffizienz [Berr et al., 2015], sodass Glukokortikoide substituiert werden müssen. Ob und wann die Substitution beendet bzw. reduziert werden kann, hängt von der Stimulierbarkeit durch ACTH (ACTH-Stimulationstest) im postoperativen Verlauf ab. [Lacroix et al., 2015]

Im Falle eines Rezidivs oder ausbleibender Remission besteht, jedoch mit erhöhtem Risiko für eine Hypophyseninsuffizienz und mit geringerer Erfolgswahrscheinlichkeit, die Option einer erneuten transsphenoidalen Hypophysenoperation.

Eine Alternative stellt hier auch die stereotaktische Bestrahlung des Tumorgewebes dar. Mit zeitlicher Verzögerung von bis zu 5 Jahren kann hier ebenfalls Remission erzielt werden, wobei diese Therapieoption deutlich häufiger zu einer Hypophyseninsuffizienz führt. Der Zeitraum bis zum Erreichen physiologischer Cortisol-Spiegel lässt sich mittels spezifischer medikamentöser Therapie (s.u.) überbrücken. [Lacroix et al., 2015]

Als Ultima Ratio und definitive Therapie kommt schließlich auch eine bilaterale Adrenalektomie in Betracht, die lebenslange Glukokortikoid- und Mineralokortikoid-Substitution erforderlich macht. [Lacroix et al., 2015] Dabei steht die Nebennierenkrise mit vier Ereignissen pro 100 Patientenjahren als gefährlichste und häufigste Komplikation im Vordergrund. Als weitere Komplikation entwickeln knapp ein Viertel der Patienten mit M. Cushing innerhalb von 51 Monaten nach bilateraler Adrenalektomie eine corticotrophe Tumorprogression. [Osswald et al., 2014]

Auch im Falle eines adrenalen Cushing Syndroms wird eine Operation empfohlen. Solange kein Malignitätsverdacht vorliegt, wird in aller Regel laparoskopisch die betroffene Nebenniere entfernt, was ebenso wie bei hypophysenoperierten Patienten zu vorübergehender Nebenniereninsuffizienz führt. Bei floridem Cushing Syndrom auf dem Boden einer bilateralen Hyperplasie müssen meist beide Nebennieren entnommen werden. [Lacroix et al., 2015]

Die medikamentöse Therapie eignet sich vor allem bei akuten Hypercortisolismus-bedingten Komplikationen oder um die Zeit vor einer Operation bzw. bis zum ausreichenden Effekt einer Strahlentherapie zu überbrücken. Auch bei inoperablen Tumoren, nicht lokalisierbarem ACTH-produzierendem Gewebe (okkult ektop) oder nach erfolgloser Operation kann eine Pharmakotherapie indiziert sein. [Lacroix et al., 2015]

In Abhängigkeit vom Wirkmechanismus unterscheidet man Steroidogeneseinhibitoren (z.B. Metyrapon und Ketokonazol), Glukokortikoidrezeptorantagonisten (Mifepristone) und Substanzen, die die ACTH-Freisetzung unterdrücken wie das Somatostatinanalogon Pasireotid oder der Dopaminagonist Cabergolin. Eventuell führt erst eine Kombination aus diesen Medikamenten zu tolerablen Cortisolspiegeln. [Lacroix et al., 2015]

### **1.1.6. Prognose**

Unbehandelt ist die Sterblichkeit dieser Erkrankung auf das Zwei- bis Vierfache erhöht. Häufigste Todesursache sind kardiovaskuläre Ereignisse, denen Hypercortisolismus-bedingte Risikofaktoren wie Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und Hyperkoagulabilität zugrunde liegen. Allein das Risiko für ein venöses thromboembolisches Geschehen ist damit zehnfach erhöht. Aber auch im Gehirn kommt es unter chronischer Glukokortikoidexposition zu strukturellen und vor allem funktionellen Veränderungen wie Hirnvolumenminderung, Abnahme der Gedächtnisleistung, Depressionen sowie Angst- und Schlafstörungen.

Bemerkenswert ist, dass sich die zahlreichen kardiovaskulären, psychopathologischen und neurokognitiven Folgen des Cushing Syndroms nach erfolgreicher Therapie im Sinne biochemischer Remission und somit physiologischer Cortisolspiegel bedauerlicherweise nicht vollständig zurückbilden.

Insbesondere die Lebensqualität bleibt hierdurch nachhaltig beeinträchtigt. [Lacroix et al., 2015, Nader et al., 2016]

## **1.2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung für die Forschung in der Medizin gewonnen. Seinen Ursprung hat diese Entwicklung bereits in den späten 40er Jahren des vergangenen Jahrhunderts mit der Einführung des Karnofsky Index zur Bestimmung des Funktionsniveaus krebskranker Patienten. [Karnofsky, 1949] Diesem folgte eine Vielzahl weiterer Messinstrumente zur Bewertung der Lebensqualität von Patienten im Allgemeinen oder im Kontext bestimmter Erkrankungen. Solche Beobachtungen sind einerseits aus gesundheitsökonomischer Sicht, etwa zur Abwägung konkurrierender Therapieoptionen mittels Kosten-Nutzen-Analysen oder zur Berechnung qualitätskorrigierter Lebensjahre, bedeutsam. Vor allem aber lassen sich damit auch langfristige Folgen von Krankheit, die weit über klinische und laborchemische Remission hinausgehen, antizipieren.

Gesundheit wird in diesem Zusammenhang nicht bloß als die Abwesenheit von Erkrankung verstanden, sondern gemäß WHO als "Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens" definiert. [Organization, 1948]

### **1.2.1. Lebensqualität und Cushing Syndrom**

Mittels standardisierter Fragebögen wie Short-Form 36 health survey (SF-36) und Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ließ sich wiederholt die eingeschränkte gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Cushing Syndrom nachweisen. [Heald et al., 2004, Lindsay et al., 2006] Da diese Fragebögen jedoch nicht krankheitsspezifisch konzipiert sind, wurden 2008 und 2012 zwei weitere Messinstrumente, namentlich CushingQoL [Webb et al., 2008] und Tübingen-CD-25 [Milian et al., 2012a], etabliert, um auch Cushing-spezifische Probleme zu adressieren. In der Folge konnte eine Vielzahl relevanter Faktoren bestimmt werden, welche zu verminderter Lebensqualität beitragen. [Santos et al., 2015] Diese reichen von emotionaler Labilität, Depression, Angst, Ermüdbarkeit, Schlafstörungen, verminderter sexuellem Interesse, veränderter Körperwahrnehmung [Alcalar et al., 2013], kognitiven Einschränkungen (insbesondere reduzierte Gedächtnisleistung) und Veränderungen der Persönlichkeit als Teil einer psychischen Komponente bis zu physischen Faktoren wie Muskelschwäche, Übergewicht,

Schmerz und Hirnsubstanzminderung. [Chen et al., 2013] Am häufigsten beklagen Patienten Abgeschlagenheit (85%), familiäre Konflikte (80%) und Stimmungsschwankungen (61%) [Gotch, 1994].

Im Langzeit-Verlauf beobachtete man, dass solche durch exzessiven Hypercortisolismus hervorgerufenen körperlichen, kognitiven und psychischen Veränderungen trotz biochemischer Remission nicht vollständig reversibel sind [Badia et al., 2014, Forget et al., 2002, Nader et al., 2016, Santos et al., 2012, Wagenmakers et al., 2012].

### **1.2.2. Psychopathologie**

Eine Befragung mittels Beck-Depressions-Inventar (BDI) ergab, dass jeder zweite an Cushing Syndrom erkrankte Patient Depressionen oder Angststörungen erlitt, die sich unter Normalisierung der Cortisolspiegel nicht signifikant zurückbildeten. [Kelly et al., 1996] Der kausale Zusammenhang zwischen Depressionen und eingeschränkter Lebensqualität konnte in der Vergangenheit mehrfach und eindrücklich gezeigt werden. [Valassi et al., 2011]

Um die langfristige Auswirkung chronischer Glukokortikoidexposition auf das Persönlichkeitsprofil zu untersuchen, verglich man Patienten, die an M. Cushing erkrankt waren (74% davon unter biochemischer Kontrolle), diesbezüglich mit gesunden Probanden. Patienten mit Vorgeschichte eines Cushing Syndroms stellten sich als weniger extravagant, neugierig und explorativ heraus, waren größtenteils misstrauischer, pessimistischer, neurotischer, schüchterner, ermüdbarer, aber auch gesellschaftlich erwünschter als ihre Kontrollgruppe und zeigten ausgeprägter das Phänomen sozialer Abhängigkeit. In der Subgruppenanalyse unterschieden sich Patienten mit aktivem Hypercortisolismus von solchen in Remission vor allem durch ihre Angst vor dem Ungewissen, Ermüdbarkeit und Asthenie. [Dimopoulou et al., 2013] Verglich man sie mit Patienten, die ein hormoninaktives Hypophysenadenom aufwiesen, stellten sich signifikante Unterschiede im Hinblick auf Reizbarkeit, Ängstlichkeit, negative Emotionen und Aufmerksamkeit heraus. Diese Daten legen nahe, dass Psychopathologie und maladaptive Persönlichkeitsmerkmale von Cushing-Patienten das irreversible Resultat chronischer zentralnervöser Glukortikoidexposition sind. [Tiemensma et al., 2010]

Insbesondere Kleinhirn, Hippocampus und Basalganglien scheinen von den möglicherweise toxischen Effekten des Hypercortisolismus betroffen zu sein. Beeinflusst werden u.a. Neurogenese, Langzeitpotenzierung, verschiedene Signalkaskaden, Genexpression, Glutamataakkumulation und Glucosestoffwechsel, wobei die genauen zugrunde liegenden Mechanismen nicht abschließend verstanden sind. [Chen et al., 2013] Passend hierzu stellten sich die Volumina von Kleinhirnrinde und Hippocampus bei Patienten mit aktivem Cushing Syndrom signifikant kleiner dar als jene ihrer Kontrollgruppe. [Chen et al., 2013, Santos et al., 2014] Auch langfristig werden trotz hormoneller Remission zahlreiche strukturelle Veränderung im Gehirn von Cushing-Patienten beobachtet. [Andela et al., 2013]

### **1.2.3. Prädiktoren und Einflussgrößen**

In der Literatur gibt es wenige und teilweise widersprüchliche Ergebnisse zur Korrelation anamnestischer, klinischer und laborchemischer Faktoren mit gesundheitsbezogener Lebensqualität von Cushing-Patienten, was vermutlich der geringen Stichprobenzahl an Patienten mit dieser seltenen Erkrankung geschuldet ist. [Badia et al., 2014]

Klare Evidenz besteht darüber, dass die erfolgreiche Therapie der Erkrankung, objektivierbar durch laborchemische Remission, nach Monaten bis Jahren zu einer erkennbaren Verbesserung der Lebensqualität führt [Webb et al., 2008], Depressionen hingegen die Lebensqualität am schwerwiegendsten beeinträchtigen. [Nelson et al., 2013, Valassi et al., 2011]

Diskutiert wird außerdem, dass kürzere Remissionszeit, erhöhter BMI, Hypercortisolismus und in einigen Aspekten das weibliche Geschlecht bei diesen Patienten langfristig mit schlechterer Lebensqualität einhergehen. [Carluccio et al., 2015, Milian et al., 2012b, Nader et al., 2016, Wagenmakers et al., 2012] Am Beispiel von zentralem Cushing Syndrom fand man heraus, dass postoperativ die Anzahl an Begleiterkrankungen sowie das Vorliegen einer Hypophyseninsuffizienz negativ und der Rückgang morgendlicher Cortisol-Spiegel positiv mit der Lebensqualität korrelierten. [Milian et al., 2013, van Aken et al., 2005]

Auch die subjektive Krankheitswahrnehmung spielt eine entscheidende Rolle. In einer Studie zu diesem Thema beobachtete man, dass sich Patienten trotz langfristiger Remission ihres Cushing Syndroms signifikant kranker fühlten als solche, die unter akuten Schmerzen litten.

[Tiemensma et al., 2011] Patienten, die nicht an ihre biochemisch objektivierbare Remission glaubten, hatten signifikant schlechtere Lebensqualität als jene, die bei gleicher Laborkonstellation von ihrer Gesundheit überzeugt waren. [Carluccio et al., 2015]

Bislang konnte kein Zusammenhang von Lebensqualität und Cushing-spezifischen Stigmata wie Hämatomneigung, Plethora oder typischer Fettverteilung nachgewiesen werden [Badia et al., 2014] und ebenso wenig eine Abhängigkeit der Lebensqualität vom zugrunde liegenden Subtyp der Erkrankung. [Santos et al., 2012, Wagenmakers et al., 2012]

### **1.3. Fragestellung**

In Anbetracht dieser unzureichenden Datenlage hinsichtlich der Prädiktoren gesundheitsbezogener Lebensqualität von Patienten mit Cushing Syndrom und motiviert durch Erfahrungen mit über 450 Patienten in Deutschlands einziger Spezialambulanz für diese Erkrankung wird diese Arbeit von der Hypothese geleitet, dass mittels einer hinreichenden Stichprobengröße eine Prädiktion der Lebensqualität von Patienten mit Cushing Syndrom möglich ist.

Hierzu soll die Lebensqualität der Patienten zum Zeitpunkt ihrer Diagnosestellung mit diversen klinischen Untersuchungsbefunden, Laborparametern sowie epidemiologischen und anamnestischen Faktoren korreliert werden. Ihre physische und psychische Befindlichkeit werden dabei mit fünf validierten und teils krankheitsspezifischen Fragebögen erfasst.

Ziel dieser Untersuchung ist es, basierend auf einer multivariaten Analyse unseres Krankheitskollektivs, Prädiktoren für eingeschränkte Lebensqualität zu identifizieren. Dies könnte zukünftig in der Betreuung von Cushing-Patienten frühzeitig Hinweise auf das Ausmaß ihrer Einschränkungen geben und somit den Weg für eine rechtzeitige, intensive und interdisziplinäre Betreuung über den Zeitpunkt klinischer und laborchemischer Remission hinaus bahnen.

## 2. Patientenkollektiv

Sämtliche Patienten, die zur Beantwortung obiger Fragestellung untersucht wurden, sind Bestandteil des Deutschen Cushing Registers CUSTODES (Cushing Syndrome – Therapie und Outcome in Deutschland), das eine standardisiert charakterisierte Cushing-Kohorte beinhaltet und sich die Erfassung krankheitsspezifischer Komorbiditäten und ihrer Relevanz für das Langzeitoutcome zum Ziel gesetzt hat. Dieses Register wurde 2012 als Förderprojekt der Else Kröner Fresenius-Stiftung ins Leben gerufen und sein Protokoll von den Ethikkommissionen aller teilnehmenden Zentren bewilligt. Voraussetzung für die Aufnahme in das Register war die Einverständniserklärung der Patienten zur Studienteilnahme im Rahmen des Exzellenz-Netzwerks für neuroendokrine Tumoren München (NeoExNET).

In der vorliegenden monozentrischen Studie (Medizinische Klinik und Poliklinik IV der Ludwig-Maximilians-Universität München, Direktor Prof. Dr. med. Martin Reincke) wurden ausschließlich prospektive Patienten berücksichtigt, die sich mit begründetem Verdacht zur Abklärung eines Cushing Syndroms vorstellten. Erstdiagnosestellung und Subtypendifferenzierung bzw. Ausschluss der Diagnose Cushing Syndrom erfolgte nach Maßgabe der Endocrine Society Practice Guideline von 2008 [Nieman et al., 2008] und dem Consensus Statement von Arnaldi et al [Arnaldi et al., 2003]. Patienten mit autonomer Cortisolproduktion ohne Vorliegen charakteristischer klinischer Zeichen und Symptome wurden von der Analyse ausgeschlossen. Ebenso unberücksichtigt blieben Patienten mit Pseudocushing, widersprüchlichen Testergebnissen, hormoninaktiven Hypophysen- oder Nebenniereninzidentalomen oder gleichzeitigem Vorliegen eines Conn-Syndroms.

Zwischen 2012 und 2017 wurden insgesamt 230 Patienten erfasst, die obige Kriterien erfüllten, wovon 198 zum Zeitpunkt ihrer Erstvorstellung an der Evaluation gesundheitsbezogener Lebensqualität teilnahmen. Hierunter befanden sich 52 Patienten mit Cushing Syndrom, wovon 39 (75%) an M. Cushing, 10 (19%) an ACTH-unabhängigem CS und 3 (6%) an ektopem CS erkrankt waren. Bei 119 Patienten konnte ein Cushing Syndrom zweimalig im Abstand von 3-6 Monaten biochemisch ausgeschlossen werden. Im Folgenden werden diese als „Ausschluss-Patienten“ bezeichnet. 27 Patienten (5 CS und 22 Ausschluss-Patienten) konnten wegen unzureichender Daten nicht berücksichtigt werden.

## **3. Methodik**

### **3.1. Parameter**

#### **3.1.1. Komorbiditäten**

Patienten mit einem Blutdruck von über 140/90mmHg oder antihypertensiver Dauermedikation bei anamnestisch bestätigtem Bluthochdruck wurden als hyperton bezeichnet. Diabetes mellitus wurde durch einen HbA1c von > 6.5% oder die Einnahme antidiabetischer Medikamente definiert.

#### **3.1.2. Anamnese**

Sämtliche Patienten wurden standardisiert von einem Arzt anamnestiziert und die Vorgeschichte sowie körperliche Veränderungen und Beschwerden protokolliert. Es wurde explizit nach dem Zeitpunkt des ersten Auftretens von Symptomen wie Gewichtszunahme, Blutdruckentgleisung und Cushing-typischen Katabolismus-Zeichen gefragt (Symptomdauer). Patienten, die hierzu keine Angabe machen konnten, wurden in der Auswertung diesbezüglich nicht berücksichtigt. [Berr et al., 2015] Weitere Aspekte, die in die Analyse eingingen, waren Depression und Libidoverlust gemäß Selbsteinschätzung des Patienten.

#### **3.1.3. Körperliche Untersuchung**

Muskelschwäche wurde als das subjektive Unvermögen definiert, aus der Hocke aufzustehen, ohne sich dabei abzustützen. Die übrigen klinischen Zeichen des Cushing Syndroms sind gewissermaßen untersucherabhängig und somit nicht sicher objektivierbar. Insgesamt gab es für den Zeitraum dieser Studie vier verschiedene ärztliche Untersucher, die jeweils ihren Nachfolger persönlich einarbeiteten, um möglichst konstante Untersuchungsmaßstäbe zu gewährleisten. Dokumentiert wurden am entkleideten Patienten untersuchte livide Striae, Vollmondgesicht, Stiernacken, Plethora, Akne, Beinödeme, Haarausfall und Pergamenthaut.

Hämatomneigung setzte voraus, dass der Patient über häufig auftretende blaue Flecken klagte und solche auch tatsächlich zu sehen waren.

### **3.1.4. Körpermaße**

Bestimmt wurden Größe, Gewicht, BMI, Taillenumfang, Hüftumfang, Oberarmumfang und Taille-Hüft Verhältnis sowie Taille-Oberarm Verhältnis.

### **3.1.5. Kreislaufparameter**

Systolischer und diastolischer Blutdruck sowie Puls wurden jeweils dreimal automatisch an einem Oberarm des aufrecht sitzenden Patienten gemessen und hiervon der Mittelwert gebildet.

### **3.1.6. Muskelkraftmessung**

Die Griffstärke wurde mit dem Jamar hydraulic hand dynamometer (Sammons Preston Rolyan, Bolingbrook, IL, USA) an beiden Händen jeweils dreimal bestimmt und der Mittelwert aus den 6 Messungen gebildet. Bei bekannter Muskelschwäche aus anderen Gründen wie neurologischen Erkrankungen wurde die Griffstärke nicht bestimmt.

Für den Chair rising Test wurde der Patient aufgefordert mit maximaler Geschwindigkeit fünfmal nacheinander aus der aufrecht sitzenden Position mit über der Brust verschränkten Armen von einem 45cm hohen Stuhl bis zur vollständigen Extension von Knie- und Hüftgelenken aufzustehen und sich wieder hinzusetzen. Gemessen wurde die Zeit vom Start im Sitzen bis zum vollendeten fünften Aufstehen. [Berr et al., 2017]

### **3.1.7. Bioimpedanz**

Die Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) wurde mit dem body analyzer BIA 2000-S, Data Input (Poecking, Germany) und 50 kHz zu 400µA gemäß Herstellerinformationen durchgeführt. Auf diese Art konnte die Körperzusammensetzung, insbesondere der Anteil an Körperfett bestimmt werden. [Berr et al., 2017]

### **3.1.8. Laborchemische Analysen**

Sämtliche biochemische Untersuchungen erfolgten nach standardisierten Verfahren. Blutproben wurden morgens, nüchtern entnommen. Die Bestimmung von Urin- und Serumcortisol wurde mittels Solid Phase Antigen linked Technik (Cortisol, SPALT, Liaison®, DiaSorin, Saluggia, Italy) durchgeführt. Intra- und Inter-Assay-Variations-Koeffizienten lagen unterhalb von 5 bzw. 7 %. Bis einschließlich September 2015 wurde das freie Urincortisol mittels Chemiluminescence immuno-assay (ADVIA Centaur®, Siemens, Munich, Germany) mit Intra- und Inter-Assay-Variations- Koeffizienten unter 7 % bestimmt.

Das Plasma-ACTH wurde mittels Chemiluminescence immuno-assay (ACTH, CLIA, Liaison®, DiaSorin) gemessen. Intra- und Inter-Assay-Variations- Koeffizienten lagen unterhalb von 13%. Speichelcortisolkonzentrationen wurden mittels luminescence immuno-assay (Cortisol LIA, IBL, Hamburg, Germany) ermittelt, wobei die Intra- und Inter-Assay-Variations- Koeffizienten unterhalb von 9 % bzw. 6 % lagen.

Alle anderen erhobenen Laborparameter (HbA1c, HDL-, LDL- und Gesamt-Cholesterin) sind in unserem Zentrallabor nach standardisierten Methoden ermittelt worden.

Das Dexamethason-Präparat für den Dexamethason-Hemmtest wurde von der Firma Jenapharm hergestellt.

## **3.2. Fragebögen**

Zum Zeitpunkt ihres ersten Besuchs in unserer endokrinologischen Spezialambulanz wurde Patienten bei Aufnahme in das Deutsche Cushing Register ein Katalog aus 5 validierten Fragebögen in deutscher Sprache ausgehändigt. Sie wurden gebeten diese zu Hause ohne zeitliche Vorgabe vollständig auszufüllen und bei ihrem nächsten Besuch mitzubringen oder sie auf postalischem Weg zuzusenden. Die Reihenfolge, mit der die Fragebögen im Folgenden beschrieben werden, entspricht ihrer Anordnung im Katalog. Nur vollständig ausgefüllte Fragebögen wurden ausgewertet.

### **3.2.1. Short Form - 36**

Der Short Form - 36 (SF-36) ist ein generisches, krankheitsunspezifisches Messinstrument, das 8 Dimensionen gesundheitsbezogener Lebensqualität erfragt. Diese sind im einzelnen Vitalität, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden. Jede dieser Komponenten wird mit einigen Fragen abgedeckt, deren Gesamtpunktzahl jeweils in eine Skala von 0-100 transformiert wird. Je niedriger die Punktzahl, desto höher ist das Maß an dimensionsbezogener Einschränkung und umgekehrt. [Bullinger, 1996] Mithilfe der von Ellert et al. [Ellert et al., 2004] ermittelten Koeffizienten lassen sich eine körperliche (PCS) und eine psychische Hauptkomponente (MCS) berechnen, deren Punktzahl ebenfalls mit steigender Lebensqualität zunimmt. 48 Cushing-Patienten und 115 Ausschluss-Patienten füllten diesen Fragebogen vollständig aus und konnten somit berücksichtigt werden.

### **3.2.2. Beck-Depressions-Inventar II**

Das Beck-Depressions-Inventar (BDI II) ist ein krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erfassung des Schweregrades depressiver Symptomatik. Der Fragebogen beinhaltet 21 Aussagen, die bezogen auf die zurückliegenden 2 Wochen mit jeweils 4 Antwortmöglichkeiten einer Likert-Skala bewertet werden können. Mit jeder Frage lassen sich 0-3 Punkte erzielen, sodass man in der Summe zwischen 0 und 63 Punkten erreichen

kann. Ergebnisse unter 13 Punkten werden als minimale, 14-19 Punkte als milde, 20-28 als moderate und 29 bis 63 als schwerwiegende depressive Symptomatik gewertet. Dieser Fragebogen eignet sich nicht zur Bestätigung oder zum Ausschluss von Depression, sondern zur Bestimmung und Vergleichbarkeit ihres Schweregrades. [Beck, 1996] 50 Cushing-Patienten und 118 Ausschluss-Patienten füllten diesen Fragebogen vollständig aus.

### **3.2.3. State- Trait- Angst-Inventar**

Das State- Trait- Angst-Inventar (STAI) beinhaltet 40 Aussagen, die durch den Ausfüllenden auf einer 4-Punkte-Likert-Skala eingeschätzt werden müssen. 20 dieser Aussagen dienen im Teil X1 der Evaluation von Angst als vorübergehendem Zustand, wobei die eine Hälfte auf Angst und die andere auf Angstfreiheit ausgerichtet ist. Antwortmöglichkeiten reichen hier von „überhaupt nicht“ bis „sehr“. Der zweite Teil (X2) untersucht mit weiteren 20 Feststellungen Angst als Persönlichkeitsmerkmal. Hiervon sind 13 Aussagen in Richtung Angst und 7 in Richtung Angstfreiheit formuliert mit jeweils 4 Antwortmöglichkeiten von „fast nie“ bis „fast immer“. Insgesamt können demnach zwischen 20 und 80 Punkten erreicht werden. Je niedriger die erzielte Punktzahl, desto weniger Angst besteht. [Spielberger CD, 1970] 50 Cushing-Patienten füllten den STAI State und 48 den STAI Trait vollständig aus. Beide Fragebögen wurden jeweils von 118 Ausschluss-Patienten ausgefüllt.

### **3.2.4. Cushing's QoL (CushingQOL)**

Beim Cushing's QoL handelt es sich um einen spezifischen Fragebogen, der zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit aktivem Cushing Syndrom konzipiert wurde und sich auf das Zeitfenster der vergangenen 4 Wochen bezieht. 12 Aussagen müssen hierzu jeweils auf einer 5 Punkte Likert Skala bewertet werden. Bei 10 Fragen reichen die Antwortmöglichkeiten von „immer“ bis „nie“, bei 2 Fragen von „sehr“ bis „gar nicht“. Angesprochen werden Schlafstörungen, Schmerzen, Wundheilungsstörung, Hämatomneigung, emotionale Labilität, mangelndes Selbstvertrauen, Körperwahrnehmung, soziale Interaktion, Beeinträchtigung von Freizeit- und Alltagsaktivitäten, Vergesslichkeit und gesundheitsbezogene Zukunftsängste. Die Gesamtpunktzahl wird in eine Skala von 0-100 transformiert, wobei 0 die schlechteste und 100 die beste Lebensqualität indiziert. [Webb et

al., 2008] 52 Cushing-Patienten und 117 Ausschluss-Patienten füllten diesen Fragebogen vollständig aus.

### **3.2.5. Tuebingen CD-25**

Der Tübingen CD-25 ist ein spezifisch für den Morbus Cushing konzipierter Fragebogen, der 6 verschiedene Dimensionen gesundheitsbezogener Lebensqualität thematisiert. Dazu wird die Selbsteinschätzung der Patienten bezogen auf 25 Aussagen mit jeweils fünf Antwortmöglichkeit abgefragt. Im Einzelnen sind dies Depression, sexuelle Aktivität, Umwelt, Essverhalten, körperliche Belastbarkeit und kognitive Leistungsfähigkeit. Jede Aussage ist mit 0-4 Punkten einer Likert-Skala bewertet. Die Summe dieser einzelnen Rohwerte wird linear transformiert, sodass für jede Dimension eine Skala von 0 bis 100 entsteht. Je höher die Punktzahl desto gravierender die jeweilige Beeinträchtigung. Auch für die Gesamtbewertung des Fragebogens ergibt sich durch Summation aller Rohwerte eine übergeordnete Skala zwischen 0 und 100. [Milian et al., 2012a] 46 Cushing-Patienten und 107 Ausschluss-Patienten füllten diesen Fragebogen vollständig aus.

### **3.2.6. Statistische Analyse**

Patienten mit Cushing Syndrom und Ausschluss-Patienten wurden im Falle von Normalverteilung mittels T-Test bei unabhängigen Stichproben und bei fehlender Normalverteilung mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen. Für Vergleiche hinsichtlich binärer Variablen wurde ein Chi-Quadrat-Test angewandt. Zur Berechnung relevanter Prädiktoren eingeschränkter Lebensqualität wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt, welche Alter, Geschlecht und BMI neben dem jeweils untersuchten Faktor einschloss. In der Korrelationsanalyse wurde der Spearman-Rho Korrelationskoeffizient mit seinem jeweiligen Signifikanzwert berechnet. Sämtliche statistische Analysen wurden mit SPSS Statistics 24 (IBM) durchgeführt. Für normalverteilte Werte ist der Mittelwert  $\pm$  S.D. angegeben. Für nicht normalverteilte Werte ist der Median mit Spannweite angegeben. P-Werte unter 0.05 wurden als statistisch signifikant gewertet.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Vergleich zwischen Cushing-Patienten und Ausschluss-Patienten**

Wir verglichen 52 an Cushing Syndrom (CS) erkrankte Patienten mit 119 Ausschluss-Patienten. Tabelle 1 zeigt Grundmerkmale beider Gruppen. Mit einem medianen Alter von 51.7 Jahren (19-79) waren CS-Patienten älter ( $p<0.001$ ) als die Ausschluss-Gruppe (35.5 Jahre (16-73)). CS-Patienten hatten zudem einen geringeren medianen BMI von 29.1 kg/m<sup>2</sup> (20-47) gegenüber 33.8 kg/m<sup>2</sup> (19-56) in der Ausschluss-Gruppe ( $p=0.005$ ), während die Geschlechterverteilung keinen signifikanten Unterschied zeigte (25% Männer bei CS vs. 26% bei Ausschluss-CS,  $p=0.796$ ).

Des Weiteren wurden Cushing-Patienten häufiger mit Hypertonie (94% vs. 69%;  $p<0.001$ ) und Diabetes mellitus (42% vs. 14%;  $p<0.001$ ) diagnostiziert, was mit höheren durchschnittlichen systolischen Blutdruckwerten (148 mmHg  $\pm$  22 vs. 137 mmHg  $\pm$  17;  $p<0.001$ ) und HbA1c-Spiegeln (6.2 % (5.0-10.4) vs. 5.3 (4.7-13.9);  $p<0.001$ ) einherging. Sie hatten im Durchschnitt geringere Muskelkraft, gemessen mittels Griffstärke (27.0 kg (15-52) vs. 29.0 kg (4-69)) und Chair rising Test (8.0 sec (4-26) vs. 7.0 sec (3-14)), und höhere Cortisol-Spiegel in allen drei Screening-Testen (Urincortisol im 24 Stunden-Sammelurin / oberer Grenzwert 4.9 (1.1-130) vs. 1.3 (0.4-4.2);  $p<0.001$ , Cortisol nach Dexamethasonsuppression (DST) 14.7 µg/dl (2-56) vs. 1.0 µg/dl (0.5-4.4);  $p<0.001$ , Speichelcortisol um 23 Uhr 9.3 ng/ml (2-306) vs. 1.0 µg/dl (0.3-10.8);  $p<0.001$ ) auf.

In Übereinstimmung mit höherem BMI wurde bei Ausschluss-Patienten auch ein erhöhter Körperfettanteil (38.4 % (10-57) vs. 33.7 % (11-50);  $p=0.020$ ) gemessen. Hinsichtlich der Körperfettverteilung hatten CS-Patienten ein höheres Verhältnis von Taille zu Hüftumfang (waist-hip ratio, 0.98 (0.8-1.2) vs. 0.91 (0.6-1.1);  $p<0.001$ ) sowie Taille zu Oberarmumfang (waist-arm ratio, 3.6 (2.8-5.5) vs. 3.1 (2.3-4.3);  $p<0.001$ ), was auf stammbetonte Adipositas hinweist. Außerdem zeigten sich bei CS-Patienten höhere Serum-Cholesterin-Spiegel (219.3 mg/dl  $\pm$  53.1 vs. 199.2 mg/dl  $\pm$  36.0;  $p=0.018$ ) und höhere HDL-Cholesterin-Werte (60.0 mg/dl (31-106) vs. 51.0 mg/dl (23-105)  $p=0.045$ ).

Tabelle 1. Eigenschaften der Patienten Teil I

Basisparameter	Referenzbereich	Gesamt Patienten mit CS (n=52)	Zentrales CS (n=39)	Adrenales CS (n=10)	Ektopes CS (n=3)	Ausschluss CS (n=119)	P-Wert Ausschluss CS vs. Gesamt CS
<b>Medianes Lebensalter (Jahre)</b>		51.7 (19-79)	48.8 (19-79)	55.5 (20-69)	59.3 (51-65)	35.5 (16-73)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Medianer BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>		29.1 (20-47)	29.4 (20-47)	29.3 (25-45)	27.8 (24-28)	33.8 (19-56)	<b>0.005</b>
<b>% Männlich</b>		25	21	40	33	26	0.796
<b>% Hypertension</b>		94	92	100	100	69	<b>&lt;0.001</b>
<b>Mittlerer systolischer Blutdruck (mmHg)</b>		147.9 ± 22.3	144.5 ± 20.3	152.5 ± 21.2	177.0 ± 34.8	136.6 ± 17.2	<b>&lt;0.001</b>
<b>% Diabetes mellitus</b>		42	36	50	100	14	<b>&lt;0.001</b>
<b>Medianer HbA1c (%)</b>		6.2 (5.0-10.4)	6.1 (5.0-10.4)	6.3 (5.1-7.7)	6.8 (5.8-6.9)	5.3 (4.7-13.9)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Medianer Körperfettanteil (%)</b>		33.7 (11-50)	35.2 (11-50)	31.7 (21-50)	32.5 (21-33)	38.4 (10-57)	<b>0.020</b>
<b>Mediane waist-hip ratio</b>		0.98 (0.8-1.2)	1.01 (0.8-1.2)	0.97 (0.9-1.1)	1.03 (0.9-1.2)	0.91 (0.6-1.1)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Mediane waist-arm ratio</b>		3.6 (2.8-5.5)	3.6 (2.8-5.5)	3.5 (2.8-3.8)	4.2 (3.2-4.5)	3.1 (2.3-4.3)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Mediane Griffstärke (kg)</b>		27.0 (15-52)	26.5 (15-49)	28.5 (16-52)	20.0 (16-24)	29.0 (4-69)	<b>0.033</b>
<b>Medianer Chair rising Test (sec)</b>		8.0 (4-26)	8.0 (4-26)	8.0 (6-18)	13.0 (11-15)	7.0 (3-14)	<b>0.001</b>
<b>Freies Urin-cortisol / oberen Normwert</b>	<1	4.9 (1.1-130)	4.9 (1.2-130)	3.5 (1.1-6.3)	13.4 (8.5-49.6)	1.3 (0.4-4.2)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Medianer DST 1 mg, Serum Cortisol (µg/dl)</b>	<2.0	14.7 (2-56)	14.5 (4-40)	12.8 (2-34)	50.8 (48-56)	1.0 (0.5-4.4)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Medianes 23:00 Uhr Speichel Cortisol (ng/ml)</b>	<1.0	9.3 (2-306)	9.3 (2-306)	5.9 (2-12)	19.1 (15-112)	1.0 (0.3-10.8)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Mittleres totales Cholesterin (mg/dl)</b>	120-240	219.3 ± 53.1	221.5 ± 52.6	204.0 ± 43.6	238.0 ± 93.0	199.2 ± 36.0	<b>0.018</b>
<b>Mittleres LDL-Cholesterin (mg/dl)</b>		135.6 ± 51.2	139.3 ± 50.0	116.8 ± 41.7	146.7 ± 94.5	122.9 ± 33.1	0.113
<b>Medianes HDL-Cholesterin (mg/dl)</b>	35-75	60.0 (31-106)	60.0 (31-106)	60.0 (40-84)	56.0 (52-87)	51.0 (23-105)	<b>0.045</b>

**Abkürzungen:** CS, Cushing's syndrome; BMI, Body Mass Index; DST, Dexamethasone Suppression Test; LDL, Low Density Lipoprotein; HDL, High Density Lipoprotein.

In Hinblick auf Stigmata und Symptome fielen bei CS-Patienten häufiger Mondgesicht (79% vs. 50%; p<0.001), Stiernacken (77% vs. 42%; p<0.001), Plethora (80% vs. 38%; p<0.001), Hämatomneigung (67% vs. 22%; p<0.001), Pergamenthaut (42% vs. 5%; p<0.001), periphere Ödeme (48% vs. 19%; p<0.001), proximale Muskelschwäche (44% vs. 16%; p<0.001) und verminderte Libido (56% vs. 38%; p=0.048) auf. Keine signifikanten Unterschiede konnten bezüglich der Häufigkeit von lividen Striae (29% der CS vs. 24% der Ausschluss-Patienten; 0.498), Haarverlust (35% der CS vs. 34% der Ausschluss-Patienten; 0.861) und Depressionen (35% der CS vs. 38% der Ausschluss-Patienten; 0.661) festgestellt werden. Akne trat häufiger bei der Kontrollgruppe auf (28% vs. 10%; p=0.009) (Tabelle 2.).

Tabelle 2. Eigenschaften der Patienten Teil II

Symptome	Gesamt Patienten mit CS (n=52)	Zentrales CS (n=39)	Adrenales CS (n=10)	Ektopes CS (n=3)	Ausschluss CS (n=119)	P-Wert Ausschluss CS vs. Gesamt CS
% Mondgesicht	79	79	70	100	50	<0.001
% Stiernacken	77	82	60	67	42	<0.001
% Striae	29	31	20	33	24	0.498
% Plethora	80	89	40	100	38	<0.001
% Hämatome	67	69	60	67	22	<0.001
% Pergamenthaut	42	49	10	67	5	<0.001
% Akne	10	13	0	0	28	0.009
% Haarverlust	35	39	20	33	34	0.861
% Periphere Ödeme	48	49	40	67	19	<0.001
% Proximale Muskelschwäche	44	44	40	67	16	<0.001
% Libidoverlust	56	56	63	33	38	0.048
% Depression	35	31	60	0	38	0.661

**Abkürzungen:** CS, Cushing's Syndrome

Die Untersuchung gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigte, dass CS-Patienten geringere Werte in der körperlichen Hauptkomponente des SF-36 Fragebogens (PCS) erzielten (51.7 (2-110) vs. 76.7 (-12-122); p=0.018) (Tabelle 3). Andererseits hatten Patienten der Ausschluss-Gruppe ein höheres mittels STAI-Trait Fragebogen erfasstes Niveau an Ängstlichkeit (47.0 (20-80) vs. 42.0 (22-65); p=0.009). Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen wurden hinsichtlich der Ergebnisse von CushingQoL, Tuebingen25, BDI II, STAI-State und SF-36 MCS festgestellt. In der Subgruppenanalyse unterschieden sich Patienten mit hypophysärem und adrenalem CS in keinem der Fragebögen signifikant.

Tabelle 3. Eigenschaften der Patienten Teil III

QoL Fragebögen	Niedrigstes bis bestes Ergebnis	Gesamt Patienten mit CS (n=52)	Zentrales CS (n=39)	Adrenales CS (n=10)	Ektopes CS (n=3)	Ausschluss CS (n=119)	P-Wert Ausschluss CS vs. Gesamt CS
<b>CushingQoL</b>	0 - 100	46.5(8-77)	46.0 (8-73)	47.0 (23-77)	50.0 (50-60)	44.0 (4-98)	0.520
<b>Tuebingen25</b>	100 - 0	35.5 (3-84)	37.0 (3-84)	31.5 (6-69)	26.0 (21-29)	40.0 (0-96)	0.547
<b>BDI II</b>	63 - 0	9.0 (2-47)	9.0 (2-47)	13.5 (5-46)	8.0 (6-9)	17.0 (0-48)	0.106
<b>STAI State</b>	80 - 20	44.5 (23-74)	45.0 (23-74)	43.5 (27-65)	30.0 (30-37)	48.0 (21-76)	0.183
<b>STAI Trait</b>	80 - 20	42.0 (22-65)	42.0 (26-61)	43.0 (22-65)	29.0 27-41)	47.0 (20-80)	<b>0.009</b>
<b>SF-36 PCS</b>	-31 - 145	51.7 (2-110)	50.8 (2-110)	59.0 (2-105)	33.5 (29-48)	76.7 (-12-122)	<b>0.018</b>
<b>SF-36 MCS</b>	-32 - 140	61.7 (-3-103)	61.7 (-3-101)	38.8 (5-82)	81.5 (69-103)	55.3 (-9-103)	0.289

**Abkürzungen:** CS, Cushing's Syndrome; QoL, Quality of Life; BDI II, Beck Depression Inventory II; STAI, State-Trait-Anxiety Inventory; SF-36 PCS, Short Form 36 Physical Component Summary; SF-36 MCS, Short Form 36 Mental Component Summary.

## **4.2. Prädiktoren gesundheitsbezogener Lebensqualität von Patienten mit Cushing Syndrom**

Mittels multipler linearer Regressionsanalyse wurden Faktoren bestimmt, die das Ergebnis der Lebensqualitätsbefragung von Cushing-Patienten signifikant beeinflussten. Neben dem jeweils untersuchten Parameter wurden Alter, Geschlecht und BMI als Kovariablen mitberücksichtigt. Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse dieser Analyse.

Das Chair rising Test Ergebnis beeinflusste sowohl den PCS-Score ( $p=0.007$ ) als auch den CushingQoL-Score ( $p=0.020$ ) signifikant. Dabei korrelierte die für den Test benötigte Zeit umgekehrt und moderat mit der körperlichen Komponente gesundheitsbezogener Lebensqualität (PCS,  $r=-0.476$ ;  $p=0.001$ ; Abb.1). Die Griffstärke hingegen trug gemäß Regressionsanalyse nicht signifikant zu den Fragebogenergebnissen bei.

Der Cortisol-Wert nach Dexamethasonsuppression beeinflusste das PCS-Ergebnis signifikant ( $p=0.014$ ) und korrelierte umgekehrt und moderat mit diesem ( $r=-0.458$ ;  $p=0.001$ ; Abb. 2). Cortisolspiegel im 24-Stunden Sammelurin und Mitternachtsspeichel hatten keinen signifikanten Effekt auf die Fragebogenergebnisse. Die HDL-Cholesterin-Werte trugen in der Regressionsanalyse signifikant zu den Ergebnissen des CushingQoL ( $p=0.018$ ) und Tuebingen25 ( $p=0.016$ ) bei. Zudem zeigte sich eine positive Korrelation von HDL-Cholesterin-Spiegel und CushingQoL ( $r=0.338$ ;  $p=0.018$ ) bzw. Tuebingen25 ( $r=-0.386$ ;  $p=0.011$ ), wohingegen LDL-Cholesterin und Gesamt-Cholesterin keinen relevanten Einfluss hatten.

Obwohl sich ein höherer Körperfettanteil negativ auf den Tuebingen25 Fragebogen ( $p=0.046$ ) auswirkte, hatte der BMI keinen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität.

In Hinblick auf Symptome und Beschwerden der Patienten zeigte sich, dass das Vorliegen von selbstberichteter Depression die Ergebnisse sämtlicher Fragebögen (außer PCS mit  $p=0.889$ ) negativ beeinflusst: CushingQoL ( $p=0.012$ ), Tuebingen25 ( $p=0.038$ ), BDI II ( $p=0.021$ ), STAI-State ( $p=0.044$ ), STAI-Trait ( $p=0.047$ ) und MCS ( $p=0.001$ ). Proximale Muskelschwäche ging mit niedrigeren Tuebingen25 Werten ( $p=0.024$ ) einher und Pergamenthaut mit niedrigerem PCS ( $p=0.030$ ). Andere Symptome wie Mondgesicht, livide Striae, Plethora, Hämatomneigung, Akne, Haarausfall, periphere Ödeme, verminderte Libido und Symptomdauer beeinflussten die Ergebnisse der Lebensqualitätsbefragung nicht

signifikant und auch die Anzahl an Symptomen korrelierte nicht signifikant mit den Fragebogenergebnissen.

Tabelle 4. Regressionsanalyse für Patienten mit Cushing Syndrom

	CushingQoL	Tuebingen25	BDI II	STAI state	STAI trait	SF-36 PCS	SF-36 MCS
<b>Lebensalter</b>	ns, p= 0.489	ns, p= 0.112	ns, p= 0.489	ns, p= 0.221	ns, p= 0.600	ns, p= 0.645	ns, p= 0.745
<b>BMI</b>	ns, p= 0.599	ns, p= 0.996	ns, p= 0.397	ns, p= 0.870	ns, p= 0.444	ns, p= 0.972	ns, p= 0.714
<b>Männliches Geschlecht</b>	ns, p= 0.703	ns, p= 0.932	ns, p= 0.830	ns, p= 0.188	ns, p= 0.642	ns, p= 0.714	ns, p= 0.263
<b>Hypertonie</b>	ns, p= 0.647	ns, p= 0.235	ns, p= 0.412	ns, p= 0.856	ns, p= 0.375	<b>ts, p= 0.051 r= -0.269 (p=0.064)</b>	ns, p= 0.887
<b>Mittlerer systolischer Blutdruck</b>	ns, p= 0.911	ns, p= 0.757	ns, p= 0.389	ns, p= 0.783	ns, p= 0.261	ns, p= 0.493	ns, p= 0.842
<b>Diabetes mellitus</b>	ns, p= 0.941	ns, p= 0.964	ns, p= 0.996	ns, p= 0.837	ns, p= 0.869	ns, p= 0.794	ns, p= 0.540
<b>HbA1c</b>	ns, p= 0.573	ns, p= 0.977	ns, p= 0.838	ns, p= 0.652	ns, p= 0.501	ns, p= 0.454	ns, p= 0.886
<b>Körperfettanteil</b>	ns, p= 0.328	<b>(+) p= 0.046 r= 0.253 (p=0.098)</b>	ns, p= 0.735	ns, p= 0.725	ns, p= 0.530	ns, p= 0.123	ns, p= 0.138
<b>Waist-hip ratio</b>	ns, p= 0.401	ns, p= 0.729	ns, p= 0.684	ns, p= 0.315	ns, p= 0.925	ns, p= 0.896	ns, p= 0.522
<b>Waist-arm ratio</b>	ns, p= 0.574	ns, p= 0.759	ns, p= 0.319	ns, p= 0.241	ns, p= 0.927	ns, p= 0.341	<b>(+) p= 0.010 r= 0.356 (p=0.015)</b>
<b>Mittlere Griffstärke</b>	ns, p= 0.516	ns, p= 0.640	ns, p= 0.609	ns, p= 0.747	ns, p= 0.702	ns, p= 0.151	ns, p= 0.207
<b>Chair rising Test</b>	<b>(-) p= 0.020 r= -0.189 (p= 0.207)</b>	ns, p= 0.055	ns, p= 0.163	ns, p= 0.241	ns, p= 0.199	<b>(-) p= 0.007 r= -0.476 (p=0.001)</b>	ns, p= 0.074
<b>Urin Cortisol</b>	ns, p= 0.109	ns, p= 0.365	ns, p= 0.259	ns, p= 0.150	ns, p= 0.270	ns, p= 0.846	ns, p= 0.229
<b>DST* 1 mg. Serum Cortisol</b>	ns, p= 0.356	ns, p= 0.627	ns, p= 0.252	ns, p= 0.784	ns, p= 0.547	<b>p= 0.014 r= -0.458 (p=0.001)</b>	ns, p= 0.261
<b>23:00 Uhr Speichel Cortisol</b>	ns, p= 0.127	ns, p= 0.423	ns, p= 0.323	ns, p= 0.077	ns, p= 0.265	ns, p= 0.804	ns, p= 0.209
<b>Gesamt Cholesterin</b>	ns, p= 0.337	ns, p= 0.459	ns, p= 0.358	ns, p= 0.336	ns, p= 0.225	ns, p= 0.665	ns, p= 0.661
<b>LDL-Cholesterin</b>	ns, p= 0.919	ns, p= 0.939	ns, p= 0.633	ns, p= 0.596	ns, p= 0.502	ns, p= 0.784	ns, p= 0.992
<b>HDL-Cholesterin</b>	<b>(+) p= 0.037 r= 0.338 (p=0.018)</b>	<b>(-) p= 0.016 r= -0.386 (p=0.011)</b>	ns, p= 0.476	ns, p= 0.872	ns, p= 0.802	<b>ts, (+) p= 0.095</b>	ns, p= 0.665
<b>Symptomdauer</b>	ns, p= 0.767	ns, p= 0.237	ns, p= 0.170	ns, p= 0.928	ns, p= 0.749	ns, p= 0.610	ns, p= 0.219
<b>Mondgesicht</b>	ns, p= 0.592	ns, p= 0.998	ns, p= 0.934	ns, p= 0.718	ns, p= 0.287	ns, p= 0.332	<b>ts, (+) p= 0. 071</b>
<b>Stiernacken</b>	ns, p= 0.294	ns, p= 0.371	<b>ts, (-) p= 0.061</b>	<b>(-) p&lt;0.001</b>	<b>(-) p= 0.005</b>	ns, p= 0.870	ns, p= 0.124
<b>Striae</b>	ns, p= 0.176	ns, p= 0.213	ns, p= 0.152	ns, p= 0.670	ns, p= 0.976	ns, p= 0.583	ns, p= 0.396
<b>Plethora</b>	ns, p= 0.657	ns, p= 0.323	ns, p= 0.822	ns, p= 0.311	ns, p= 0.768	<b>ts, (-) p= 0.052</b>	ns, p= 0.362
<b>Hämatome</b>	ns, p= 0.083	<b>ts, (+) p= 0.058</b>	ns, p= 0.710	ns, p= 0.415	ns, p= 0.690	<b>ts, (-) p= 0. 073</b>	ns, p= 0.702
<b>Pergamenthaut</b>	ns, p= 0.130	ns, p= 0.634	ns, p= 0.942	ns, p= 0.210	ns, p= 0.684	<b>(-) p= 0.030</b>	ns, p= 0.772
<b>Akne</b>	ns, p= 0.923	ns, p= 0.277	ns, p= 0.424	ns, p= 0.852	ns, p= 0.548	ns, p= 0.563	ns, p= 0.884
<b>Haarverlust</b>	ns, p= 0.645	ns, p= 0.725	ns, p= 0.676	ns, p= 0.538	ns, p= 0.792	ns, p= 0.921	ns, p= 0.477
<b>Periphere Ödeme</b>	ns, p= 0.700	ns, p= 0.687	ns, p= 0.187	ns, p= 0.193	<b>ts, (-) p= 0.067</b>	ns, p= 0.257	ns, p= 0.124
<b>Proximale Muskelschwäche</b>	ns, p= 0.326	<b>(+) p= 0.024</b>	ns, p= 0.163	ns, p= 0.895	ns, p= 0.101	ns, p= 0.287	ns, p= 0.774

	CushingQoL	Tuebingen25	BDI II	STAI state	STAI trait	SF-36 PCS	SF-36 MCS
<b>Libidoverlust</b>	ns, p= 0.533	ns, p= 0.190	ns, p= 0.251	ns, p= 0.463	ns, p= 0.871	ns, p= 0.211	ns, p= 0.545
<b>Depression</b>	(-) p= <b>0.012</b>	(+) p= <b>0.038</b>	(+) p= <b>0.021</b>	(+) p= <b>0.044</b>	(+) p= <b>0.047</b>	ns, p= 0.889	(-) p= <b>0.001</b>
<b>Symptomzahl</b>	ns, p= 0.097 r= 0.282 (p= 0.058)	(+) p= <b>0.022</b>	ns, p= 0.444	ns, p= 0.894	ns, p= 0.536	ns, p= 0.110	ns, p= 0.681

**Abkürzungen:** CS, Cushing's syndrome; BMI, Body Mass Index; DST, Dexamethasone Suppression Test; LDL, Low Density Lipoprotein; HDL, High Density Lipoprotein; SF-36 PCS, Short Form36 Physical Component Summary; SF-36 MCS, Short Form 36 Mental Component Summary; ns, nicht signifikant ( $p>0.05$ ) in der Regressionsanalyse; ts, tendenziell signifikant in der Regressionsanalyse ( $0.1>p>0.05$ ); p, p-Wert in der Regressionsanalyse; (+), positiver Einfluss in der Regressionsanalyse; (-), negativer Einfluss in der Regressionsanalyse; (p), p-Wert in der Korrelationsanalyse; r, Korrelationskoeffizient in der Spearman-Rho Korrelationsanalyse.

Abb.1 Korrelation von Chair rising Test Ergebnis in sec und PCS score bei CS-Patienten

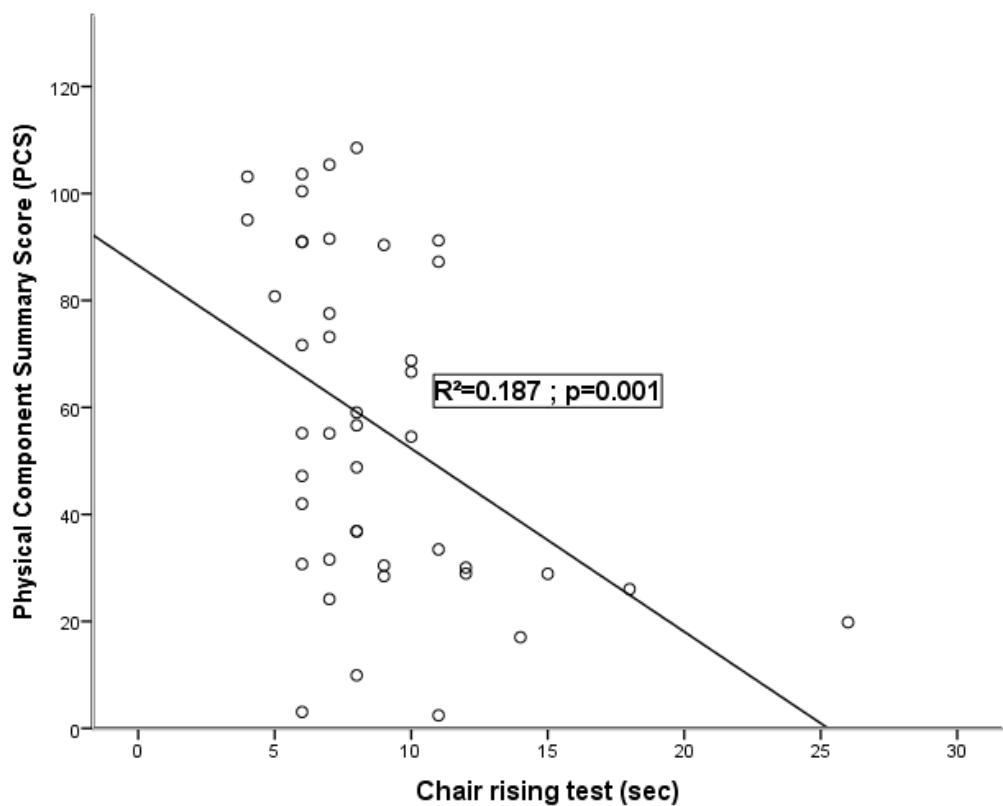
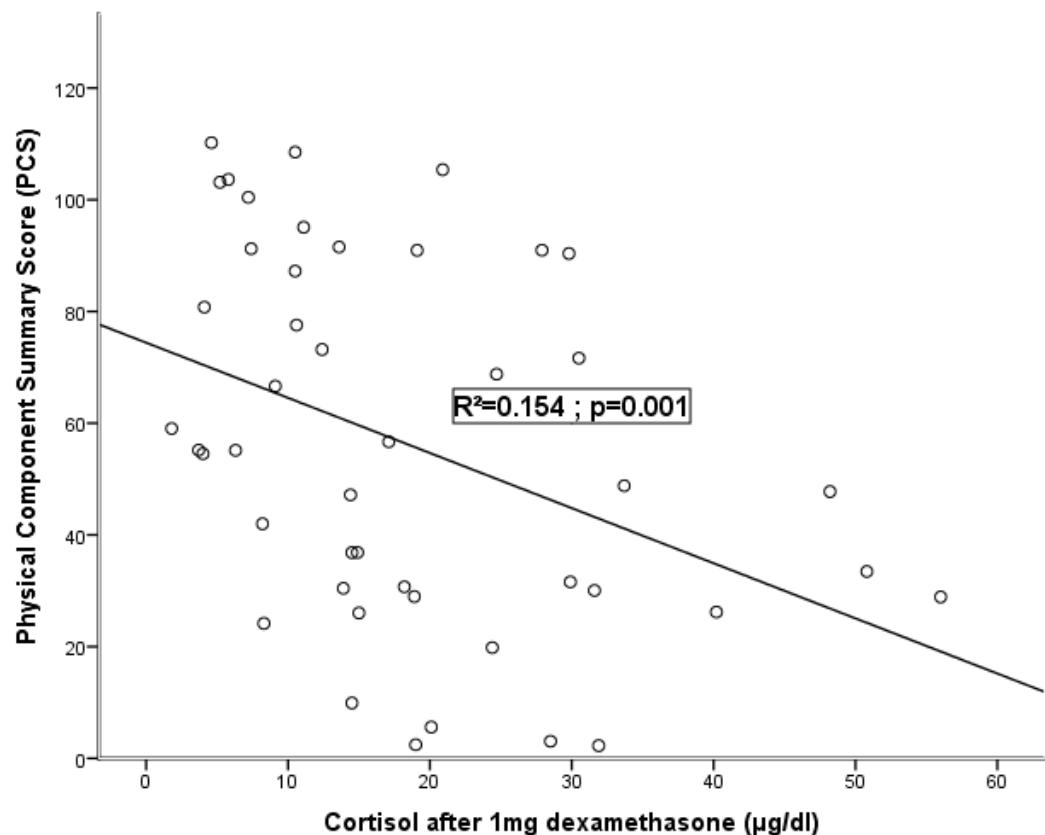


Abb.2 Korrelation von Cortisol nach Dexamethason in µg/dl mit PCS Score bei CS-Patienten



### **4.3. Prädiktoren gesundheitsbezogener Lebensqualität bei Ausschluss-Patienten**

Innerhalb der Gruppe von Ausschluss-Patienten wurde ebenfalls eine Regressionsanalyse unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und BMI durchgeführt, um relevante Prädiktoren eingeschränkter Lebensqualität zu bestimmen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tabelle 5 detailliert dargestellt. In dieser Gruppe zeigte sich, dass höheres Alter mit geringerer Lebensqualität bezogen auf körperliche Gesundheit (PCS) verbunden war ( $p=0.001$ ). Der Korrelationskoeffizient lag bei -0.354. Auch der BMI korrelierte invers ( $r=-0.217$ ,  $p=0.020$ ) mit dem PCS Score und zeigte negativen Einfluss in der Regressionsanalyse ( $p=0.013$ ). Abgesehen vom SF-36 beeinflusste das männliche Geschlecht den Ausgang sämtlicher Fragebögen positiv mit  $p$ -Werten zwischen 0.001 und 0.013. Diabetes mellitus als Vorerkrankung hingegen trug zu geringerer Lebensqualität gemäß Tuebingen25 ( $p=0.001$ ), BDI II ( $p=0.030$ ), STAI trait ( $p=0.013$ ), PCS ( $p=0.009$ ) und MCS ( $p<0.001$ ) bei. In Übereinstimmung hiermit korrelierte der HbA1c-Spiegel (schwach) mit den Tübingen25 ( $r=0.249$ ) und PCS ( $r=-0.190$ ) Werten und trug in der Regressionsanalyse signifikant zu deren Erklärung bei. Die mittels Impedanzanalyse gemessene prozentuale Menge an Körperfett konnte das Ergebnis des BDI II signifikant ( $p=0.012$ ) erklären, der Korrelationskoeffizient betrug hierbei 0.240.

Griffstärke korrelierte hochsignifikant mit Lebensqualität gemäß Tuebingen25 ( $r=-0.357$ ,  $p<0.001$ ), BDI II ( $r=-0.370$ ,  $p<0.001$ ) und STAI State ( $r=-0.371$ ,  $p<0.001$ ) allesamt mit signifikantem Einfluss in der Regressionsanalyse ( $p=0.004$ , bzw. 0.008 und 0.013). Der Chair rising Test korrelierte signifikant ( $p<0.001$ ) mit dem PCS ( $r=-0.401$ ) und zeigte ebenfalls signifikanten Einfluss in der Regressionsanalyse ( $p=0.001$ ).

Interessanterweise trugen höhere systolische Blutdruckwerte in der Regressionsanalyse zu besseren Fragebogenergebnissen gemäß CushingQoL ( $p=0.002$ ) und STAI Trait ( $p=0.024$ ) bei. Der Korrelationskoeffizient für den CushingQoL betrug 0.252 ( $p=0.006$ ), für den STAI Trait -0.278 ( $p=0.002$ ).

Keinen signifikanten Einfluss auf die Fragebögen hatten waist-hip und waist-arm ratio, basales Serum Cortisol und die Lipoproteine Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin.

Mehrere klinische Zeichen und Symptome trugen signifikant zu den Ergebnissen der Fragebögen bei. Hämatomneigung ging mit verminderter Lebensqualität gemäß sämtlicher Fragebögen außer PCS ( $p=0.199$ ) einher. Die p-Werte in der Regressionsanalyse rangierten zwischen 0.002 und 0.048. Auch Pergamenthaut trug negativ zu gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß Tuebingen25 ( $p=0.024$ ), BDI II ( $p=0.023$ ), STAI State ( $p=0.038$ ), STAI Trait ( $p=0.004$ ) und PCS ( $p=0.036$ ) bei. Haarverlust war assoziiert mit verminderter Lebensqualität gemäß sämtlichen Fragebögen bis auf STAI Trait ( $p=0.103$ ), p-Werte hierzu lagen in der Regressionsanalyse zwischen <0.001 und 0.031. Auch das Vorliegen von peripheren Ödemen hatte signifikant negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Ausschluss-Patienten (CushingQoL ( $p<0.001$ ), Tuebingen25 ( $p=0.001$ ), BDI II ( $p=0.002$ ), PCS ( $p=0.002$ ) und MCS ( $p=0.027$ )). Proximale Myopathie - definiert durch das Unvermögen aus der Hocke aufzustehen, ohne sich dabei abzustützen - beeinflusste den Ausgang des CushingQoL ( $p=0.008$ ) und PCS ( $p<0.001$ ) negativ. Verminderte Libido war assoziiert mit geringerer Lebensqualität gemäß Auswertung der Ergebnisse von CushingQoL ( $p=0.002$ ), Tuebingen25 ( $p=0.002$ ), BDI II ( $p=0.009$ ), STAI Trait ( $p=0.014$ ) und MCS ( $p=0.022$ ). Das Vorliegen einer Depression nach Selbsteinschätzung des Patienten stellte sich als sicherer Prädiktor verminderter gesundheitsbezogener Lebensqualität heraus. In der Regressionsanalyse zeigte sich ein hochsignifikanter ( $p<0.001$ ) Beitrag an dem Ergebnis sämtlicher Fragebögen abgesehen vom PCS ( $p=0.047$ ). Andere Symptome wie Mondgesicht, Stiernacken, livide Striae, Plethora, Akne sowie die Dauer der Symptome beeinflussten die Lebensqualität nicht signifikant. Die Gesamtzahl an Symptomen hingegen war in der Regressionsanalyse ein verlässlicher ( $p<0.001$ ) Prädiktor für eingeschränkte Lebensqualität gemäß sämtlichen Fragebögen. In der Korrelationsanalyse zeigten sich durchweg hochsignifikante Korrelationen mit Koeffizienten zwischen 0.338 und 0.550.

Tabelle 5. Regressionsanalyse für die Ausschluss-CS-Gruppe

	CushingQoL	Tuebingen25	BDI II	STAI state	STAI trait	SF-36 PCS	SF-36 MCS
<b>Lebensalter</b>	ts, (-) p= 0.099	ns, p= 0.631	ns, p= 0.961	ns, p= 0.511	ns, p= 0.750	(-) p= <b>0.001</b> r= -0.354 (p<0.001)	ns, p= 0.738
<b>BMI</b>	ts, (-) p= 0.089	ts, (+) p= 0.055	ns, p= 0.432	ns, p= 0.977	ns, p= 0.973	(-) p= <b>0.013</b> r= -0.217 (p= 0.020)	ns, p= 0.717
<b>Männliches Geschlecht</b>	(+) p= <b>0.001</b>	(-) p= <b>0.013</b>	(-) p= <b>0.005</b>	(-) p= <b>0.009</b>	(-) p= <b>0.008</b>	ns, p= 0.164	ns, p= 0.106
<b>Hypertonie</b>	ts, (+) p= 0.079	ns, p= 0.174	ts, (-) p= 0.082	ts, (-) p= 0.059	ts, (-) p= 0.050	ns, p= 0.625	ns, p= 0.135
<b>Mittlerer systolischer Blutdruck</b> <i>(p= 0.006)</i>	<b>p= 0.002</b> <i>r= 0.252</i> <i>(p= 0.006)</i>	ts, (-) p= 0.060	ts, (-) p= 0.062	ns, p= 0.131	(-) p= <b>0.024</b> <i>r= -0.278</i> <i>(p= 0.002)</i>	(+) p= <b>0.006</b> <i>r= 0.120</i> <i>(p= 0.204)</i>	ns, p= 0.240
<b>Diabetes mellitus</b>	ts, (-) p= 0.078	(+) p= <b>0.001</b>	(+) p= <b>0.030</b>	ts, (+) p= 0.091	(+) p= 0.013	(-) p= <b>0.009</b>	(-) p= < <b>0.001</b>
<b>HbA1c</b>	ts (-) p= 0.090	(+) p= <b>0.003</b> <i>r= 0.249</i> <i>(p= 0.010)</i>	(+) p= <b>0.027</b> <i>r= 0.127</i> <i>(p= 0.175)</i>	ns, p= 0.131	ts, (+) p= 0.061	ns, p= 0.197	(-) p= <b>0.013</b> <i>r= -0.190</i> <i>(p= 0.044)</i>
<b>Körperfettanteil</b>	ns, p= 0.141	ns, p= 0.433	(+) p= <b>0.012</b> <i>r= 0.240</i> <i>(p= 0.009)</i>	ns, p= 0.323	ns, p= 0.118	ns, p= 0.395	ts, (-) p= 0.097
<b>Waist-hip ratio</b>	ts, (+) p= 0.073	ns, p= 0.330	ns, p= 0.488	ns, p= 0.644	ns, p= 0.666	(+) p= <b>0.010</b> <i>r= -0.005</i> <i>(p= 0.959)</i>	ns, p= 0.633
<b>Waist- arm ratio</b>	ns, p= 0.111	ns, p= 0.341	ns, p= 0.400	ns, p= 0.262	ns, p= 0.798	ts, (+) p= 0.084	ns, p= 0.945
<b>Mittlere Griffstärke</b>	ns, p= 0.115	(-) p= <b>0.004</b> <i>r= -0.357</i> <i>(p&lt;0.001)</i>	(-) p= <b>0.008</b> <i>r= -0.370</i> <i>(p&lt;0.001)</i>	(-) p= <b>0.013</b> <i>r= -0.371</i> <i>(p&lt;0.001)</i>	ts, (-) p= 0.061	ts, (+) p= 0.078	ts, (+) p= 0.071
<b>Chair rising Test</b>	ns, p= 0.104	ns, p= 0.360	ns, p= 0.203	ns, p= 0.475	ns, p= 0.465	(-) p= <b>0.001</b> <i>r= -0.401</i> <i>(p&lt;0.001)</i>	ns, p= 0.253
<b>Urin Cortisol</b>	ns, p= 0.455	ns, p= 0.826	ns, p= 0.388	ns, p= 0.863	ns, p= 0.476	ns, p= 0.785	ns, p= 0.656
<b>DST* 1 mg. Serum Cortisol</b>	ns, p= 0.315	ns, p= 0.621	ns, p= 0.403	ns, p= 0.490	ns, p= 0.943	ns, p= 0.497	ns, p= 0.509
<b>23:00 Uhr Speichel Cortisol</b>	ns, p= 0.249	ns, p= 0.437	ns, p= 0.550	ns, p= 0.193	ns, p= 0.847	ns, p= 0.182	ns, p= 0.433
<b>Gesamt Cholesterin</b>	ns, p= 0.519	ns, p= 0.929	ns, p= 0.334	ns, p= 0.495	ns, p= 0.736	ns, p= 0.876	ns, p= 0.532
<b>LDL-Cholesterin</b>	ns, p= 0.235	ns, p= 0.333	ts, (+) p= 0.054	ns, p= 0.205	ns, p= 0.270	ns, p= 0.446	ns, p= 0.197
<b>HDL-Cholesterin</b>	ns, p= 0.933	ns, p= 0.356	ns, p= 0.218	ns, p= 0.583	ns, p= 0.760	ns, p= 0.758	ns, p= 0.499
<b>Symptomdauer</b>	ns, p= 0.169	ns, p= 0.289	ns, p= 0.802	ns, p= 0.725	ns, p= 0.733	ns, p= 0.155	ns, p= 0.532
<b>Mondgesicht</b>	ns, p= 0.565	ns, p= 0.590	ns, p= 0.968	ns, p= 0.839	ns, p= 0.650	ns, p= 0.136	ns, p= 0.445
<b>Stiernacken</b>	ns, p= 0.295	ns, p= 0.307	ns, p= 0.294	ns, p= 0.909	ns, p= 0.301	ts, (-) p= 0.072	ns, p= 0.834
<b>Striae</b>	ns, p= 0.708	ns, p= 0.476	ns, p= 0.246	ns, p= 0.417	ns, p= 0.400	ns, p= 0.693	ns, p= 0.579
<b>Plethora</b>	ns, p= 0.288	ns, p= 0.117	ns, p= 0.752	ns, p= 0.611	ns, p= 0.550	ns, p= 0.429	ns, p= 0.869
<b>Hämatome</b>	(-) p= <b>0.005</b>	(+) p= <b>0.002</b>	(+) p= <b>0.006</b>	(+) p= <b>0.048</b>	(+) p= <b>0.014</b>	ns, p= 0.199	(-) p= <b>0.010</b>
<b>Pergamenthaut</b>	ns, p= 0.265	(+) p= <b>0.024</b>	(+) p= <b>0.023</b>	(+) p= <b>0.038</b>	(+) p= <b>0.004</b>	(-) p= <b>0.036</b>	ns, p= 0.243
<b>Akne</b>	ns, p= 0.340	ns, p= 0.469	ns, p= 0.897	ns, p= 0.950	ns, p= 0.902	ns, p= 0.468	ns, p= 0.206
<b>Haarverlust</b>	(-) p= <b>0.031</b>	(+) p= <b>0.003</b>	(+) p<0.001	(+) p= <b>0.024</b>	ns, p= 0.103	(-) p= <b>0.005</b>	(-) p= <b>0.010</b>
<b>Periphere Ödeme</b>	(-) p<0.001	(+) p= <b>0.001</b>	(+) p= <b>0.002</b>	ts, (+) p= 0.058	ns, p= 0.162	(-) p= <b>0.002</b>	(-) p= <b>0.027</b>
<b>Muskelschwäche</b>	(-) p= <b>0.008</b>	ts, (+) p= 0.095	ts, (+) p= 0.056	ts, (+) p= 0.066	ts, (+) p= 0.060	(-) p<0.001	ns, p= 0.127
<b>Libidoverlust</b>	(-) p= <b>0.002</b>	(+) p= <b>0.002</b>	(+) p= <b>0.009</b>	ts, (+) p= 0.079	(+) p= <b>0.014</b>	ns, p= 0.243	(-) p= <b>0.022</b>
<b>Depression</b>	(-) p<0.001	(+) p<0.001	(+) p<0.001	(+) p<0.001	(+) p<0.001	(-) p= <b>0.047</b>	(-) p<0.001
<b>Symptomzahl</b>	(-) p<0.001 <i>r= -0.550</i> <i>(p&lt;0.001)</i>	(+) p<0.001 <i>r= 0.512</i> <i>(p&lt;0.001)</i>	(+) p<0.001 <i>r= 0.438</i> <i>(p&lt;0.001)</i>	(+) p<0.001 <i>r= 0.338</i> <i>(p&lt;0.001)</i>	(+) p<0.001 <i>r= 0.338</i> <i>(p&lt;0.001)</i>	(-) p<0.001 <i>r= -0.452</i> <i>(p&lt;0.001)</i>	(-) p<0.001 <i>r= -0.394</i> <i>(p&lt;0.001)</i>

**Abkürzungen:** CS, Cushing's syndrome; BMI, Body Mass Index; DST, Dexamethasone Suppression Test; LDL, Low Density Lipoprotein; HDL, High Density Lipoprotein; SF-36 PCS, Short Form36 Physical Component Summary; SF-36 MCS, Short Form 36 Mental Component Summary; ns, nicht signifikant ( $p>0.05$ ) in der Regressionsanalyse; ts, tendenziell signifikant in der Regressionsanalyse ( $0.1>p>0.05$ ); p, p-Wert in der Regressionsanalyse; (+), positiver Einfluss in der Regressionsanalyse; (-), negativer Einfluss in der Regressionsanalyse; (p), p-Wert in der Korrelationsanalyse; r, Korrelationskoeffizient in der Spearman-Rho Korrelationsanalyse.

## 5. Diskussion

Die vorliegende Studie besteht aus drei Untersuchungen, deren Ergebnisse mit besonderem Fokus auf ihre klinische Relevanz im Folgenden zusammengefasst und erörtert werden. Cushing- und Ausschluss-Patienten wurden einander zunächst gegenübergestellt und anschließend Prädiktoren gesundheitsbezogener Lebensqualität der jeweiligen Gruppe berechnet.

Von sämtlichen Patienten, die im Rahmen der Abklärung eines Cushing Syndroms in unserer Spezialambulanz registriert wurden, verglichen wir jene, bei denen diese Diagnose im weiteren Verlauf gesichert werden konnte, mit der deutlich größeren Gruppe von Ausschluss-Patienten. Berücksichtigt wurden anamnestische, anthropometrische, laborchemische und klinische Merkmale sowie verschiedene Aspekte von Lebensqualität.

Hierbei zeigte sich, dass CS-Patienten signifikant älter waren als ihre Vergleichsgruppe. Mit einem durchschnittlichen Alter bei Erstdiagnose von 49.1 Jahren lag unsere Cushing-Kohorte allerdings auch über den 44 Jahren der Kohorte des European Registry on Cushing's Syndrome (ERCUSYN). [Valassi et al., 2011]

Obwohl epidemiologisch betrachtet die Geschlechterverteilung dieser Erkrankung deutlich von jener des unter Ausschluss-Patienten verbreiteten metabolischen Syndroms abweichen müsste, konnte in unserer Studie diesbezüglich zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied gezeigt werden: Beide Kohorten wiesen ein Verhältnis von 1:3 zu Lasten der Frauen auf. Dies mag mitunter der Tatsache geschuldet sein, dass Männer im Allgemeinen seltener einen Arzt konsultieren als Frauen [Brandes, 2003] und vermutlich ganz besonders dann, wenn - wie bei der Ausschluss-Gruppe häufig der Fall - ästhetische Aspekte wie Gewichtszunahme im Vordergrund stehen oder Komorbiditäten ohne unmittelbaren Leidensdruck wie Hypertonie und gestörte Glukosetoleranz vorliegen.

Der BMI unserer Cushing-Kohorte glich jenem von ERCUSYN und lag signifikant unter dem unserer Ausschluss-Gruppe, was unter Berücksichtigung der Tatsache, dass sich die Hälfte aller Ausschluss-Patienten mit dem Leitsymptom Gewichtszunahme vorstellte, plausibel scheint. Bioimpedanzanalytisch ließ sich diese Beobachtung anhand des größeren Körperfettanteils unter Ausschluss-Patienten bestätigen. Auch die Fettverteilung beider

Gruppen divergierte im Sinne einer Neigung zu Stammfettsucht bei CS-Patienten, objektivierbar durch höhere waist-hip und waist-arm ratios.

In Einklang mit der Pathophysiologie von Hypercortisolismus waren Patienten mit CS häufiger an arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus erkrankt, was sich in höheren Blutdruckwerten und HbA1c-Konzentrationen spiegelte. Im Rahmen der begleitenden Dyslipidämie fielen höhere Gesamt- und HDL-Cholesterin Werte auf.

In den drei Screening Testen, 24-Stunden Sammelurin, Mitternachtsspeichel und 1mg Dexamethasonhemmtest, lagen die Cortisolspiegel naturgemäß hochsignifikant über jenen der Ausschluss-Patienten.

Die körperliche Untersuchung unserer Patienten im Hinblick auf charakteristische klinische Zeichen dieser Erkrankung bestätigte das gehäufte Auftreten in der Literatur beschriebener Stigmata bei Cushing-Patienten. [Nieman, 2015] Dies umfasst das Vorliegen von Mondgesicht, Stiernacken, Plethora, Hämatomen, Pergamenthaut, Unterschenkelödemen und proximaler Muskelschwäche. Interessanterweise waren beide Gruppen gleichermaßen von lividen Striae als Ausdruck rascher Gewichtszunahme betroffen, während Akne sogar häufiger in der Ausschluss-Kohorte auftrat. Unserer Datenlage nach eignen sich somit die beiden letzteren Symptome nicht zur Abgrenzung eines Cushing Syndroms vom metabolischen Syndrom.

Die Untersuchung gesundheitsbezogener Lebensqualität mittels standardisierter Fragebögen zeigte, dass sowohl Cushing als auch Ausschluss-Patienten erhebliche körperliche und vor allem psychische Einschränkungen erfahren. Im direkten Vergleich beider Gruppen ließen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Schweregrades depressiver Symptomatik gemäß BDI II feststellen und auch die Selbsteinschätzung der Patienten bezüglich des Vorliegens einer Depression fiel in beiden Gruppen gleich aus. Ebenso wenig konnte bezogen auf den Mental Component Summary score (MCS) - ein Summenwert, der die einzelnen Dimensionen des SF-36 Fragebogens so gewichtet, dass sich vor allem psychische Gesundheit bewerten lässt - ein signifikanter Unterschied beobachtet werden. Die Befragung nach Angst als Gemütszustand (STAI-State) war in beiden Kohorten nicht signifikant unterschiedlich, während Ängstlichkeit als Persönlichkeitsmerkmal (STAI-Trait) sogar schwerwiegender unter Ausschluss-Patienten auftrat.

Überraschenderweise unterschieden sich Cushing-Patienten auch im Hinblick auf krankheitsspezifische Probleme, die mittels CushingQoL und Tübingen25 erfasst wurden, nicht signifikant von ihrer Kontrollgruppe. Betrachtet man die einzelnen vom CushingQoL abgefragten Themengebiete, fällt auf, dass auch Patienten mit metabolischem Syndrom potentiell von den angesprochenen Problemen betroffen sind. So ist es denkbar, dass die Gewichtszunahme adipöser Patienten zu veränderter Körperwahrnehmung, Mangel an Selbstvertrauen, emotionaler Labilität und erschwerter sozialer Interaktion, aber auch zu körperlichen Schmerzen - der Gelenke beispielsweise - und folglich zu Beeinträchtigung von Freizeit- und Alltagsaktivitäten führt. Letztendlich könnten diese Beschwerden auch gesundheitsbezogene Zukunftsängste und Schlafstörungen begünstigen und bei gleichzeitigem Vorliegen eines Diabetes mellitus Wundheilungsstörungen auftreten. Als Symptom mit wirklich diskriminativer Eigenschaft bliebe demnach in diesem Fragebogen nur die Hämatomneigung.

Ähnlich verhält es sich mit dem Tübingen25 Fragebogen. Seine Dimensionen Depression, sexuelle Aktivität, Umwelt, Essverhalten, körperliche Belastbarkeit und kognitive Leistungsfähigkeit betreffen vermutlich ebenfalls nicht nur Cushing-Patienten, sondern auch solche mit metabolischem Syndrom und somit einen Großteil der Ausschluss-Patienten. Zwar mag die fehlende Signifikanz eines Unterschiedes beider Gruppen in der Bewertung dieser Fragebögen mitunter der geringen Stichprobenzahl geschuldet sein. Doch muss die postulierte Krankheitsspezifität von CushingQoL und Tübingen25 zumindest nach dieser Datenlage in Frage gestellt werden.

Bei der Untersuchung körperlicher gesundheitsbezogener Lebensqualität, ermittelt durch besondere Gewichtung des SF-36 Fragebogens als Physical Component Summary Score (PCS), schnitten Cushing-Patienten signifikant schlechter ab als ihre Kontrollgruppe. Dies deckt sich mit den Daten von Abraham et al. [Abraham et al., 2013], der seine Cushing-Kohorte mit Adipositas Patienten verglich. Allerdings beobachtete er bei seiner Kontrollgruppe auch signifikant niedrigere MCS-Werte, was diese Studie nicht zeigen konnte. Eine maßgebliche Rolle für die herabgesetzte physische Lebensqualität von Cushing-Patienten spielt vermutlich die mit dieser Hormonstörung einhergehende Muskelschwäche [Berr et al., 2017], welche in schweren Verlaufsfällen bis zur Immobilisation fortschreiten kann.

Alles in allem legen diese Ergebnisse nahe, dass sowohl Cushing-Patienten als auch solche, bei denen die Erkrankung trotz berechtigtem Anfangsverdacht ausgeschlossen werden kann, in ähnlicher Weise von Einschränkungen der Lebensqualität insbesondere bezogen auf psychische Gesundheit betroffen sind. Dies scheint besonders vor dem Hintergrund, dass viele Patienten nach dem Ausschluss eines Cushing Syndroms nicht sorgfältig weiterbetreut werden, ein wichtiger Aspekt zu sein. Denn sicherlich würden auch diese von einer psychosomatischen Nachsorge ihrer evidenten psychischen und körperlichen Gesundheitsprobleme profitieren.

Um der Kernfrage dieser Arbeit nach Prädiktoren eingeschränkter Lebensqualität von Cushing-Patienten nachzugehen, wurden die oben beschriebenen klinischen, anthropometrischen und laborchemischen Parameter der CS-Kohorte mit den Ergebnissen multidimensionaler Lebensqualitätsbefragung korreliert und ihr Einfluss mittels Regressionsanalyse unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und BMI berechnet.

Hier zeigte sich, dass mittels Chair rising Test objektivierte und quantifizierte proximale Muskelschwäche moderat mit dem Grad an Einschränkung körperlicher gesundheitsbezogener Lebensqualität korreliert und dieser Test gemäß Regressionsanalyse einen relevanten Prädiktor darstellt. Das Unvermögen aus der Hocke aufzustehen, ohne sich abzustützen ging einher mit geringerer krankheitsspezifischer Lebensqualität gemäß Tübingen25 Fragebogen. Interessanterweise ließ sich jedoch kein Zusammenhang von physischer Lebensqualität und Griffstärke demonstrieren, was daran liegen könnte, dass der SF36 Fragebogen vornehmlich Tätigkeiten abfragt, bei denen die Muskulatur der unteren Extremitäten beansprucht wird, wie beispielsweise Treppen Steigen.

Im Hinblick auf laborchemische Parameter haben andere Studien gezeigt, dass eine erhöhte Konzentration an freiem Urincortisol mit eingeschränkter Lebensqualität assoziiert ist. [Webb et al., 2008] In unserer Analyse ließ sich ein solcher Zusammenhang weder im Hinblick auf Urin- noch Speichelcortisol herstellen. Allerdings ist dies unserer Kenntnis nach die erste Studie, die eine signifikante Korrelation zwischen dem Cortisolspiegel nach Dexamethasoneinnahme (1mg-Dexamethasonhemmtest) und körperlicher gesundheitsbezogener Lebensqualität (SF-36 PCS) nachweisen kann. Ähnlich dem oben beschriebenen Chair rising Test eignet sich demnach auch dieses laborchemische Screening Verfahren, um körperliche Beeinträchtigung von Cushing-Patienten zu antizipieren.

Interessanterweise zeigte sich auch eine moderate Korrelation der HDL-Spiegel mit den Fragebogenergebnissen von Tübingen25 und CushingQoL. Andere Parameter des Lipometabolismus wie Cholesterin, LDL, HbA1c, Körperfettanteil, waist hip ratio und BMI hingegen zeigten keine signifikante Korrelation mit der erhobenen Lebensqualität. In Zukunft sollte diese Beobachtung anhand größerer Stichproben überprüft werden.

Klare Evidenz besteht darüber, dass das Vorliegen einer Depression, in dieser Studie gemäß Selbsteinschätzung der Patienten, die gesundheitsbezogene Lebensqualität stark beeinträchtigt. Dies konnte in sämtlichen Fragebögen – abgesehen von der körperlichen Dimension des SF36 (PCS) – beobachtet werden und deckt sich mit den Ergebnissen von Valassi et al [Valassi et al., 2011], der im Rahmen der ERCUSYN Studie ebenfalls den Zusammenhang von Depression und Lebensqualität zeigen konnte. Abgesehen von diesem Symptom konnten in bisherigen Studien unter den klinischen Zeichen und Stigmata der Erkrankung keine relevanten Prädiktoren eingeschränkter gesundheitsbezogener Lebensqualität gefunden werden. [Lacroix et al., 2015] Auch in unserer statistischen Auswertung wurde keine Assoziation von Mondgesicht, Stiernacken, Striae, Plethora, Hämatomen, Akne, Haarverlust, Unterschenkelödemen oder Libidoverlust mit eingeschränkter Lebensqualität festgestellt. Ebenso wenig korrelierte die Dauer der Beschwerden oder die Anzahl der Symptome mit den Ergebnissen der QoL-Befragung. Einzig das Vorliegen von Pergamenthaut schien mit geringeren PCS Werten assoziiert zu sein, wobei die Beurteilung der Hautdicke und Einschätzung als „Pergamenthaut“ nach Augenmaß und Tastsinn äußerst subjektiv ist und künftig mittels apparativer Hautdickenmessung überprüft werden sollte.

In Einklang mit vorangegangenen Studien [Santos et al., 2012, Valassi et al., 2011] konnte im Vergleich der Lebensqualität von Patienten mit Cushing Syndrom adrenaler versus hypophysärer Genese kein signifikanter Unterschied gesehen werden. Obwohl in der Literatur immer wieder geringere Lebensqualität von weiblichen Cushing-Patienten diskutiert wird [Milian et al., 2012a, Milian et al., 2012b, Webb et al., 2008], konnte diese Studie in keinem der Fragebögen einen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied feststellen und geht in dieser Hinsicht konform mit den Ergebnissen von Santos et al. [Santos et al., 2012] Darüber hinaus bestätigte unsere Studie die Beobachtung [Colao et al., 2012, Santos et al., 2012], dass Alter und BMI die gesundheitsbezogene Lebensqualität von CS-Patienten nicht signifikant beeinflussen.

Innerhalb der Kontrollgruppe ließ sich allerdings eine Vielzahl von Prädiktoren eingeschränkter Lebensqualität bestimmen. Alter und BMI korrelierten invers mit körperlicher gesundheitsbezogener Lebensqualität (PCS) und auch das weibliche Geschlecht war assoziiert mit verminderter Lebensqualität gemessen mittels CushingQoL, Tübingen25, STAI State, STAI Trait und BDI II Fragebogen. Das Vorliegen eines Diabetes mellitus hatte negativen Einfluss auf das Ergebnis mehrerer Fragebögen und entsprechend korrelierte auch der HbA1c-Wert negativ mit der Lebensqualität. Verminderte Griffstärke ging einher mit höherem Niveau an Angst und Depression, während ein verlängerter Chair rising Test erwartungsgemäß mit niedrigerer Lebensqualität bezogen auf körperliche Gesundheit assoziiert war.

Auch hinsichtlich der Cushing-spezifischen Symptome gab es bei den Ausschluss Patienten zahlreiche relevante Prädiktoren. In der Regressionsanalyse waren nahezu alle Aspekte von Lebensqualität durch das Vorliegen von Hämatomneigung, Pergamenthaut, Haarverlust, peripheren Ödemen, Libidoverlust und ganz besonders Depression negativ beeinflusst. Von allen untersuchten Faktoren korrelierte die Anzahl der Symptome am stärksten mit der Lebensqualität und zeigte in der Regressionsanalyse hochsignifikanten Einfluss auf das Ergebnis sämtlicher Fragebögen.

Interessanterweise gingen höhere Blutdruckwerte unter Ausschluss-Patienten mit höherer Lebensqualität einher, was daran liegen könnte, dass sich unter den Ausschluss-Patienten neben jenen mit unerklärbarer Gewichtszunahme auch einige zur Abklärung sekundärer Hypertonie vorstellten und Bluthochdruck vermutlich die Lebensqualität weniger stark beeinträchtigt als Adipositas.

Alles in allem ist es bemerkenswert, dass verglichen mit Ausschluss-Patienten, bei denen zahlreiche Prädiktoren eingeschränkter Lebensqualität gefunden werden konnten, unter Cushing-Patienten nur sehr wenige Korrelationen und Parameter mit prädiktivem Wert auftraten. Zum einen mag hier die geringere Stichprobenzahl der Cushing-Kohorte von 52 vs 119 Patienten eine Rolle spielen. Zum anderen scheinen Cushing-Patienten auch gleichmäßiger von eingeschränkter Lebensqualität betroffen zu sein, was sich an der geringeren Varianz der Fragebogenergebnisse in dieser Kohorte ablesen lässt. Diese interindividuelle Ähnlichkeit innerhalb der Cushing-Gruppe könnte erklären, warum es so schwierig ist, signifikante Unterschiede der Lebensqualität zwischen Patienten, die nach einem Merkmal stratifiziert wurden, zu erkennen.

Als Limitation der vorliegenden Studie muss erwähnt werden, dass innerhalb des sechsjährigen Zeitraums der Datenerhebung vier verschiedene Untersucher - wenn auch jeweils voneinander geschult - die Patienten hinsichtlich klinischer Zeichen und Symptome untersucht haben, was die Objektivität dieser Parameter herabsetzt. Ein weiterer Kritikpunkt ist die Tatsache, dass auch die CushingQoL und Tübingen25 Ergebnisse von Ausschluss-Patienten analysiert wurden, für die jedoch die Fragebögen nicht validiert sind und somit nur begrenzte Aussagekraft haben. Streng genommen wurde der Tübingen25 Fragebogen sogar nur für Patienten mit hypophysärem CS validiert, doch konnte zumindest anhand des CushingQoL demonstriert werden, dass die Lebensqualität von CS-Patienten unabhängig von der Genese ihrer Erkrankung in ähnlichem Maße beeinträchtigt ist. [Santos et al., 2012] Im Hinblick auf die Teilnahmebereitschaft erwarten wir keinerlei Verzerrung innerhalb der Cushing-Kohorte, da immerhin 88% der aufgeforderten Patienten an der Befragung teilnahmen.

Eine klare Stärke dieser Studie ist das breite Spektrum an erfasster Lebensqualität, bestehend aus sechs verschiedenen, gut validierten und häufig eingesetzten Fragebögen. Insgesamt werden 13 Dimensionen gesundheitsbezogener Lebensqualität abgedeckt, die sowohl allgemeine als auch krankheitsspezifische Themen adressieren. In Anbetracht der niedrigen Inzidenz von Cushing Syndrom und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass nur prospektiv beobachtete Patienten in diese monozentrische Studie eingeschlossen wurden, untersuchten wir eine beachtliche Anzahl an Cushing-Patienten. Darüber hinaus ist auch der Umfang von über 30 verschiedenen Parametern einschließlich Informationen aus Anamnese, körperlicher Untersuchung, Laborbefund, Muskelkraftmessung und Körperzusammensetzung einzigartig.

## 6. Zusammenfassung

Das Cushing Syndrom geht aufgrund der vielfältigen Wirkungen von Cortisol mit sehr unterschiedlichen körperlichen und psychischen Veränderungen einher und führt häufig zu erheblicher Einschränkung der Lebensqualität. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, an einer prospektiven Kohorte mittels multivariater Analyse Prädiktoren zu bestimmen, anhand derer sich das Ausmaß dieser verminderten Lebensqualität abschätzen lässt, um Cushing-Patienten rechtzeitige und spezifische interdisziplinäre Betreuung über den Zeitpunkt ihrer laborchemischen Remission hinaus zu ermöglichen.

In der vorliegenden Studie wurden 52 Patienten mit gesichertem Cushing Syndrom und 119 Patienten, bei denen diese Hormonstörung trotz anfänglichem Verdacht ausgeschlossen werden konnte, prospektiv hinsichtlich anamnestischer, anthropometrischer, laborchemischer und klinischer Merkmale sowie verschiedener Aspekte von Lebensqualität untersucht. Die Ergebnisse der umfangreichen Lebensqualitätsbefragung (Cushing's QoL, Tuebingen CD25, Short Form 36 (SF-36), Beck Depression Inventory (BDI II), State-Trait-Anxiety Inventory (STAI)) wurden mit den übrigen klinischen Daten korreliert. Mittels Regressionsanalyse wurden unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und BMI Prädiktoren einer eingeschränkten Lebensqualität bestimmt.

Im Vergleich von Cushing- und Ausschluss-Cushing-Patienten wiesen erstere erwartungsgemäß häufiger Cushing-spezifische Symptome und definitionsgemäß auch höhere Cortisolspiegel auf. Ihre Vergleichsgruppe hingegen, die zu einem Großteil aus Patienten mit metabolischem Syndrom als wichtigster Differentialdiagnose des Cushing Syndroms bestand, unterschied sich vor allem durch höhere BMI-Werte und andere Körperfettverteilung.

Im Hinblick auf ihre Lebensqualität unterschieden sich beide Gruppen kaum. Einzig die körperliche gesundheitsbezogene Lebensqualität, erfasst durch den PCS Score des SF-36 Fragebogens, fiel bei Cushing-Patienten niedriger aus ( $p=0.018$ ). Von psychischer Belastung (BDI II, MCS-SF 36, STAI State), aber überraschenderweise auch krankheitsspezifischen Einschränkungen der Lebensqualität (CushingQoL, Tübingen25) waren Cushing- und Ausschluss-Patienten gleichermaßen betroffen ( $p>0.05$ ). Als mögliche Erklärung hierfür ist eine zu niedrige Stichprobenzahl ebenso zu diskutieren wie mangelnde Spezifität der verwendeten Fragebögen.

Die Suche nach Prädiktoren eingeschränkter Lebensqualität bei Cushing-Patienten bestätigte einige Ergebnisse vorangegangener Forschung zu diesem Thema, wie etwa die Unabhängigkeit der Lebensqualität von der Genese des Cushing Syndroms und - etwas umstrittener - auch von dem Geschlecht der Patienten. Das Vorliegen von Depression nach Selbsteinschätzung des Patienten hingegen stellte sich - ebenfalls im Einklang mit der gegenwärtigen Datenlage - als sicherer Prädiktor verminderter Lebensqualität heraus. Darüber hinaus konnten in dieser Studie erstmalig der Dexamethasonhemmtest und Chair rising Test als relevante Prädiktoren eingeschränkter körperlicher (PCS) gesundheitsbezogener Lebensqualität identifiziert werden (Korrelationsanalyse:  $r=-0.458$ ;  $p=0.001$  bzw.  $r=-0.476$ ;  $p=0.001$  und Regressionsanalyse:  $p=0.014$  bzw.  $p=0.007$ ). Insgesamt handelt es sich bei der Cushing-Kohorte jedoch um eine Gruppe mit geringer Varianz ihrer deutlich eingeschränkten Lebensqualität, weshalb eine verlässliche Vorhersage über die Lebensqualität der Patienten anhand einzelner Parameter nur mit Vorsicht getroffen werden kann.

In der wesentlich heterogeneren und größeren Vergleichsgruppe von Ausschlusspatienten ließen sich indes zahlreiche solcher Prädiktoren bestimmen, die eine intensive psychosomatische Betreuung einer nach solchen Kriterien getroffenen Selektion an Patienten rechtfertigen.

Weitere klinische Studien mit einer größeren Patientenzahl werden notwendig sein, um die vorliegenden Ergebnisse zu belegen und durch zusätzliche Prädiktoren eingeschränkter Lebensqualität zu ergänzen.

## 7. Literaturverzeichnis

- Abraham, S.B., Abel, B.S., Rubino, D., Nansel, T., Ramsey, S., Nieman, L.K.  
A direct comparison of quality of life in obese and Cushing's syndrome patients.  
Eur J Endocrinol. 168 (2013) 787-793
- Albright, F.  
Cushing's syndrome; its pathology and physiology, its relationship to the adrenogenital syndrome, and its connection with the problem of the reaction of the body to injurious agents.  
Harvey Lectures 38 (1943) 123–186
- Alcalar, N., Ozkan, S., Kadioglu, P., Celik, O., Cagatay, P., Kucukyuruk, B., Gazioglu, N.  
Evaluation of depression, quality of life and body image in patients with Cushing's disease.  
Pituitary. 16 (2013) 333-340
- Andela, C.D., van der Werff, S.J., Pannekoek, J.N., van den Berg, S.M., Meijer, O.C., van Buchem, M.A., Rombouts, S.A., van der Mast, R.C., Romijn, J.A., Tiemensma, J., Biermasz, N.R., van der Wee, N.J., Pereira, A.M.  
Smaller grey matter volumes in the anterior cingulate cortex and greater cerebellar volumes in patients with long-term remission of Cushing's disease: a case-control study.  
Eur J Endocrinol. 169 (2013) 811-819
- Arnaldi, G., Angeli, A., Atkinson, A.B., Bertagna, X., Cavagnini, F., Chrousos, G.P., Fava, G.A., Findling, J.W., Gaillard, R.C., Grossman, A.B., Kola, B., Lacroix, A., Mancini, T., Mantero, F., Newell-Price, J., Nieman, L.K., Sonino, N., Vance, M.L., Giustina, A., Boscaro, M.  
Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement.  
J Clin Endocrinol Metab. 88 (2003) 5593-5602
- Badia, X., Valassi, E., Roset, M., Webb, S.M.  
Disease-specific quality of life evaluation and its determinants in Cushing's syndrome: what have we learnt?  
Pituitary. 17 (2014) 187-195
- Beck, A.T.S., R.A.; Brown, G.K.  
Manual for the Beck Depression Inventory-II.  
San Antonio, TX: Psychological Corporation. (1996)
- Berr, C.M., Di Dalmazi, G., Osswald, A., Ritzel, K., Bidlingmaier, M., Geyer, L.L., Treitl, M., Hallfeldt, K., Rachinger, W., Reisch, N., Blaser, R., Schopohl, J., Beuschlein, F., Reincke, M.  
Time to recovery of adrenal function after curative surgery for Cushing's syndrome depends on etiology.  
J Clin Endocrinol Metab. 100 (2015) 1300-1308
- Berr, C.M., Stieg, M.R., Deutschbein, T., Quinkler, M., Schmidmaier, R., Osswald, A., Reisch, N., Ritzel, K., Dimopoulou, C., Fazel, J., Hahner, S., Stalla, G.K., Beuschlein, F., Reincke, M.  
Persistence of myopathy in Cushing's syndrome: evaluation of the German Cushing's Registry.  
Eur J Endocrinol. 176 (2017) 737-746
- Brandes, H.  
Männlicher Habitus und Gesundheit, Blickpunkt der Mann.  
1 (2003) 10-13
- Bullinger, M.  
[Assessment of health related quality of life with the SF-36 Health Survey].

Rehabilitation (Stuttg). 35 (1996) XVII-XXVII; quiz XXVII-XXIX  
Carluccio, A., Sundaram, N.K., Chablani, S., Amrock, L.G., Lambert, J.K., Post, K.D., Geer, E.B.  
Predictors of quality of life in 102 patients with treated Cushing's disease.  
Clin Endocrinol (Oxf). 82 (2015) 404-411  
Chen, Y.F., Li, Y.F., Chen, X., Sun, Q.F.  
Neuropsychiatric disorders and cognitive dysfunction in patients with Cushing's disease.  
Chin Med J (Engl). 126 (2013) 3156-3160  
Colao, A., Petersenn, S., Newell-Price, J., Findling, J.W., Gu, F., Maldonado, M., Schoenherr, U., Mills, D., Salgado, L.R., Biller, B.M., Pasireotide, B.S.G.  
A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease.  
N Engl J Med. 366 (2012) 914-924  
Cushing, H.  
The pituitary body and its disorders, clinical states produced by disorders of the hypophysis cerebri.  
J.B. Lippincott Company. (1912)  
Dimopoulou, C., Ising, M., Pfister, H., Schopohl, J., Stalla, G.K., Sievers, C.  
Increased prevalence of anxiety-associated personality traits in patients with Cushing's disease: a cross-sectional study.  
Neuroendocrinology. 97 (2013) 139-145  
Ellert, U., Kurth, B.M.  
[Methodological views on the SF-36 summary scores based on the adult German population].  
Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 47 (2004) 1027-1032  
Forget, H., Lacroix, A., Cohen, H.  
Persistent cognitive impairment following surgical treatment of Cushing's syndrome.  
Psychoneuroendocrinology. 27 (2002) 367-383  
Gotch, P.M.  
Cushing's syndrome from the patient's perspective.  
Endocrinol Metab Clin North Am. 23 (1994) 607-617  
Heald, A.H., Ghosh, S., Bray, S., Gibson, C., Anderson, S.G., Buckler, H., Fowler, H.L.  
Long-term negative impact on quality of life in patients with successfully treated Cushing's disease.  
Clin Endocrinol (Oxf). 61 (2004) 458-465  
Karnofsky, D.A.B., J.H.  
The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer.  
Columbia University Press. (1949) 191–205  
Kelly, W.F., Kelly, M.J., Faragher, B.  
A prospective study of psychiatric and psychological aspects of Cushing's syndrome.  
Clin Endocrinol (Oxf). 45 (1996) 715-720  
Lacroix, A., Feeders, R.A., Stratakis, C.A., Nieman, L.K.  
Cushing's syndrome.  
Lancet. 386 (2015) 913-927  
Lindsay, J.R., Nansel, T., Baid, S., Gumowski, J., Nieman, L.K.  
Long-term impaired quality of life in Cushing's syndrome despite initial improvement after surgical remission.  
J Clin Endocrinol Metab. 91 (2006) 447-453  
Milian, M., Honegger, J., Teufel, P., Wolf, A., Psaras, T.  
Tuebingen CD-25 is a sensitive tool to investigate health-related quality of life in Cushing's disease patients in the course of the disease.  
Neuroendocrinology. 98 (2013) 188-199  
Milian, M., Teufel, P., Honegger, J., Gallwitz, B., Schnauder, G., Psaras, T.

The development of the Tuebingen Cushing's disease quality of life inventory (Tuebingen CD-25). Part I: construction and psychometric properties.  
Clin Endocrinol (Oxf). 76 (2012a) 851-860

Milian, M., Teufel, P., Honegger, J., Gallwitz, B., Schnauder, G., Psaras, T.  
The development of the Tuebingen Cushing's disease quality of life inventory (Tuebingen CD-25). Part II: normative data from 1784 healthy people.  
Clin Endocrinol (Oxf). 76 (2012b) 861-867

Nader, S., Burkhardt, T., Vettorazzi, E., Milian, M., Aberle, J., Petersenn, S., Flitsch, J.  
Health-related Quality of Life in Patients After Treatment of Cushing's Disease.  
Exp Clin Endocrinol Diabetes. 124 (2016) 187-191

Nelson, L.M., Forsythe, A., McLeod, L., Pulgar, S., Maldonado, M., Coles, T., Zhang, Y., Webb, S.M., Badia, X.  
Psychometric evaluation of the Cushing's Quality-of-Life questionnaire.  
Patient. 6 (2013) 113-124

Nieman, L.K.  
Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening.  
Eur J Endocrinol. 173 (2015) M33-38

Nieman, L.K., Biller, B.M., Findling, J.W., Newell-Price, J., Savage, M.O., Stewart, P.M., Montori, V.M.  
The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline.  
J Clin Endocrinol Metab. 93 (2008) 1526-1540

Organization, W.H. 1948. World Health Organization Constitution. Basic Documents.

Osswald, A., Plomer, E., Dimopoulou, C., Milian, M., Blaser, R., Ritzel, K., Mickisch, A., Knerr, F., Stanojevic, M., Hallfeldt, K., Schopohl, J., Kuhn, K.A., Stalla, G., Beuschlein, F., Reincke, M.  
Favorable long-term outcomes of bilateral adrenalectomy in Cushing's disease.  
Eur J Endocrinol. 171 (2014) 209-215

Pecori Giraldi, F.  
PseudoCushing: why a clinical challenge?  
J Endocrinol Invest. 38 (2015) 1137-1139

Santos, A., Crespo, I., Aulinás, A., Resmini, E., Valassi, E., Webb, S.M.  
Quality of life in Cushing's syndrome.  
Pituitary. 18 (2015) 195-200

Santos, A., Resmini, E., Crespo, I., Pires, P., Vives-Gilabert, Y., Granell, E., Valassi, E., Gomez-Anson, B., Martinez-Momblan, M.A., Mataro, M., Webb, S.M.  
Small cerebellar cortex volume in patients with active Cushing's syndrome.  
Eur J Endocrinol. 171 (2014) 461-469

Santos, A., Resmini, E., Martinez-Momblan, M.A., Crespo, I., Valassi, E., Roset, M., Badia, X., Webb, S.M.  
Psychometric performance of the CushingQoL questionnaire in conditions of real clinical practice.  
Eur J Endocrinol. 167 (2012) 337-342

Spielberger CD, G.R., Lushene RE  
STAI: manual for the State-trait Anxiety Inventory.  
Palo Alto: Consulting Psychologists. (1970)

Tiemensma, J., Biermasz, N.R., Middelkoop, H.A., van der Mast, R.C., Romijn, J.A., Pereira, A.M.  
Increased prevalence of psychopathology and maladaptive personality traits after long-term cure of Cushing's disease.  
J Clin Endocrinol Metab. 95 (2010) E129-141

Tiemensma, J., Kaptein, A.A., Pereira, A.M., Smit, J.W., Romijn, J.A., Biermasz, N.R.

Negative illness perceptions are associated with impaired quality of life in patients after long-term remission of Cushing's syndrome.

Eur J Endocrinol. 165 (2011) 527-535

Valassi, E., Santos, A., Yaneva, M., Toth, M., Strasburger, C.J., Chanson, P., Wass, J.A., Chabre, O., Pfeifer, M., Feelders, R.A., Tsagarakis, S., Trainer, P.J., Franz, H., Zopf, K., Zacharieva, S., Lamberts, S.W., Tabarin, A., Webb, S.M., Group, E.S.

The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics.

Eur J Endocrinol. 165 (2011) 383-392

van Aken, M.O., Pereira, A.M., Biermasz, N.R., van Thiel, S.W., Hoftijzer, H.C., Smit, J.W., Roelfsema, F., Lamberts, S.W., Romijn, J.A.

Quality of life in patients after long-term biochemical cure of Cushing's disease.

J Clin Endocrinol Metab. 90 (2005) 3279-3286

Wagenmakers, M.A., Netea-Maier, R.T., Prins, J.B., Dekkers, T., den Heijer, M., Hermus, A.R.

Impaired quality of life in patients in long-term remission of Cushing's syndrome of both adrenal and pituitary origin: a remaining effect of long-standing hypercortisolism?

Eur J Endocrinol. 167 (2012) 687-695

Webb, S.M., Badia, X., Barahona, M.J., Colao, A., Strasburger, C.J., Tabarin, A., van Aken, M.O., Pivonello, R., Stalla, G., Lamberts, S.W., Glusman, J.E.

Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's syndrome with a new questionnaire.

Eur J Endocrinol. 158 (2008) 623-630

Witek, P., Witek, J., Zielinski, G., Podgajny, Z., Kaminski, G.

Ectopic Cushing's syndrome in light of modern diagnostic techniques and treatment options.

Neuro Endocrinol Lett. 36 (2015) 201-208

## **8. Danksagung**

An erster Stelle bedanke ich mich sehr herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Martin Reincke für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas sowie die engagierte Betreuung und große Hilfsbereitschaft während der gesamten Zeit.

Ebenso danke ich meiner Betreuerin Dr. med. Julia Fazel, die mich fachlich und konzeptionell mit dieser Arbeit unterstützte und sie Korrektur las.

Frau Christina Berr-Kirmair danke ich für ihre freundliche Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Mein herzlicher Dank gilt außerdem Frau Stephanie Zopp für die hervorragende und vor allem freundschaftliche Zusammenarbeit in der Cushing-Ambulanz.

Zuletzt möchte ich ganz besonders meinen Eltern, meiner Schwester Malin und Maria-Elena Salfelder für die liebe Unterstützung während meiner Arbeit an der Dissertationsschrift danken.



## **Eidesstattliche Versicherung**

# **Strasding, Finn**

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema  
Prädiktoren eingeschränkter Lebensqualität  
von Patienten mit Cushing Syndrom

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und  
alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als  
solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle  
einzelnen 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, 09.03.2019**

Ort, Datum

---

**Finn Strasding**

Unterschrift Doktorandin/Doktorand