

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

Direktor: Professor Dr. med. Martin Reincke



*Kardiovaskuläres Risiko bei Cushing Syndrom und subklinischem Cushing Syndrom
Eine klinisch-prospektive Arbeit*

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

vorgelegt von

Clemens Otto Wolfgang Krammer

aus
Wien

2021

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Reincke

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Ute Wilbert-Lampen

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

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

Tag der mündlichen Prüfung: 25.02.2021

Inhaltsverzeichnis

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Inhaltsverzeichnis | I |
| Abbildungsverzeichnis | III |
| Tabellenverzeichnis | III |
| Abkürzungsverzeichnis | IV |
| Vorwort..... | 1 |
| 1.1 Physiologie und Wirkung des corticotropen Regelkreises..... | 2 |
| 1.2 Pathophysiologie des Cushing Syndroms | 2 |
| 1.3 Ätiologien des endogenen Cushing Syndroms | 3 |
| 1.3.1 Adrenocorticotropes Hormon-abhängiges Cushing Syndrom..... | 3 |
| 1.3.2 Adrenocorticotropes Hormon-unabhängiges Cushing Syndrom | 3 |
| 1.4 Klinik und Komorbiditäten des Cushing Syndroms | 3 |
| 1.4.1 Atherosklerose und kardiovaskuläres Risiko | 4 |
| 1.5 Diagnose des Cushing Syndroms..... | 5 |
| 1.5.1 Bildgebung im Rahmen des endogenen Cushing Syndroms | 6 |
| 1.6 Therapie des endogenen Cushing Syndroms | 7 |
| 1.6.1 Therapie des zentralen Cushing Syndroms | 7 |
| 1.6.2 Therapie des ektopen Cushing Syndroms | 7 |
| 1.6.3 Therapie des adrenalen Cushing Syndroms | 7 |
| 1.6.4 Therapieentscheidung bei subklinischem adrenalem Cushing Syndrom | 7 |
| 1.6.5 Posttherapeutische Nebenniereninsuffizienz, Glukocorticoidsubstitutionstherapie und Remission..... | 8 |
| 2 Ziele der Arbeit | 9 |
| 3 Patienten und Methoden | 11 |
| 3.1 Patientenkollektiv..... | 11 |
| 3.2 Ein- und Ausschlusskriterien | 12 |
| 3.3 Anamnese und klinische Untersuchung | 13 |
| 3.4 Laborchemische Untersuchungen..... | 15 |
| 3.5 Messung der Intima-Media-Thickness der Arteria carotis communis | 15 |
| 3.6 Statistische Analyse | 17 |
| 4 Ergebnisse | 19 |

| | | |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.1 | Parameter der Eingangsuntersuchung der Patienten mit Cushing Syndrom im Vergleich mit der Kontrollgruppe..... | 19 |
| 4.1.1 | Anamnese und klinische Untersuchung | 19 |
| 4.1.2 | Biochemische Untersuchung..... | 19 |
| 4.1.3 | Vaskuläre Untersuchung | 19 |
| 4.1.4 | Korrelationsanalyse..... | 20 |
| 4.1.5 | Korrelationsanalyse der Parameter der Follow-Up-Untersuchung | 22 |
| 4.2 | Longitudinale Analyse der therapierten Patienten | 22 |
| 4.3 | Statistischer Vergleich zwischen therapierten Patienten und der Kontrollgruppe..... | 23 |
| 4.4 | Statistische Analyse der Parameter der Patienten mit subklinischen Cushing Syndrom und Vergleich mit der Kontrollgruppe | 25 |
| 5 | Diskussion | 27 |
| 5.1 | Patientenkollektiv unter floridem Cushing Syndrom | 27 |
| 5.1.1 | Eingangsuntersuchung | 27 |
| 5.1.2 | Posttherapeutische Erhebungen | 27 |
| 5.2 | Ergebnisse innerhalb des subklinischen Cushing Syndroms | 28 |
| 5.3 | Limitationen..... | 29 |
| 5.3.1 | Größe des Patientenkollektivs..... | 29 |
| 5.3.2 | Statistische Analyse..... | 29 |
| 5.3.3 | Diskussion der Kontrollgruppe | 29 |
| 5.3.4 | Interindividuelle Cortisolspiegel der verschiedenen Ätiologien des Cushing Syndroms | 29 |
| 5.3.5 | Follow-Up-Dauer | 29 |
| 5.3.6 | Limitationen der Messung der Intima-Media-Thickness der Carotiden | 29 |
| 5.3.7 | Fehlende Parameter im Patientenkollektiv | 30 |
| 6 | Zusammenfassung | 31 |
| 7 | Literatur- und Quellenverzeichnis..... | 33 |
| 8 | Eidesstattliche Erklärung | 39 |
| 9 | Danksagung | 40 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: Diagnosealgorithmus bei Verdacht auf endogenes Cushing Syndrom | 6 |
| Abbildung 2: Prozentuale Verteilung der einzelnen Ätiologien des endogenen Cushing Syndroms innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs | 11 |
| Abbildung 3: Vermessung der Intima-Media-Thickness mit Zuhilfenahme eines Meijer-Bogens nach <i>Stein et al [65]</i> | 15 |
| Abbildung 4: Schematische Darstellung der Arteria carotis communis, Plaques (1,2,4) und der Vermessung der Intima-Media-Thickness nach <i>Touboul et al. [67]</i> | 16 |
| Abbildung 5: Messung der Intima-media-thickness im Winkel von 240°; 1: Plaque an der Bifurcatiuo carotidae; 2: Intima-media-thickness; <i>Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität München</i> .. | 17 |
| Abbildung 6: Graphische Darstellung der Intima-Media-Thickness-Messergebnisse (IMT) | 19 |
| Abbildung 7: Korrelationsdarstellung zwischen HbA1c und den Body-mass-index (BMI) | 20 |
| Abbildung 8: Logitudinalanalyse der mittleren Blutdruckwerde | 22 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1: Typische Befunde bei Cushing Syndrom | 4 |
| Tabelle 2: Auflistung des Patientenkollektivs | 14 |
| Tabelle 3: In der Eingangs- und Follow-Up-Untersuchung erhobene Parameter | 15 |
| Tabelle 4: Darstellung der Korrelationsanalyse der erhobenen Werte in der Patientengruppe..... | 21 |
| Tabelle 5: Erhobene Parameter der Patienten mit floridem Cushing Syndrom im statistischen Vergleich mit den Befunden der Kontrollgruppe (p Wert*), longitudinale Analyse zwischen den Parametern der prä- und postoperativen Patienten (p Wert**), Vergleich zwischen Patienten in Remission und der Kontrollgruppe (p Wert***)...... | 24 |
| Tabelle 6: Komparative Analyse zwischen Patienten mit SCCS in der Eingangsuntersuchung mit der Kontrollgruppe (p Wert*); Longitudinale Analyse zwischen Eingangs- und Follow-Up-Untersuchung (p Wert**). | 26 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------|--------------------------------------------------------------------|
| µg | Mikrogramm |
| 24h | 24 Stunden |
| ACC | Arteria carotis communis |
| ACTH | Adenocorticotropes Hormon |
| ADx | Unilaterale Adrenalektomie |
| ANR | Adenom der Nebennierenrinde |
| BADx | Bilaterale Adrenalektomie |
| BMI | Body-Mass-Index |
| CRH | Corticotropin-releasing Hormon |
| CS | Cushing Syndrom |
| CSE | Cholesterinsyntheseenzymhemmer |
| CT | Computertomographie |
| dl | Deziliter |
| ECS | Ektopes Cushing Syndrom |
| GCS | Glukocorticoidsubstitutionstherapie |
| HbA1c | Nicht-enzymatisch glykyliertes Hämoglobin |
| HDL | High Density Lipoprotein |
| HNR | Hyperplasie der Nebennierenrinde |
| IMT | Intima-Media-Thickness |
| iPT | Inadäquate pharmakologische Therapie |
| LDL | Low Density Lipoprotein |
| MC | Morbus Cushing |
| mg | Milligramm |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| ng | Nanogramm |
| NNR | Nebennierenrinde |
| PET | Positronenemissionstomographie |
| RR dia (mmHg) | Arterieller diastolischer Blutdruck in Millimeter Quecksilbersäule |
| RR sys (mmHg) | Arterieller systolischer Blutdruck in Millimeter Quecksilbersäule |
| SCCS | Subklinisches adrenales Cushing Syndrom |
| TSS | Transphenoidale Operation |
| WHR | Waist-Hip-Ratio |

Vorwort

Der Neurochirurg Harvey Cushing brachte im Jahre 1932 als Erstbeschreiber die Kombination aus Hypophysenadenomen oder Adenomen der Nebennierenrinde und charakteristischen klinischen Veränderungen [1] seiner Patienten in Verbindung. Das später nach Cushing benannte endogene Cushing Syndrom stellt bis heute eine große Anforderung an die behandelnden und Ärztinnen und Ärzte sowie die betroffenen Patienten dar. Um der Seltenheit und Vielfältigkeit der Erkrankung zu entsprechen, wurde im Jahr 2012 eine spezialisierte Sprechstunde am Klinikum der Universität München etabliert. Zusätzlich zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge, wird den Patientinnen und Patienten die Aufnahme und Studienteilnahme im Cushing Register angeboten, was die Erhebung zusätzlicher diagnostischer Parameter beinhaltet und somit ein stetig wachsendes Patientenkollektiv und Datenarchiv zu Folge hat. Auf diesen Erhebungen basiert die vorliegende Arbeit. Der Fokus dieser Niederschrift liegt auf dem prä- und posttherapeutischen kardiovaskulären Risiko, das im Rahmen eines floriden Cushing Syndroms hauptverantwortlich für die erhöhte Mortalitätsrate ist. Zusätzlich zählt das Management des subklinischen adrenalen Cushing Syndrom zum Leistungsspektrum der Cushing Sprechstunde, weshalb die erhobenen Daten der betroffenen Patienten ebenfalls Eingang in die Arbeit gefunden haben.

Einleitung

1.1 Physiologie und Wirkung des corticotropen Regelkreises

Cortisol ist ein Hormon der Nebennierenrinde (NNR), zählt zu den Substanzen der Glucocortikoide und wird in der Zona fasciculata synthetisiert. Die Stimulation der Ausschüttung unterliegt physiologisch dem adrenocorticotropen Hormon (ACTH), das in der Adenohypophyse gebildet wird. Die ACTH-Ausschüttung ist durch das Corticotropin-releasing Hormon (CRH) reguliert, das pulsatil und mit zirkadianer Rhythmik aus dem Hypothalamus ausgeschüttet wird [2, 3]. Daraus ergeben sich unter Ruhebedingungen ein physiologischer Peak der Serum-Cortisol-Konzentration in den frühen Morgenstunden und niedrigere Serum-Cortisol-Spiegel spätabends [4]. Stresssituationen physischer und psychischer Art führen zu einer erhöhten CRH-Ausschüttung [5]. Im Sinne des corticotropen Regelkreises erfüllt Cortisol sowohl auf die ACTH- als auch auf CRH-Sekretion eine inhibierende Wirkung [6]. Die Inaktivierung erfolgt durch Glukuronidierung, die Exkretion durch die Nieren [2].

Cortisol besitzt genomisches und nicht-genomisches Wirkpotential. Zu den nicht-genomischen Effekten zählen die Inaktivierung von Makrophagen und Neutrophilen, die Suppression der Prostaglandin- und Leukotriensynthese, die zelluläre Membranstabilisierung und die verminderte Freisetzung und Wirkung von Zytokinen [2, 4]. Diese Effekte werden in der Therapie von Erkrankungen immunogener Genese zunutze gemacht [7-9].

Ein genomischer Effekt des Cortisols ist die Steigerung der hepatischen Gluconeogenese und folglich ein Anstieg der Serum-Glukose-Konzentration und eine diabetogene Wirkung durch die Steigerung der Transkription der Glukose-6-Phosphatase. Der dafür erhöhte Bedarf an Aminosäuren wird durch die durch Cortisol geförderten katabolen Wirkungen auf die Muskulatur, die Haut und das Lymphsystem sowie durch osteolytische Wirkung bereitgestellt [4, 10]. Zusätzlich lässt sich auf genomischer Ebene eine verstärkte lipolytische Aktivität in Adipozyten beobachten. Dies führt zu einem Anstieg der Konzentration der freien Fettsäuren sowie des Cholesterins im Serum.

Des Weiteren besitzt Cortisol in höherer Konzentration Wirkung am renalen Aldosteronrezeptor, was in einer vermehrten Natriumretention, einer vermehrten Kaliumexkretion und einem gesteigerten arteriellen Blutdruck resultiert [2, 4]. Die Sensibilisierung der Gefäße und des Herzens für Katecholamine wirkt additiv blutdrucksteigernd [3, 10].

1.2 Pathophysiologie des Cushing Syndroms

Das endogene Cushing Syndrom (CS) beschreibt einen seltenen Symptomkomplex mit einer Inzidenz zwischen 0,7-2,7/1.000.000 pro Jahr [11, 12]. Es wird durch chronisch erhöhte Serum-Cortisol-Spiegel ausgelöst [13]. Der endogene Hypercortisolismus kann durch Adenome, Karzinome oder Hyperplasien hervorgerufen werden. Eine präzise Erläuterung der unterschiedlichen Ätiologien erfolgt im Kapitel 1.3.

Das exogen-iatrogene CS wird durch eine dauerhafte hochdosierte Applikation von Glucocortikoiden ausgelöst [14].

Das CS führt zu typischen klinischen Erscheinungsbildern, die in Tabelle 1 aufgeführt sind. Zudem kommt es zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko [15-17], welches eine bis zu vierfach erhöhte Mortalitätsrate zur Konsequenz hat [11, 18].

1.3 Ätiologien des endogenen Cushing Syndroms

Bedingt durch die Beteiligung mehrerer endokriner Organe am corticotropen Regelkreis, die entweder Cortisol selbst oder ein im Regelkreis übergeordnetes Hormon bilden, ergeben sich im Rahmen eines endogenen CS unterschiedliche Möglichkeiten der Lokalisation der hormonellen Überproduktion. Somit kann zwischen einem ACTH-abhängigen und einem ACTH-unabhängigen CS unterschieden werden.

1.3.1 Adrenocorticotropes Hormon-abhängiges Cushing Syndrom

Das ACTH-abhängige CS entsteht durch eine dysregulierte Überproduktion von ACTH, was einen pathologischen Hypercortisolismus zur Folge hat. Unter dem Begriff des ACTH-abhängigen CS versteht man das zentrale oder hypophysäre CS, das auch als Morbus Cushing (MC) bezeichnet wird und 60-66% aller CS ausmacht [12, 19, 20]. Im Rahmen eines ACTH-produzierenden Adenoms der Hypophyse kommt es zu einer Überproduktion von Cortisol durch die NNR. Ebenfalls als ACTH-abhängiges CS ist das ektope CS (ECS) definiert. ECS werden durch paraneoplastische ACTH-produzierende, oder, als Rarität, CRH-produzierende Tumoren verursacht und sind für 5-10% der endogenen CS verantwortlich [21, 22].

1.3.2 Adrenocorticotropes Hormon-unabhängiges Cushing Syndrom

Sind Erkrankungen der NNR die Ursache der exzessiven Produktion von Cortisol, bezeichnet man die Erkrankung als ACTH-unabhängiges adrenales CS, da es zu keiner Überstimulation durch ACTH kommt. 27-29% aller Fälle des endogenen CS lassen sich als adrenale CS klassifizieren und werden durch eine dysregulierte Cortisolproduktion, bedingt durch Hyperplasie der NNR (HNR), einem Cortisol-produzierenden NNR-Adenom (ANR) oder einem NNR-Karzinom, verursacht.

Als seltene Formen des ACTH-unabhängigen CS zählen die pigmentierte noduläre adrenocortikale Dysplasie und die ACTH-unabhängige makronoduläre HNR [12, 19], kumulativ lassen sie sich in 1-2% aller CS diagnostizieren.

Eine Sonderform des CS bildet das subklinische adrenale Cushing-Syndrom (SCCS). Das SCCS beschreibt einen adrenal bedingten Cortisolexzess und geht somit mit einem ähnlichen biochemischen Bild und ähnlichen Komorbiditäten wie Dyslipidämie oder diabetischer Stoffwechsellage bei erhöhten Serum-Cortisol-Spiegeln einher, ohne dabei die klassischen phänotypischen Veränderungen eines floriden CS aus Tabelle 1 zu entwickeln [23, 24]. Auch für das Patientenkollektiv mit SCCS wurde ein vergrößertes kardiovaskuläres Risikoprofil festgestellt [25], wobei zum Zeitpunkt der Verfassung der vorliegenden Arbeit keine Daten bezüglich der tatsächlichen Gefäßveränderungen vorliegen.

1.4 Klinik und Komorbiditäten des Cushing Syndroms

Durch multiple Effekte des Cortisols auf den Organismus zeigen an CS erkrankte Patienten typische aber variable klinisch-pathologische und biochemisch-pathologische Veränderungen, die zusammenfassend in Tabelle 1 aufgelistet sind [13].

Der dauerhaft pathologisch erhöhte Serum-Cortisol-Spiegel wirkt sich negativ auf die Lebenserwartung der betroffenen Patienten aus. Der Hauptgrund hierfür liegt in den biochemischen Veränderungen. Es zeigen sich Dyslipidämie [26], gestörte Glukosetoleranz [10], ein Anstieg des arteriellen Blutdrucks [27] und die Vermehrung des viszeralen Fettgewebes [10] mit Stammfettsucht. Diese Effekte führen konsekutiv zu einer erhöhten Atheroskleroserate, wie in Kapitel 1.4.1 erläutert ist.

Zusätzlich können singular oder in Kombination Stigmata wie Plethora, Stiernacken oder Striae auftreten. Ebenfalls möglich sind Affektinstabilitäten wie Gereiztheit, Dysthymie, oder Depressionen. Bedingt durch pathologische Serum-Cortisol-Spiegel kommt es additiv zu einer Immunsuppression, die zu rezidivierenden Infektionen bis zur Sepsis führen kann [28]. Aufgrund der beschriebenen osteolytischen Wirkung des Cortisols, finden sich bei Patienten, die an einem CS leiden, vermehrt Osteopenien oder Osteoporosen [29]. Darüber hinaus lässt sich in ca. 60% der Patienten eine Myopathie feststellen, bedingt durch einen erhöhten Proteinabbau bei gleichzeitig supprimierter Proteinsynthese [30, 31].

1.4.1 Atherosklerose und kardiovaskuläres Risiko

Atherosklerose beschreibt eine Verhärtung der Arterien und stellt eine prominente Ätiologie des Herzinfarkts und Schlaganfalls dar [32]. Im Verlauf engen atherosklerotische Plaques das Gefäßlumen ein und können so bei Ruptur zu ischämischer Infarzierung führen. Die Entwicklung einer Atherosklerose ist multifaktoriell bedingt. Pathophysiologisch führen Ablagerung, Aggregation und Oxidation von Lipoproteinen in der Tunica intima der Arterien zu Immunreaktionen durch Makrophagen, die im Laufe dieser Reaktion zu Schaumzellen differenzieren. Bedingt durch das Absterben der Schaumzellen kommt es zur Ausschüttung der aufgenommenen Lipoproteine und zur Nekrose der Arterienwand. Als Reaktion auf die entstandene Nekrose sezernieren glatte Muskelzellen fibrinöses Material, wodurch okklusive Plaques entstehen. Begleitend und additiv Lumen-einengend wirken Zellproliferation und die Sekretion von extrazellulärer Matrix.

Einfluss auf die Genese und Progredienz der Atherosklerose nehmen Genetik, Umweltfaktoren sowie die Präsenz von Risikofaktoren wie arterieller Hypertonus [33], Dyslipidämie [34] und Diabetes mellitus Typ II [35], die große Überschneidungen mit den Komorbiditäten des CS und des SCCS zeigen. Zusätzlich wurde die Waist-Hip-Ratio (WHR) als prädiktiver Faktor für Atherosklerose identifiziert [61, 62] und gilt bei Erhöhung als Marker für ein gesteigertes Risiko, an Diabetes mellitus Typ II zu erkranken. Die WHR berechnet sich aus dem Verhältnis zwischen Taillenumfang und Hüftumfang. Ebenfalls gilt der Body-Mass-Index (BMI) als Korrelat zu kardiovaskulären Risikofaktoren, der sich aus folgender Formel berechnet [36]: $BMI = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Körpergröße}^2 [m^2]}$

| Stigmata und klinische Befunde | Biochemische Befunde und Komorbiditäten |
|--------------------------------|---------------------------------------------------|
| Stammfettsucht/Gewichtszunahme | Dyslipidämie |
| Plethora | Gestörte Glukosetoleranz/Diabetes mellitus Typ II |
| Mondgesicht | Arterieller Hypertonus |
| Menstruationsveränderungen | Osteopenie/Osteoporose/pathologische Frakturen |
| Hirsutismus | EKG-Veränderungen |
| Libidoverlust | Depression |
| Stiernacken | Thrombosen |
| Striae | Immunsuppression |
| Stammbetonte Muskelschwäche | Myopathie |
| Rezidivierende Infektionen | |
| Alopezie | |
| Ödeme | |

Tabelle 1: Typische Befunde bei Cushing Syndrom nach *Nieman* [13]

1.5 Diagnose des Cushing Syndroms

Das biochemische Diagnoseverfahren des CS erfolgt durch die Bestimmung mehrerer Laborparameter und Beurteilung der klinischen Präsentation wie u.a. durch *Beuschlein et al.* sowie *Nieman et al.* beschrieben [37, 38]. Die jeweiligen Referenzwerte sind in Abbildung 1 und Kapitel 3.2 aufgelistet. Als laborchemische Testverfahren bei Verdacht auf Cushing Syndrom stehen die Messungen der Cortisolkonzentrationen im Serum, Speichel und Urin zur Verfügung. Zusätzlich kann ein Funktionstest der Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse mittels Dexamethason durchgeführt werden.

Zu laborchemischen Befunden des endogenen Cushing Syndroms zählen eine erhöhte Cortisolkonzentration im 24h-Sammelurin und im Serum, der Cortisolspiegel im Speichel im Tagesverlauf, der im Falle eines endogenen CS keine Absenkung in den Abendstunden sowie eine erhöhte Cortisolkonzentration zeigt und ein 1 Milligramm (mg) Dexamethasonhemmtest, unter welchem nach Einnahme eines 1mg Dexamethasonpräparates am Vorabend bei Vorliegen eines endogenen CS eine Suppression des Serum-Cortisol-Spiegels ausbleibt.

Die Diagnose eines CS wird gestellt, wenn entweder alle drei der aufgeführten labordiagnostischen Untersuchungen die Resultate oberhalb des Referenzwertes zeigen, oder wenn sich zwei der drei biochemischen Untersuchungen wie beschrieben pathologisch ausfallen und sich zusätzlich klinisch-metabolische Zeichen wie in Tabelle 1 beschrieben nachweisen lassen.

Zur Differenzierung zwischen ACTH-abhängigem CS und ACTH-unabhängigen CS wird ACTH im Serum bestimmt. Zeigt sich eine supprimierte Serum ACTH Konzentration, spricht das für ein ACTH-unabhängiges CS und somit für eine Pathologie der NNR [39]. Liegt ein biochemisches Profil vor, das auf ein ACTH-abhängiges CS hinweist, lassen sich zusätzliche diagnostische Verfahren verwenden [40-42], um eine Subklassifikation zwischen einem zentralen CS und ektope CS zu erzielen. Der CRH-Test beruht auf der Existenz von CRH-Rezeptoren an der Hypophyse, die auch bei Vorhandensein eines ACTH-produzierenden Adenoms adäquat auf eine parenterale CRH-Gabe mit einer ACTH-Exkretion reagiert, wodurch es ebenfalls zu einem Anstieg des Serum-Cortisol-Spiegels kommt. Im Falle eines ECS fehlen entsprechende CRH-Rezeptoren an der Tumeroberfläche und ein Anstieg von ACTH und Cortisol lässt sich nicht nachweisen. Zusätzlich kann ein hochdosierter Dexamethasonhemmtest durchgeführt werden. Im Falle eines zentralen CS lässt sich der Serum-Cortisol-Spiegel mittels Einnahme eines 8mg Dexamethasonpräparates supprimieren, liegt ein ECS vor, bleibt ein Abfall der Serum-Cortisol-Konzentration aus.

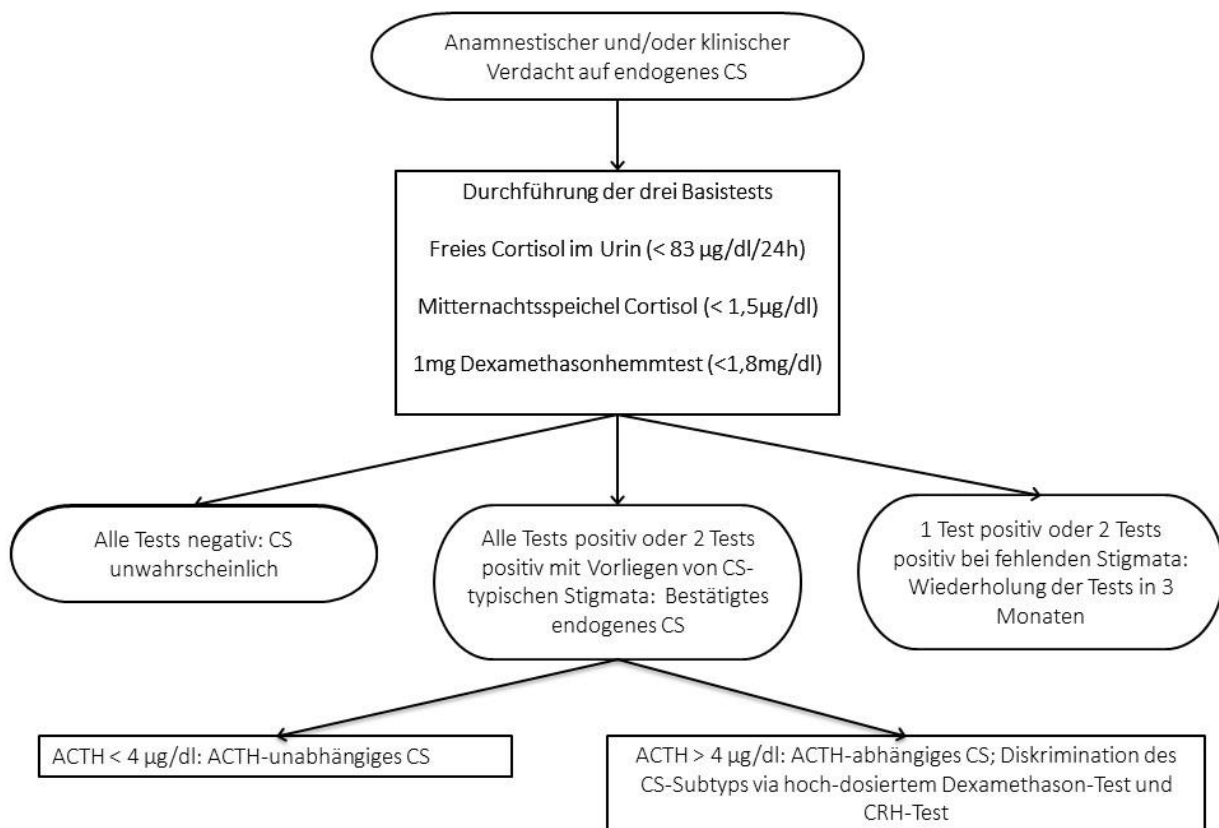


Abbildung 1: Diagnosealgorithmus bei Verdacht auf endogenes Cushing Syndrom nach *Nieman et al.* [38]; ACTH: Adrenocorticotropes Hormon; CRH: Corticotropin-releasing Hormon; CS: Cushing-Syndrom; dl: Deziliter; mg: Milligramm; µg: Mikrogramm

1.5.1 Bildgebung im Rahmen des endogenen Cushing Syndroms

Die Bildgebung bei Verdacht auf ein endogenes CS folgt den biochemischen Befunden. Zeigt sich ein erhöhter ACTH- und Cortisolspiegel und erfolgt ein adäquater ACTH- und Cortisolanstieg im CRH-Test bzw. eine Suppression nach 8mg Dexamethasoneinnahme, wird bei Verdacht auf ein zentrales CS eine dünnschichtige Magnetresonanztomographie (MRT) der Hypophyse durchgeführt um ein mögliches Adenom der Hypophyse zu identifizieren [43]. Als zusätzliche Diagnostik kann ein Sinus-Petrosus-Katheter (Inferior petrosal sinus sampling, IPSS) angestrebt werden [44]. Hierbei werden zwei Katheter über die beiden Femoralvenen in den jeweiligen Sinus petrosus an der Hypophyse platziert. Mittels CRH-Applikation wird die Hypophyse zur ACTH-Exkretion angeregt, anschließend wird Blut aus den Sinus petrosi entnommen. Befindet sich auf einer Seite ein ACTH-exprimierendes Adenom, ist die ACTH-Konzentration auf dieser Seite höher und es entsteht ein mathematischer Gradient zwischen den beiden ACTH-Werten der jeweiligen Seite. Bei Verdacht auf ein ektopes CS im Sinne eines negativen CRH- bzw. negativen hochdosierten Dexamethasonhemmttests wird versucht, die Lokalisation der ACTH- oder CRH-Überproduktion nuklearmedizinisch-radiologisch darzustellen. Hierfür stehen verschiedene Tracer im Rahmen einer PET- oder PET-/CT-Untersuchung zur Verfügung, z.B. 18-FDG-PET/CT [45-47], 68-Ga-DOTATATE-PET/CT [45], 68-Ga-DOTATOC-PET/CT [48] oder 18-F-DOPA-PET [49].

Wird aufgrund der biochemischen Befunde ein ACTH-unabhängiges CS vermutet, so ist ein CT oder MRT des Abdomens indiziert [43], um eine morphologische Beurteilung der Nebennieren zu ermöglichen.

1.6 Therapie des endogenen Cushing Syndroms

Aufgrund der erhöhten Mortalität bei natürlichem Verlauf wird bei allen Formen des CS eine Normalisierung der Serum-Cortisol-Konzentration angestrebt [50]. Die Therapie der Wahl stellt die jeweilige chirurgische Entfernung des ACTH-, Cortisol-, oder CRH-überproduzierenden Tumors bzw. eine bilaterale Adrenalektomie (BADx) bei bilateraler Hyperplasie der Nebennieren dar. In allen Fällen des CS stehen als Zweitlinientherapie adrenosuppressive Substanzen wie Ketokonazol, Etomidat, Cabergolin, Metyrapon oder Pasireotide zur Verfügung [50]. Eine medikamentöse Therapie kann zudem zur Suppression des Hypercortisolismus bis zum Operationszeitpunkt durchgeführt werden [51].

Als Ultima Ratio kann bei allen Ätiologien des endogenen CS eine bilaterale Adrenalektomie (BADx) erwägt werden, die zur Notwendigkeit einer lebenslänglichen Hydrocortisonsubstitutionstherapie und Gefahr der Nebennierenkrise führt [52].

Postoperativ sind Verbesserungen des kardiovaskulären Risikoprofils beschrieben. Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko persistiert jedoch weiterhin über dem der Kontrollgruppen [15, 17, 53].

1.6.1 Therapie des zentralen Cushing Syndroms

Die Therapie der Wahl des zentralen CS ist eine mikrochirurgisch-transspheonidale Entfernung des ACTH-produzierenden Hypophysenadenoms. Stellt sich postoperativ keine Verbesserung des Hypercortisolismus ein oder kommt es nach initialer Remission zu einem Rezidiv, kann eine erneute Operation empfohlen werden. Eine Alternative zur primären oder sekundären Operation stellt eine Radiatio der Hypophyse dar, zeitgleich sollte allerdings eine adrenostatische Therapie erfolgen, um die Dauer bis zum Zeitpunkt des Wirkungseintritts der Bestrahlung zu überbrücken.

1.6.2 Therapie des ektopen Cushing Syndroms

Die Therapie der Wahl des ektopen CS ist die chirurgische Entfernung des ACTH- oder CRH-produzierenden Tumors und der angrenzenden Lymphknoten. Kann der Tumor in der initialen Bildgebung nicht gefunden werden, hat die Operation keine Remission zur Folge oder handelt es sich bereits um eine okkult-metastasierte CRH- oder ACTH-Sekretion, kann eine medikamentöse adrenostatische Therapie erwogen werden.

1.6.3 Therapie des adrenalen Cushing Syndroms

Im Falle eines unilateralen Adenoms der Nebennierenrinde ist eine Adrenalektomie der betroffenen Nebenniere angezeigt.

Ist an beiden Seiten ein Adenom zu finden, kann erwägt werden, das größere Adenom mittels unilateraler Adrenalektomie zu entfernen und postoperativ den Hypercortisolismus und die Progredienz, Regredienz oder Stabilität der Symptomatik zu evaluieren [54].

Bei bilateraler Hyperplasie der Nebennieren ist eine bilaterale BADx mit anschließender lebenslänglicher Cortisolsubstitution indiziert.

1.6.4 Therapieentscheidung bei subklinischem adrenalem Cushing Syndrom

Für postoperative Patienten mit SCCS ist in der Literatur die Verbesserung der hyperglykämischen Stoffwechsellage, der Dyslipidämie und des arteriellen Hypertonus beschrieben, während nicht operierte Patienten teilweise Verschlechterungen bei longitudinaler Betrachtung in diesen Bereichen zeigten [55, 56]. Ein randomisierter Vergleich der Mortalität zwischen einer operativ und einer konservativ behandelten Patientenkohorte existiert zum Zeitpunkt der vorliegenden

Arbeit nicht, weshalb die Therapie- und Operationsindikation bei SCCS noch Thema der Diskussion [23, 57] und weiterhin eine interindividuelle Entscheidung ist.

1.6.5 Posttherapeutische Nebenniereninsuffizienz, Glukocorticoidsubstitutionstherapie und Remission

Durch den langanhaltenden Hypercortisolismus ist die physiologische Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse meist stark insuffizient bis nicht funktionsfähig [58]. Daher muss postoperativ in den allermeisten Fällen eine Glukocorticoidsubstitution erfolgen, um die Entwicklung einer lebensgefährlichen Hypocortisolämie im Sinne einer Addison-Krise zu vermeiden [58]. Die Dauer der Nebenniereninsuffizienz richtet sich nach der Ätiologie des CS [59].

Es gibt keinen allgemein gültigen Konsens zur Beurteilung der Remission. Allerdings wird empfohlen, das morgendliche Cortisol im Serum postoperativ zu bestimmen [50] und auf die Glucocorticoidabhängigkeit des Patienten zu achten. Hierzu kann ein ACTH-Test herangezogen werden, der den Anstieg der Serum-Cortisol-Konzentration nach Applikation von ACTH misst. Bleibt eine adäquate Erhöhung des Serum-Cortisol-Spiegels aus, so ist von einer Nebenniereninsuffizienz auszugehen und eine Glucocorticoidsubstitutionstherapie zu beginnen [60].

2 Ziele der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurde im Rahmen einer Querschnittsstudie das kardiovaskuläre Risiko der an endogenem CS erkrankten Patienten mit einer Kontrollgruppe verglichen.

Prospektiv sollte das kardiovaskuläre Risiko der Patientengruppe vor und ein Jahr nach dem Operationszeitpunkt erhoben und verglichen werden.

Zusätzlich sollte untersucht werden, ob sich die kardiovaskulären Risikofaktoren der unbehandelten SCCS-Patienten zwischen zwei Untersuchungen innerhalb eines Jahres verändern.

Anhand der genannten Ziele wurden mehrere Arbeitshypothesen formuliert. Analog zur vorhandenen Literatur [15, 16, 53, 61] hielten wir ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und einen schlechteren Gefäßstatus unserer Patienten unter floridem CS im Vergleich zu einer Kontrollgruppe für wahrscheinlich.

Wir erwarteten eine positive Korrelation zwischen der Dauer von subjektivem Symptombeginn bis zur kurativen Therapie und dem Befund der Intima-Media-Thickness (IMT) [62] der Arteria carotis communis (ACC) und weiteren erhobenen Parametern.

Aufgrund der durchgeführten Untersuchungen von Faggiano et al. [17] sowie Colao et al. [15] war eine Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils nach kurativer Therapie zu erwarten, das aber gegenüber der Kontrollgruppe weiterhin erhöht war.

Für das Patientenkollektiv des nicht behandelten SCCS erwarteten wir einen stabilen bis progredienten Verlauf im Befund der IMT in der Follow-Up Untersuchung, da biochemische Verschlechterungen im Bereich der Lipide und im nicht-enzymatisch glykierten Hämoglobin (HbA1c), sowie das Auftreten bzw. die Verschlechterung von klinischen Parametern wie arterieller Hypertension vorbeschrieben sind [55, 57].

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen der Spezialambulanz für das Cushing Syndrom des Klinikums der Universität München am Campus Innenstadt wurden im Zeitraum von November 2012 bis März 2016 351 Patienten untersucht. Unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten insgesamt $n=60$ Patienten mit einem endogenen CS diagnostiziert werden. Davon konnten 46 Patienten ($n=46$) in die vorliegende Arbeit eingeschlossen werden. Innerhalb des inkludierten Kollektivs konnte bei 29 Patienten ($n=29$, $\approx 63\%$) ein Morbus Cushing diagnostiziert werden. Bei elf Patienten ($n=11$, $\approx 24\%$) fand sich ein adrenales CS, bei sechs ($n=6$, $\approx 13\%$) ein ektopes CS. Zusätzlich stellten sich 13 Patienten ($n=13$) mit einem SCCS vor, in Abbildung 2 findet sich die Verteilung der einzelnen Ätiologien dargestellt.

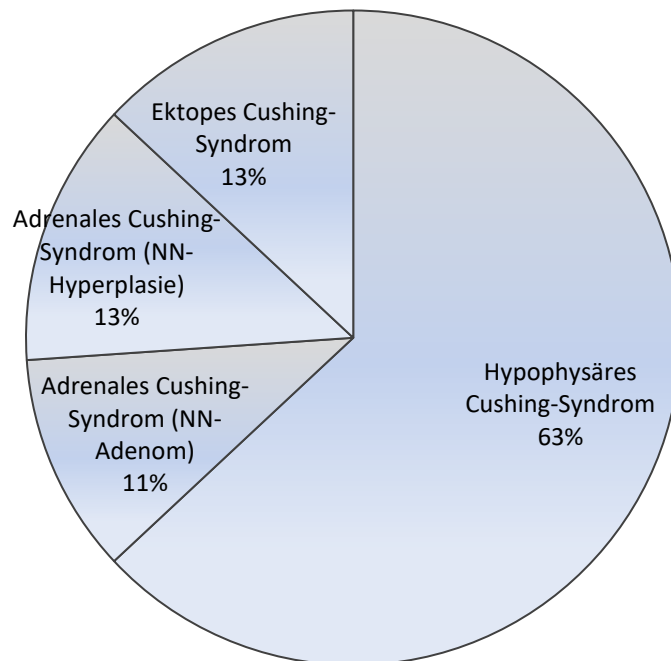


Abbildung 2: Prozentuale Verteilung der einzelnen Ätiologien des endogenen Cushing Syndroms innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs; NN: Nebenniere

Innerhalb der 305 ausgeschlossenen Patienten ließ sich bei $n=289$ ein Hypercortisolismus ausschließen. Vier Patienten stellten sich unter suffizienter adrenostatischer Therapie vor. Bei zwölf Patienten konnten nicht genügend Untersuchungen durchgeführt werden, da es entweder zu einem Loss-to-follow-up kam oder die Zustimmung zur Studienteilnahme nicht gegeben wurde.

Das mittlere Alter in der Gruppe der an CS erkrankten Patienten betrug bei Erstdiagnose 48 Jahre, darunter befanden sich 29 Frauen und 17 Männer. Drei Patienten stellten sich unter einem Rezidiv vor. Ein Patient stellte sich unter inadäquater Ketokonazoltherapie vor.

Die Kontrollgruppe wurde aus 59 untersuchten Patienten akquiriert, bei welchen bei initialem Verdacht auf ein CS ein endogener Hypercortisolismus in zweimaliger Testung im Abstand von

drei Monaten ausgeschlossen wurde. Das mittlere Alter der Kontrollgruppe betrug 40 Jahre. Sie setzte sich aus 35 Frauen und 24 Männern zusammen.

Zur longitudinalen Untersuchung des CS wurden Patienten eingeschlossen, die sich in Remission befanden. Als Remission wurde definiert, wenn sich bei Patienten postoperativ eine Nebennierenrindeninsuffizienz einstellte, die als morgendlicher Serum-Cortisol-Spiegel von $<5 \mu\text{g}/\text{dl}$ oder einem inadäquaten Anstieg im ACTH-Test nachgewiesen wurde [50].

Unter Beachtung dieser Kriterien konnten $n=27$ Patienten unter einer medianen Follow-Up-Zeit von $14,8 \pm 8,4$ Monate longitudinal beobachtet werden.

Patienten mit SCCS wurden eingeschlossen, wenn keine spezifische Therapie gegen den Hypercortisolismus wie eine Operation oder eine adrenostatisch-medikamentöse Therapie erfolgte ($n=13$). Für das Patientenkollektiv mit SCCS wurde eine eigene, altersgemachte Kontrollgruppe ($n=16$) akquiriert ($p=0,880$). Das mittlere Alter in der Gruppe der an SCCS erkrankten Patienten betrug 61 Jahre, hierbei wurden sieben weibliche und sechs männliche Patienten diagnostiziert. Bei $n=10$ an SCCS erkrankten Patienten erfolgte eine Follow-up-Untersuchung.

Tabelle 2 stellt die Patientengruppen mit CS und SCCS im Detail dar. Alle Patienten wurden über die Untersuchungen aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zum Einschluss in die Untersuchung und zur statistischen Aufbereitung. Die Daten wurde im Rahmen des Exzellenz-Netzwerks für neuroendokrine Tumoren (NeoExNET) erhoben. Die Bestätigung der ethisch-rechtlichen Unbedenklichkeit erfolgte durch die Ethikkommission der LMU München unter der Projekt-Nummer 152-10 in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki – Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen des Weltärztebundes (© 2013 Weltärztebund World Medical Association, WMA).

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterium für die vorliegenden Fragestellungen, die das CS betrafen, musste ein endogenes CS bei Ausschluss eines exogenen CS vorliegen. Folgende Referenzbereiche wurden genutzt, um die biochemische Diagnose eines Hypercortisolismus zu stellen. Die Cortisolkonzentration im 24h Sammelurin wurde essayabhängig ab einem Wert von $>83 \mu\text{g}/24\text{h}$ bzw. $>150 \mu\text{g}/24\text{h}$ als pathologisch erhöht gewertet. Die Cortisolkonzentration im Speichel wurde ab einem Wert von $>1,5 \text{ng}/\text{ml}$ bei aufgehobener Tagesrhythmik innerhalb von insgesamt fünf durchgeführten Messungen zu verschiedenen Uhrzeiten an einem Tag als pathologisch eleviert angesehen. Eine Serum-Cortisol-Konzentration von $>1,8 \mu\text{g}/\text{dl}$ nach Einnahme eines 1mg Dexamethasonpräparates am Vorabend wurde als positives Testergebnis bewertet.

Sämtliche Analysen wurden in den hauseigenen Laboren des Klinikums der Universität München, Campus Innenstadt, durchgeführt. Waren wie in Abbildung 1 alle drei Tests oder zwei der drei Tests bei entsprechender Symptomatik positiv so wurde die Diagnose des CS gestellt und mittels CRH-Test und 8mg Dexamethasonhemmtest, bzw. Bestimmung des ACTHs im Serum die Ätiologie des CS bestimmt. Patienten, die sich unter einem Rezidiv eines CS oder unter adrenostatischer Medikation bei inadäquater Kontrolle vorstellten, wurden ebenso eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patienten, die unter adäquater adrenostatischer Therapie standen, sowie Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung bereits in Remission befanden. Zum Einschluss der an SCCS erkrankten Patienten wurde die Definition festgelegt, dass mindestens zwei der drei biochemischen Screeningparameter pathologisch ausfielen, sich aber keine eindeutigen Cushing-typischen Stigmata fanden. Zusätzlich durfte zum Einschluss bei Erstvorstellung keine operative Therapie bzw. adäquate adrenostatische Therapie erfolgt sein.

3.3 Anamnese und klinische Untersuchung

Es wurden neben einer allgemein-endokrinologischen Anamnese wie Gewichtszunahme, Haarausfall oder Stimmungsveränderungen der Raucherstatus, die Anzahl der eingenommenen Antihypertensiva, Cholesterinsyntheseenzymhemmer (CSE-Hemmer), Antidiabetika, Thrombozytenaggregationshemmer sowie der subjektive Symptombeginn erhoben

Die klinisch-körperliche Untersuchung konzentrierte sich neben der CS spezifischen Untersuchung auf die kardiovaskulär relevanten Befunde. Gemessen wurde der Mittelwert dreier Messungen des arteriellen systolischen und diastolischen Blutdrucks [33] und der Mittelwert dreier Messungen der Herzfrequenz [63]. Zusätzlich wurden die WHR und der BMI der Patienten gemessen. Die erhobenen Parameter sind in Tabelle 3 dargestellt.

| Nr. | Alter | ♂/♀ | Subtyp | Symptomdauer (Monate) | Cortisolkonzentration im Mitternachts-speichel (ng/ml) | Serum-Cortisol-Konzentration post 1mg Dexamethason (µg/dl) | Cortisol-Konzentration im Urin (µg/24h) | Serum - ACTH - Konzentration (pg/ml) | Serum-Cortisol-Konzentration (µg/dl) | Therapie nach Studieneinschluss | Serum-Cortisol-Konzentration post ACTH-Gabe (µg/dl) | Bemerkung |
|-----|-------|-----|--------|-----------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------|
| 1 | 19 | | MC | 18 | 12,7 | 1,9 | 827 | 24 | 15 | BADx | ---- | GCS |
| 2 | 19 | | MC | 37 | 11,6 | 18,2 | 748 | 44 | 16,3 | TSS | ---- | GCS |
| 3 | 20 | | HNR | 67 | 11,2 | 20,9 | 686 | 9 | 27,1 | BADx | 0,4 | GCS |
| 4 | 24 | | MC | 5 | 24,1 | 14,4 | 1019 | 60 | 27,4 | TSS | 1 | GCS |
| 5 | 24 | | MC | 240 | 13,6 | 5,1 | 410 | 33 | 20,1 | ---- | ---- | GCS |
| 6 | 25 | | MC | 31 | 47,9 | 30,5 | 910 | 72 | 47,5 | ---- | 34,2 | Rezidiv |
| 7 | 27 | | MC | 43 | 22,1 | 30,3 | 2294 | 101 | 37,7 | TSS | ---- | GCS |
| 8 | 30 | | HNR | 31 | 3,2 | 3,2 | 248 | 1 | 9 | BADx | ---- | GCS |
| 9 | 33 | | HNR | 125 | 3,5 | 7,7 | 85 | 4 | 29,8 | Adx | 2,7 | ipT |
| 10 | 35 | | MC | ---- | 35,3 | 29,8 | 669 | 53 | ---- | ---- | ---- | GCS |
| 11 | 35 | | MC | ---- | 11,4 | 5,1 | 319 | 74 | 18 | ---- | ---- | GCS |
| 12 | 37 | | MC | 60 | 6,7 | ---- | 827 | 65 | 26,8 | TSS | ---- | GCS |
| 13 | 37 | | MC | ---- | 16,7 | 28,5 | 763 | 41 | 19,4 | BADx | ---- | Rezidiv |
| 14 | 40 | | MC | 16 | 9,4 | 19,3 | 595 | 48 | 20,4 | TSS | ---- | GCS |
| 15 | 42 | | MC | 14 | 15,4 | 10,5 | 624 | 49 | 17,9 | ---- | ---- | GCS |
| 16 | 44 | | MC | 141 | 7,2 | 4,1 | 727 | 30 | 29 | TSS | 2,8 | GCS |
| 17 | 44 | | ECS | 20 | 4,4 | ---- | 381 | 176 | 9,1 | ---- | ---- | GCS |
| 18 | 45 | | MC | 117 | 2,7 | 6,8 | 96 | 20 | 13,3 | ---- | ---- | GCS |
| 19 | 46 | | MC | ---- | 11,7 | 9,5 | 332 | 62 | ---- | ---- | ---- | GCS |
| 20 | 46 | | MC | 186 | 31,4 | 14,5 | 1110 | 83 | 30,9 | TSS | ---- | GCS |
| 21 | 48 | | MC | 28 | 16,6 | 24,4 | 972 | 55 | 40,1 | ---- | ---- | GCS |
| 22 | 48 | | MC | 55 | 10,2 | 13,6 | 1156 | 83 | 37,9 | ---- | ---- | GCS |
| 23 | 48 | | HNR | 1 | 10,3 | 33,7 | 847 | 4 | 22,8 | BADx | ---- | GCS |
| 24 | 49 | | MC | 97 | 2,5 | 10,1 | 176 | 69 | 19,1 | TSS | ---- | GCS |
| 25 | 50 | | MC | ---- | 3 | 3,3 | 306 | 38 | 10 | ---- | ---- | GCS |
| 26 | 50 | | SCCS | ---- | 2,9 | 4,6 | 219 | 2 | 8,2 | ---- | ---- | ---- |
| 27 | 51 | | ECS | 19 | 19,1 | 48,2 | 2014 | 194 | 54,6 | ---- | ---- | GCS |
| 28 | 52 | | MC | 32 | 16,7 | 8,2 | 767 | 102 | 28,6 | TSS | ---- | GCS |
| 29 | 52 | | ANR | 25 | 7,6 | 15 | 921 | 5 | 17 | ADx | 3,3 | GCS |
| 30 | 53 | | MC | 148 | 10,6 | 24,7 | 714 | 42 | 11,8 | TSS | 4,7 | GCS |
| 31 | 53 | | SCCS | ---- | 1 | 1,9 | 245 | 11 | 6 | ---- | ---- | ---- |
| 32 | 54 | | ECS | 1 | 25 | 63 | 16078 | 392 | ---- | BADx | ---- | GCS |
| 33 | 55 | | MC | 18 | 4,1 | 4,1 | 407 | 52 | 15,7 | ---- | ---- | GCS |
| 34 | 55 | | SCCS | ---- | 1,9 | 5,7 | 352 | 3 | 8,3 | ---- | ---- | ---- |
| 35 | 55 | | SCCS | ---- | 2,8 | 8 | 254 | 3 | 13,4 | ADx | ---- | ---- |
| 36 | 55 | | SCCS | ---- | 2,5 | 6,4 | 396 | 4 | 17,3 | ---- | ---- | ---- |
| 37 | 57 | | MC | 11 | 1,7 | 15,4 | 266 | 86 | 22,5 | TSS | 2,6 | GCS |
| 38 | 58 | | MC | ---- | 11,9 | 18,9 | 343 | 101 | ---- | ---- | ---- | GCS |
| 39 | 58 | | ANR | 31 | 11,8 | 19 | 610 | 2 | 18,5 | ADx | ---- | GCS |
| 40 | 59 | | ECS | 3 | 112 | 50,8 | 4118 | 74 | 50,1 | ---- | ---- | GCS |
| 41 | 60 | | MC | ---- | 3,4 | 31,6 | 744 | 61 | 39,7 | TSS | ---- | GCS |
| 42 | 61 | | SCCS | ---- | 2,2 | 2,3 | 169 | 3 | 7 | ---- | ---- | ---- |
| 43 | 62 | | MC | 12 | 5,9 | 10,5 | 410 | 34 | 21,8 | TSS | ---- | GCS |
| 44 | 62 | | ANR | 39 | 2,2 | 4 | 164 | 2 | 17,5 | ADx | ---- | GCS |
| 45 | 63 | | SCCS | ---- | 1,1 | 1,6 | 269 | 2 | 16,1 | ---- | ---- | ---- |
| 46 | 64 | | SCCS | ---- | 2,3 | 3,8 | 434 | ---- | 11,1 | ---- | ---- | ---- |
| 47 | 64 | | SCCS | ---- | 12,3 | 5,1 | 223 | 9 | 10,9 | ---- | ---- | ---- |
| 48 | 65 | | ANR | 12 | 4,1 | 4,7 | 186 | 9 | 11,7 | ---- | ---- | GCS |
| 49 | 65 | | MC | 47 | 15,4 | 56 | 706 | 48 | ---- | ---- | ---- | GCS |
| 50 | 66 | | HNR | 22 | 5 | 7,4 | 398 | 2 | ---- | ADx | 39,6 | GCS |
| 51 | 66 | | SCCS | ---- | 9 | 6,3 | 330 | 8 | 10,8 | ---- | ---- | ---- |
| 52 | 67 | | SCCS | ---- | 2,6 | 1,8 | 228 | 2 | 5,3 | ---- | ---- | ---- |
| 53 | 69 | | HNR | 56 | 6,3 | 19,1 | 940 | 4 | ---- | ADx | ---- | GCS |
| 54 | 69 | | SCCS | ---- | 3,1 | 5,7 | 99 | 6 | 12 | ---- | ---- | ---- |
| 55 | 69 | | SCCS | ---- | 2,1 | 2,8 | 129 | 6 | 8,6 | ---- | ---- | ---- |
| 56 | 70 | | ECS | 117 | 5,7 | 21,7 | 257 | 85 | 15,3 | BADx | ---- | Rezidiv |
| 57 | 70 | | ECS | 70 | 134,7 | 56,3 | 33 | 236 | 71,5 | ---- | ---- | GCS |
| 58 | 73 | | MC | 3 | 6 | 35,9 | 2812 | 114 | 67,1 | TSS | ---- | GCS |
| 59 | 78 | | ANR | 188 | 2,7 | 2,5 | 155 | 11 | 8,4 | ---- | ---- | GCS |

Tabelle 2: Auflistung des Patientenkollektivs ; ADx: Unilaterale Adrenalektomie; ANR: Adenom der Nebennierenrinde; BADx: Bilaterale Adrenalektomie; ECS: Ektopes Cushing Syndrom; GCS: Glukocorticoids substitutionstherapie; HNR: Hyperplasie der Nebennierenrinde; ipT: Inadäquate pharmakologische Therapie; MC: Morbus Cushing; Nr.: Patientennummer; Rezidiv: Erneutes Auftreten eines Hypercortisolismus vor der Einschlussuntersuchung; SCCS: Subklinisches Cushing Syndrom; TSS: Transspenoidale Operation

3.4 Laborchemische Untersuchungen

Um eine Beurteilung des Glukosestoffwechsels der letzten Monate zu erlauben, wurde das HbA1c bestimmt [64]. Dabei wurde ein erhöhter HbA1c-Wert bei $\geq 6\%$ festgelegt.

Zur Erfassung des Lipidstatus wurden die Cholesterin-, Triglycerid- sowie freien Fettsäureparameter bestimmt [34]. Hypercholesterinämie wurde als ein Serum-Cholesterin-Spiegel von $> 240\text{mg/dl}$ definiert. Hypertriglyceridämie wurde ab einer Serum-Triglycerid-Konzentration von 200mg/dl festgelegt. Ein erniedrigtes High Density Lipoprotein (HDL) wurde bei einem Serum-HDL-Spiegel von $< 35\text{mg/dl}$ bestimmt. Erhöhtes Low Density Lipoprotein (LDL) wurde als ein Serum-LDL-Wert von $> 190\text{mg/dl}$ definiert.

| Biochemische Parameter (Einheit) | Klinisch-technische Parameter |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| Cholesterin (mg/dl) | Mittlere IMT links und rechts |
| Triglyceride (mg/dl) | Arterieller Blutdruck systolisch |
| LDL (mg/dl) | Arterieller Blutdruck diastolisch |
| HDL (mg/dl) | BMI |
| HbA1c (%) | WHR |

Tabelle 3: In der Eingangs- und Follow-Up-Untersuchung erhobene Parameter; BMI: Body-mass-index; dl: Deziliter; IMT: Intima-Media-Thickness; mg: Milligramm; WHR: Waist-hip-ratio

3.5 Messung der Intima-Media-Thickness der Arteria carotis communis

Zur Evaluation des kardiovaskulären Systems, wurde die Arteria carotis communis (ACC) bilateral von zwölf Patienten mit floridem CS, drei Kontrollpatienten und einem Subjekt mit SCCS im Zeitraum von Oktober 2015 bis April 2016 gemäß dem Konsens der American Society of Echocardiography [65] sonographiert und als Videodatei archiviert. Im selben Zeitraum wurde die IMT von 12 Patienten mit remittiertem CS und 6 Patienten unter SCCS im Follow-Up bestimmt.



Abbildung 3: Vermessung der Intima-Media-Thickness mit Zuhilfenahme eines Meijer-Bogens nach *Stein et al* [65].

Die IMT wurde in allen Untersuchungen 1 cm kaudal der Bifurcatio carotidis vermessen, ebenso wurde auf ein Vorhandensein von Plaques gescreent [62]. Dazu wurden die Karotiden in 3

Positionen (rechts 90°, 120°, 150°, links 210°, 240°, 270°) sonographiert, der jeweilige Winkel des Schallkopfs wurde standardisiert mittels eines Meijer Arcs [66] gemessen. Da zur Anfertigung der Sonographiebilder zwei verschiedene Ultraschallgeräte (GE Medical Systems General Electronics Co., Fairfield, Connecticut, USA und Hitachi Medical Corporation, Tokyo, Japan) verwendet wurden, wurden Videos der Untersuchung angefertigt und gespeichert. Anschließend wurde mittels VLC-Player (Version 1.1.10 The Luggage, Copyright (C) 1989, 1991 Free Software Foundation, Inc., Boston, Massachusetts, USA) ein Screenshot aus dem Video der Aufnahme 1 cm hinter der Bifurcatio carotidiae in der diastolischen Phase des Herzens angefertigt. Mithilfe der Software Prowin (Medical Technologies International Inc, Palm Desert, CA) wurde die IMT der Bilder der Ultraschalluntersuchung separat standardisiert ausgewertet, als finaler Wert wurde der Mittelwert der 3 Messungen der jeweiligen Seite bestimmt. Untersuchungsvideos, die vor Oktober 2015 angefertigt wurden, lagen entweder auf einem externen Datenträger vor oder wurden im Informationssystem des Klinikums der Universität München abgerufen. Es konnten nicht alle eingeschlossenen Patienten sonographiert werden. Im Gesamten ließ sich die IMT von 24 präoperativen und 20 postoperativ-remittierten CS-Patienten beurteilen, hinzukamen sowohl 30 Untersuchungsvideos der Kontrollpatienten, als auch elf Patienten mit SCCS der Eingangsuntersuchung und sechs SCCS-Patienten im Follow-Up. Diese Videos wurden analog zur bereits beschriebenen Methodik ausgewertet. Bei fehlenden Untersuchungsvideos wurden die Arztbriefe der betroffenen Patienten auf dokumentierte Plaques begutachtet. Dadurch konnten wir in Kombination mit den vorhandenen Untersuchungsvideos und selbst durchgeführten sonographischen Untersuchungen insgesamt 27 Patienten mit floridem CS und 30 Kontrollpatienten auf Plaques screenen.

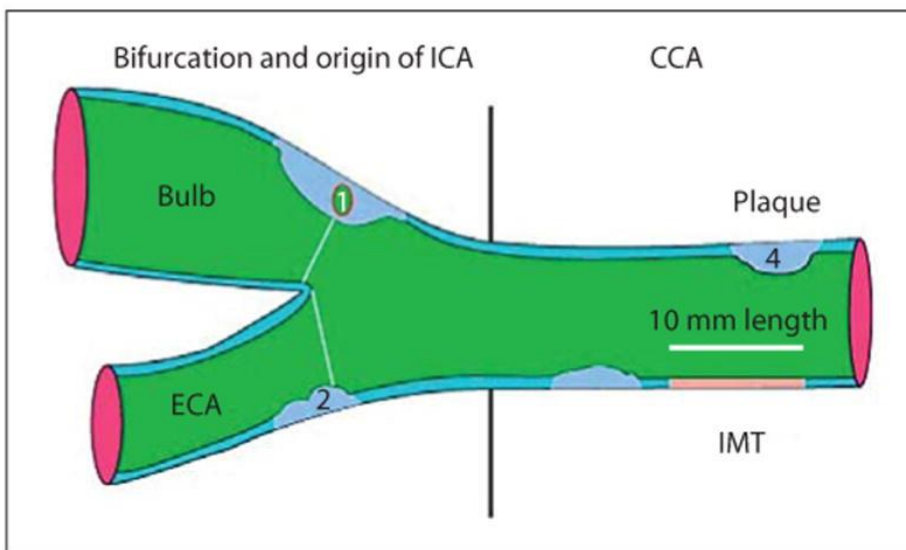


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Arteria carotis communis, Plaques (1,2,4) und der Vermessung der Intima-Media-Thickness nach *Touboul et al.* [67]; CCA: Arteria carotis communis; ECA: Arteria carotis externa; ICA: Arteria carotis interna; IMT: Intima media thickness; mm: Millimeter

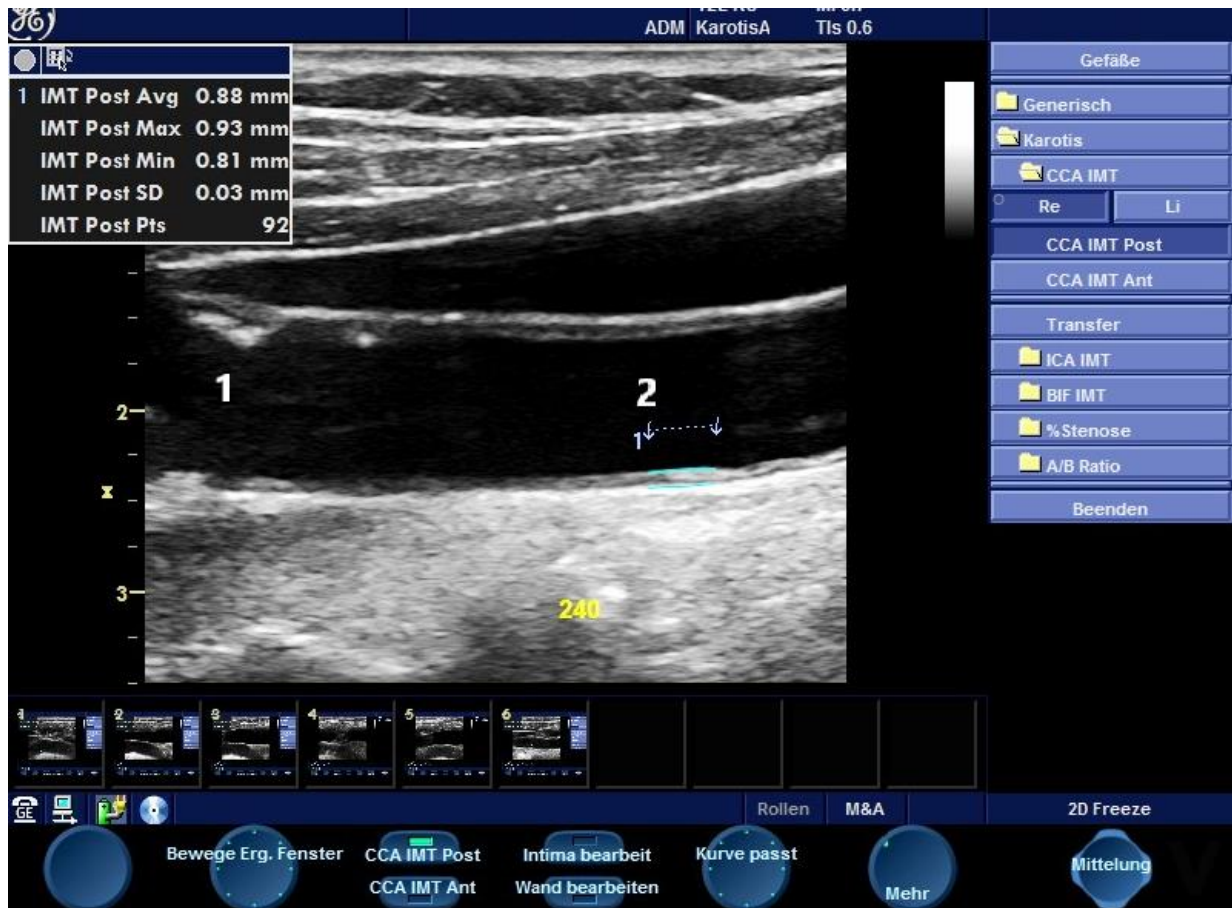


Abbildung 5: Messung der Intima-media-thickness im Winkel von 240°; 1: Plaque an der Bifurcatio carotidiae; 2: Intima-media-thickness; *Medizinische Klinik und Poliklinik IV der Universität München*; © GE Medical Systems General Electronics Co., Fairfield, Connecticut, USA

3.6 Statistische Analyse

Zur statistischen Analyse wurde das Statistikprogramm SPSS (IBM, Armonk, USA, SPSS Statistics Vers. 23) verwendet. Mittels Kolmogorov-Smirnov-Test ließ sich auch nach Logarithmierung nicht bei allen erhobenen Befunden eine Normalverteilung feststellen. Daher wurden für sämtliche statistische Analysen nicht-parametrische Tests angewandt. Der Mann-Whitney-U-Test wurde zum Vergleich zwischen den quantitativen Parametern der Patienten- und der Kontrollgruppe herangezogen. Korrelationen wurden mittels Spearmans Rangkorrelationskoeffizient ermittelt. Für die Errechnung signifikanter Differenzen in den longitudinalen quantitativen Daten der Untersuchungen verwendeten wir den Wilcoxon-signed-rank Test. Für den Vergleich der nicht-quantitativen Daten zwischen Patienten- und Kontrollgruppen benutzten wir den χ^2 -Test. Im Falle der longitudinalen Analyse der prä- und postoperativen Untersuchungen wurde der Mc-Nemar-Test angewandt. Ein statistisch relevantes Ergebnis wurde bei einem p-Wert von $\leq 0,05$ definiert.

4 Ergebnisse

4.1 Parameter der Eingangsuntersuchung der Patienten mit Cushing Syndrom im Vergleich mit der Kontrollgruppe

4.1.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Anamnestisch ließ sich in der Gruppe des CS ein erhöhter Bedarf an antidiabetischer Medikation ($\chi^2=7,460$; $p=0,006$) im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen, während kein signifikanter Unterschied in der Einnahme an Antihypertensiva, Antikoagulantien/Thrombozytenaggregationshemmern oder antidyslipidämischer Medikation bestand. Der mittlere diastolische Blutdruck zeigte sich in der Patientengruppe erhöht ($p=0,010$), dasselbe galt für die WHR ($p=0,022$). Der mittlere BMI der Patientengruppe lag unter dem BMI der Kontrollgruppe ($p=0,007$). Eine positive Raucheranamnese ließ sich in der Kontrollgruppe häufiger feststellen ($\chi^2=7,217$; $p=0,007$).

4.1.2 Biochemische Untersuchung

An CS erkrankte Patienten zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöhte HbA1c-Werte ($p<0,001$), ebenso zeigten sich die Serum-HDL-Spiegel erhöht ($p=0,026$). Zusätzlich konnte eine gesteigerte Prävalenz an Hypercholesterinämie beobachtet werden ($\chi^2=8,215$; $p=0,004$).

4.1.3 Vaskuläre Untersuchung

Die mittleren IMT Werte der linken bzw. rechten ACC des Patientenkollektivs mit CS und der Kontrollgruppe zeigten keine signifikanten Unterschiede (vgl. Abbildung 5). Ebenso wurden keine Differenzen in der Prävalenz von Plaques zwischen den beiden Gruppen gefunden.

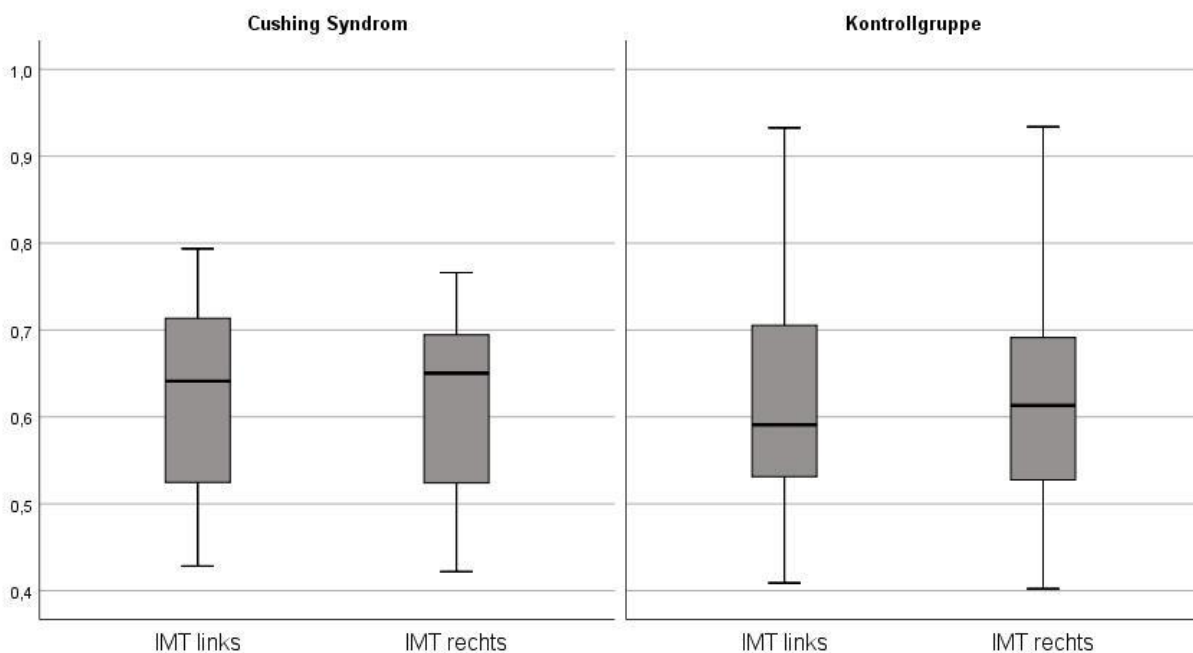


Abbildung 6: Graphische Darstellung der Intima-Media-Thickness-Messergebnisse (IMT); zwischen der Patientengruppe mit floridem Cushing Syndrom und der Kontrollgruppe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der IMT.

4.1.4 Korrelationsanalyse

Die rechte und linke mittlere IMT zeigten eine starke Korrelation zueinander ($r=0,868$; $p<0,001$). Die linke mittlere IMT korrelierte signifikant mit der WHR ($r=0,540$; $p=0,006$). Innerhalb der klinischen Parameter zeigten sich Korrelationen zwischen systolischem Blutdruck und diastolischem Blutdruck ($r=0,606$; $p<0,001$) sowie WHR ($r=0,310$; $p=0,036$). Zusätzlich korrelierten BMI und WHR stark untereinander ($r=0,606$; $p<0,001$). Unter den biochemischen Parametern fanden sich Korrelationen zwischen Serum-Cholesterin und -Triglycerid-Spiegeln ($r=0,662$; $p<0,001$) sowie der Serum-LDL-Konzentration ($r=0,881$; $p<0,001$). Ebenso korrelierten Serum-Triglycerid-Konzentrationen positiv mit Serum-LDL-Spiegeln ($r=0,562$; $p<0,001$), HbA1c ($r=0,453$; $p=0,003$) und WHR ($r=0,419$; $p=0,005$) und negativ mit Serum-HDL-Konzentrationen ($r=-0,410$; $p=0,006$). HDL zeigte eine negative Korrelation mit LDL ($r=-0,404$; $p=0,003$) und WHR ($r=-0,408$; $p=0,007$). Die Dauer zwischen Symptombeginn und Erstuntersuchung zeigte zu keinem der erhobenen Parameter signifikante Korrelationen.

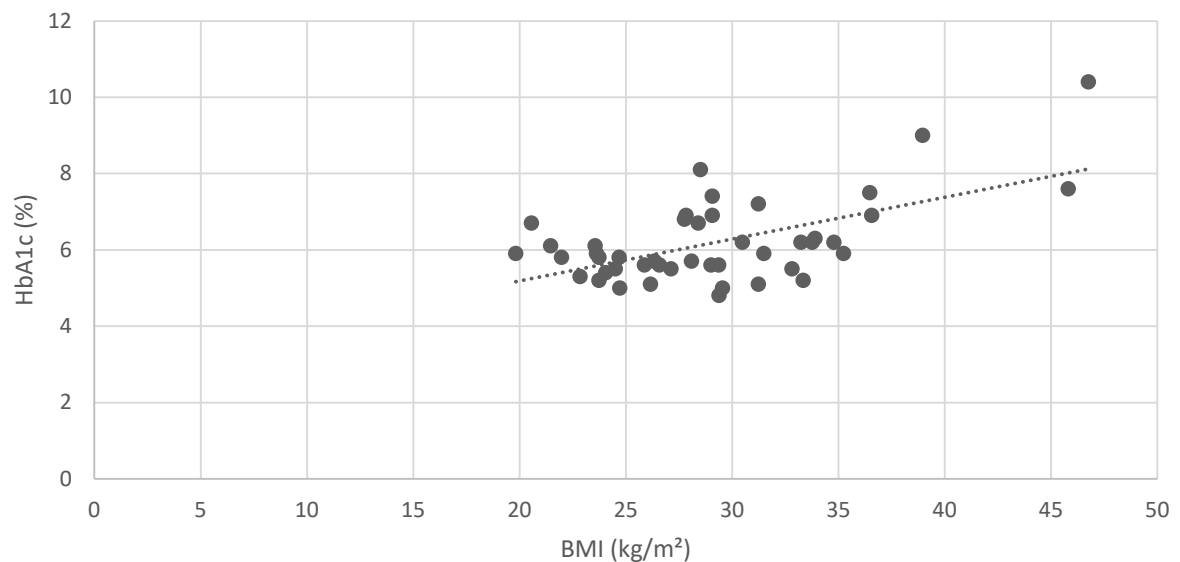


Abbildung 7: Korrelationsdarstellung zwischen HbA1c und den Body-mass-index (BMI)

| | | IMT rechts (mm) | IMT links (mm) | RR sys. (mmHg) | RR dia. (mmHg) | BMI | WHR | Cholesterin (mg/dl) | Triglyzer- ide (mg/dl) | LDL (mg/dl) | HDL (mg/dl) | HbA1c (%) |
|-------------------------|-------------------------|-----------------------|----------------------|-------------------|-------------------|--------|--------|------------------------|------------------------------|----------------|----------------|--------------|
| IMT rechts (mm) | Korrelationskoeffizient | 1,000 | 0,868 | 0,116 | -0,285 | 0,033 | 0,489 | 0,232 | 0,113 | 0,130 | -0,208 | 0,387 |
| | Signifikanz | | <0,001 | 0,590 | 0,177 | 0,877 | 0,015 | 0,286 | 0,607 | 0,556 | 0,341 | 0,062 |
| IMT links (mm) | Korrelationskoeffizient | 0,868 | 1,000 | 0,085 | -0,225 | 0,146 | 0,540 | 0,313 | 0,261 | 0,208 | -0,290 | 0,385 |
| | Signifikanz | <0,001 | | 0,691 | 0,291 | 0,496 | 0,006 | 0,145 | 0,228 | 0,341 | 0,180 | 0,064 |
| RR sys. (mmHg) | Korrelationskoeffizient | 0,116 | 0,085 | 1,000 | 0,606 | 0,150 | 0,310 | 0,184 | 0,056 | 0,171 | 0,018 | 0,249 |
| | Signifikanz | 0,590 | 0,691 | | 0,000 | 0,320 | 0,036 | 0,238 | 0,722 | 0,273 | 0,907 | 0,099 |
| RR dia. (mmHg) | Korrelationskoeffizient | -0,285 | -0,225 | 0,606 | 1,000 | 0,125 | 0,150 | 0,198 | 0,040 | 0,216 | 0,054 | -0,149 |
| | Signifikanz | 0,177 | 0,291 | 0,000 | | 0,407 | 0,320 | 0,204 | 0,801 | 0,164 | 0,730 | 0,327 |
| BMI | Korrelationskoeffizient | 0,033 | 0,146 | 0,150 | 0,125 | 1,000 | 0,568 | 0,217 | 0,464 | 0,116 | -0,207 | 0,378 |
| | Signifikanz | 0,877 | 0,496 | 0,320 | 0,407 | | 0,000 | 0,161 | 0,002 | 0,460 | 0,182 | 0,010 |
| WHR | Korrelationskoeffizient | 0,489 | 0,540 | 0,310 | 0,150 | 0,568 | 1,000 | 0,221 | 0,419 | 0,236 | -0,408 | 0,415 |
| | Signifikanz | 0,015 | 0,006 | 0,036 | 0,320 | 0,000 | | 0,154 | 0,005 | 0,128 | 0,007 | 0,005 |
| Cholesterin (mg/dl) | Korrelationskoeffizient | 0,232 | 0,313 | 0,184 | 0,198 | 0,217 | 0,221 | 1,000 | 0,662 | 0,881 | -0,123 | 0,270 |
| | Signifikanz | 0,286 | 0,145 | 0,238 | 0,204 | 0,161 | 0,154 | | 0,000 | 0,000 | 0,432 | 0,084 |
| Triglyzeride (mg/dl) | Korrelationskoeffizient | 0,113 | 0,261 | 0,056 | 0,040 | 0,464 | 0,419 | 0,662 | 1,000 | 0,562 | -0,410 | 0,453 |
| | Signifikanz | 0,607 | 0,228 | 0,722 | 0,801 | 0,002 | 0,005 | 0,000 | | 0,000 | 0,006 | 0,003 |
| LDL (mg/dl) | Korrelationskoeffizient | 0,130 | 0,208 | 0,171 | 0,216 | 0,116 | 0,236 | 0,881 | 0,562 | 1,000 | -0,404 | 0,186 |
| | Signifikanz | 0,556 | 0,341 | 0,273 | 0,164 | 0,460 | 0,128 | 0,000 | 0,000 | | 0,007 | 0,237 |
| HDL (mg/dl) | Korrelationskoeffizient | -0,208 | -0,290 | 0,018 | 0,054 | -0,207 | -0,408 | -0,123 | -0,410 | -0,404 | 1,000 | -0,250 |
| | Signifikanz | 0,341 | 0,180 | 0,907 | 0,730 | 0,182 | 0,007 | 0,432 | 0,006 | 0,007 | | 0,111 |
| HbA1c (%) | Korrelationskoeffizient | 0,387 | 0,385 | 0,249 | -0,149 | 0,378 | 0,415 | 0,270 | 0,453 | 0,186 | -0,250 | 1,000 |
| | Signifikanz | 0,062 | 0,064 | 0,099 | 0,327 | 0,010 | 0,005 | 0,084 | 0,003 | 0,237 | 0,111 | |

Tabelle 4: Darstellung der Korrelationsanalyse der erhobenen Werte in der Patientengruppe nicht dargestellt sind die Parameter Puls und Dauer zwischen Symptombeginn und Diagnose, da sich in diesen Bereichen keine Signifikanzen ergaben; BMI: Body-mass-Index; HDL: High Density Lipoprotein; IMT: Intima-media-thickness; LDL: Low Density Lipoprotein; dia: diastolisch; IMT: Intima-Media-Thickness; RR: Blutdruck; sys: systolisch; WHR: Waist-Hip-Ratio

4.1.5 Korrelationsanalyse der Parameter der Follow-Up-Untersuchung

Im Follow-Up konnte eine schwache Korrelation zwischen der Dauer zwischen Therapiezeitpunkt und posttherapeutischer Untersuchung und der rechten IMT gezeigt werden ($r=0,449$; $p=0,047$). Die rechten und linke IMT korrelierten erneut stark ($r=0,765$; $p<0,001$). Zudem waren schwache negative Korrelationen zwischen der linken IMT und dem systolischem ($r=-0,477$; $p=0,034$) und diastolischem ($r=-0,466$; $p=0,038$) Blutdruck wie auch der Herzfrequenz ($r=-0,557$; $p=0,011$) zu errechnen. Der systolische und diastolische Blutdruck war ebenso korrelierend ($r=0,806$; $p<0,001$). Biochemisch konnte eine deutliche Korrelation zwischen dem Gesamtcholesterin und LDL gezeigt werden ($r=0,939$; $p<0,001$).

4.2 Longitudinale Analyse der therapierten Patienten

In der postoperativen Follow-Up-Untersuchung des an CS erkrankten Patientenkollektivs (vgl. Tabelle 4) zeigte sich eine signifikante Reduktion des mittleren systolischen und diastolischen Blutdrucks ($p=0,007$ bzw. $p<0,001$; vgl. Abbildung 8), woraus ein verminderter Gebrauch von Antihypertensiva resultierte ($p=0,008$). Zusätzlich fanden wir signifikant verminderte BMI- und WHR-Werte im Vergleich zur präoperativen Einschlussuntersuchung ($p<0,001$ bzw. $p=0,016$). Biochemisch konnte eine signifikante Reduktion des HbA1c-Wertes beobachtet werden ($p<0,001$), wobei die Serum-HDL-Konzentration ebenfalls leicht sank ($p=0,021$). Durch die Reduktion des HbA1c-Wertes konnte auch die Rate an Patienten mit erhöhtem HbA1c-Wert signifikant reduziert werden ($p=0,004$). Die mittleren IMT stiegen beidseitig nicht signifikant an.

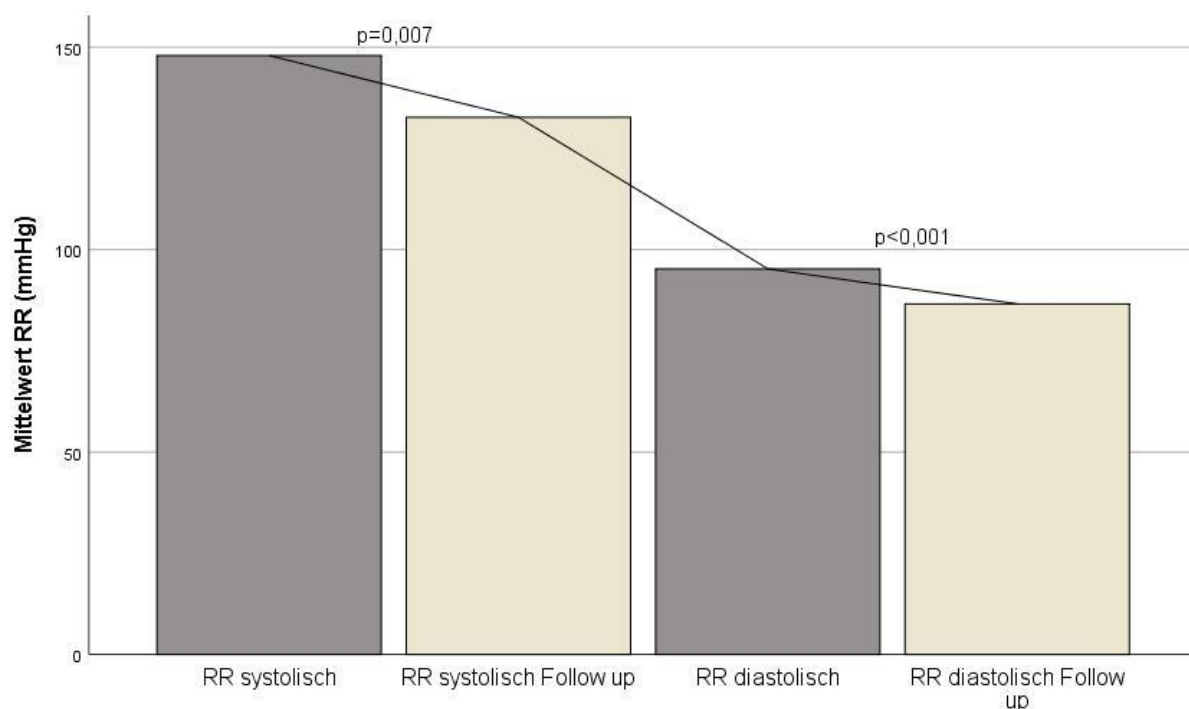


Abbildung 8: Logitudinalanalyse der mittleren Blutdruckwerde; Signifikanter posttherapeutischer Abfall des mittleren systolischen ($p=0,007$) und diastolischen ($p<0,001$) Blutdrucks (RR).

4.3 Statistischer Vergleich zwischen therapierten Patienten und der Kontrollgruppe

Die Untersuchungsbefunde der erfolgreich operierten Patienten mit CS wurden abermals mit denen der Kontrollgruppe verglichen. Hierbei zeigten sich in der Gruppe des sich in Remission befindenden Patientenkollektivs ein unter dem Niveau der Kontrollgruppe liegender mittlerer systolischer Blutdruck ($p=0,006$) und BMI ($p<0,001$). Zusätzlich konnte anders als in der präinterventionellen Patientengruppe keine Differenz in der Prävalenz von Hypercholesterinämie zwischen Patienten- und Kontrollgruppe nachgewiesen werden ($\chi^2=0,005$; $p=0,941$).

| | Patienten (n=46) | | Kontroll- gruppe (n=59) | | Follow Up Remissions- -patienten (n=27) | | P Wert* | P Wert** | P Wert* ** |
|-------------------------------------------------------|------------------|------|----------------------------|------|--------------------------------------------------|------|------------|-------------|------------------|
| | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | | | |
| Geschlecht (♂/♀) | 17/29 | | 24/35 | | 12/15 | | | | |
| Durchschnittsalter (Jahre) | 48 | | 40 | | 48 | | 0,011 | | |
| Raucheranamnese | 16 | 30 | 35 | 22 | - | - | 0,007 | - | - |
| Antidyslipidämische Medikation | 6 | 40 | 4 | 55 | 4 | 20 | 0,253 | 1 | 0,166 |
| Antihypertensiva | 27 | 19 | 28 | 31 | 7 | 17 | 0,253 | 0,008 | 0,126 |
| Antikoagulationen/Thrombozyten- aggregationshemmer | 5 | 41 | 8 | 51 | 5 | 19 | 0,678 | 1 | 0,408 |
| Antidiabetika | 12 | 34 | 4 | 55 | 7 | 17 | 0,006 | 1 | 0,006 |
| Hypercholesterinämie | 17 | 26 | 8 | 48 | 3 | 19 | 0,004 | 0,18 | 0,941 |
| Hypertriglyceridämie | 11 | 32 | 14 | 42 | 4 | 18 | 0,947 | 0,625 | 0,520 |
| Arterielle Hypertonie | 33 | 13 | 34 | 25 | 10 | 14 | 0,135 | 0,006 | 0,187 |
| Erhöhtes LDL | 4 | 39 | 2 | 54 | 1 | 20 | 0,236 | 1 | 0,810 |
| Erniedrigtes HDL | 0 | 43 | 6 | 50 | 1 | 20 | 0,026 | 1 | 0,418 |
| Erhöhtes HbA1c | 20 | 25 | 7 | 49 | 3 | 21 | <0,001 | 0,004 | 1,000 |
| Plaque | 7 | 20 | 6 | 24 | - | - | 0,594 | - | - |
| Follow-Up Zeit (Monate) | | | | | 12 +/- 8 | | | | |
| RR sys (mmHg) | 149,1 +/- 22,0 | | 144,8 +/- 21,5 | | 132,7 +/- 22,9 | | 0,334 | 0,007 | 0,006 |
| RR dia (mmHg) | 95,4 +/- 11,9 | | 89,9 +/- 14,1 | | 86,6 +/- 15,3 | | 0,01 | <0,001 | 0,129 |
| Herzfrequenz (/min) | 79,5 +/- 14,0 | | 79,6 +/- 16,5 | | 76,3 +/- 15,0 | | 0,862 | 0,101 | 0,287 |
| BMI (kg/m ²) | 29,1 +/- 5,9 | | 33,1 +/- 8,1 | | 25,7 +/- 4,4 | | 0,007 | <0,001 | 0,001 |
| WHR | 1,05 +/- 0,39 | | 1,02 +/- 0,58 | | 0,96 +/- 0,11 | | 0,022 | 0,016 | 0,769 |
| IMT rechts (mm) | 0,617 +/- 0,104 | | 0,636 +/- 0,145 | | 0,667 +/- 0,095 | | 0,896 | 0,066 | 0,212 |
| IMT links (mm) | 0,625 +/- 0,105 | | 0,618 +/- 0,127 | | 0,668 +/- 0,110 | | 0,747 | 0,051 | 0,113 |
| Serum-Cholesterin (mg/dl) | 223,7 +/- 55,0 | | 202,1 +/- 40,1 | | 199,8 +/- 40,4 | | 0,072 | 0,11 | 0,978 |
| Serum-Triglycerid (mg/dl) | 168,7 +/- 112,5 | | 153,6 +/- 93,9 | | 146,3 +/- 64,7 | | 0,537 | 0,821 | 0,769 |
| LDL (mg/dl) | 134,6 +/- 51,9 | | 126,3 +/- 34,5 | | 123,2 +/- 33,7 | | 0,461 | 0,59 | 0,621 |
| HDL (mg/dl) | 62,0 +/- 21,4 | | 53,2 +/- 17,9 | | 53,4 +/- 15,3 | | 0,026 | 0,021 | 0,803 |
| HbA1c (%) | 6,2 +/- 1,1 | | 5,6 +/- 1,2 | | 5,5 +/- 0,6 | | <0,001 | <0,001 | 0,489 |

Tabelle 5: Erhobene Parameter der Patienten mit floridem Cushing Syndrom im statistischen Vergleich mit den Befunden der Kontrollgruppe (p Wert*), longitudinale Analyse zwischen den Parametern der prä- und postoperativen Patienten (p Wert**), Vergleich zwischen Patienten in Remission und der Kontrollgruppe (p Wert***). Die Dauer der Follow-Up Zeit ist als Median angegeben; sämtliche andere Werte sind als Mittelwert +/- der Standardabweichung dargestellt; BMI: Body-Mass-Index; HbA1c: Nicht-enzymatisch glykyliertes Hämoglobin; HDL: High Density Lipoprotein; IMT: Intima-Media-Thickness; LDL: Low Density Lipoprotein; WHR: Waist-Hip-Ratio

4.4 Statistische Analyse der Parameter der Patienten mit subklinischen Cushing Syndrom und Vergleich mit der Kontrollgruppe

Aufgrund des deutlichen Altersunterschieds wurde die Gruppe der Patienten, die an SCCS erkrankt waren, mit einer altersgematchten Kontrollgruppe verglichen. Hierbei zeigten sich höhere Werte an Serum-Triglyceriden ($p=0,006$) in der Kontrollgruppe, wobei keine anderen signifikanten Differenzen in den erhobenen Befunden festgestellt wurden. Bei der Follow-Up Untersuchung der nicht-therapierten Patienten mit SCCS zeigten sich keinerlei Veränderungen in den anamnestischen, klinischen, biochemischen oder apparativen Untersuchungen im Vergleich zur Eingangsuntersuchung. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 aufgelistet.

| | Patienten (n=13) | | Kontrollgruppe (n=16) | | Follow Up Patienten (n=10) | | P Wert* | P Wert* * |
|--------------------------------------------------|------------------|------|-----------------------|------|----------------------------|------|---------|--------------|
| | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein | | |
| Geschlecht (♂/♀) | 6/7 | | 8/8 | | 5/5 | | | |
| Durchschnittsalter (Jahre) | 61 | | 61 | | 61 | | 0,88 | - |
| Raucheranamnese | 12 | 1 | 11 | 5 | - | - | 0,119 | - |
| Antidyslipidämische Medikation | 5 | 8 | 3 | 13 | 5 | 5 | 0,238 | 1 |
| Antihypertensiva | 12 | 1 | 13 | 3 | 9 | 1 | 0,39 | 1 |
| Antikoagulationen/Thrombozytenaggregationshemmer | 4 | 9 | 4 | 12 | 2 | 8 | 0,73 | 1 |
| Antidiabetika | 1 | 15 | 2 | 11 | 3 | 7 | 0,422 | 1 |
| Hypercholesterinämie | 3 | 12 | 1 | 12 | 0 | 9 | 0,353 | 1 |
| Hypertriglyceridämie | 1 | 12 | 5 | 10 | 2 | 7 | 0,173 | 1 |
| Arterielle Hypertonie | 8 | 5 | 12 | 4 | 7 | 2 | 0,436 | 0,688 |
| Erhöhtes LDL | 0 | 15 | 0 | 13 | 0 | 9 | - | 1 |
| Erniedrigtes HDL | 3 | 10 | 2 | 13 | 1 | 8 | 0,502 | 1 |
| Erhöhtes HbA1c | 3 | 10 | 3 | 12 | 5 | 5 | 0,843 | 0,25 |
| Plaque | 3 | 7 | 5 | 5 | 4 | 2 | 0,361 | 1 |
| Follow-Up Zeit (Monate) | 15,7 +/- 9 | | | | | | | |
| RR sys (mmHg) | 151,5 +/- 28,7 | | 154,1 +/- 24,4 | | 145 +/- 9,7 | | 0,88 | 0,859 |
| RR dia (mmHg) | 86,6 +/- 8,8 | | 88,3 +/- 10,5 | | 86,4 +/- 10,1 | | 0,308 | 0,953 |
| Herzfrequenz (/min) | 76,4 +/- 13,0 | | 72,8 +/- 11,5 | | 76,1 +/- 13 | | 0,423 | 0,374 |
| BMI (kg/m ²) | 29,2 +/- 4,8 | | 31,4 +/- 5,9 | | 29,9 +/- 4,8 | | 0,308 | 0,204 |
| WHR | 1,14 +/- 0,7 | | 0,96 +/- 0,05 | | 1,2 +/- 0,8 | | 0,512 | 0,752 |
| IMT rechts (mm) | 0,806 +/- 0,135 | | 0,735 +/- 0,167 | | 0,708 +/- 0,081 | | 0,282 | 0,173 |
| IMT links (mm) | 0,792 +/- 0,131 | | 0,695 +/- 0,150 | | 0,786 +/- 0,135 | | 0,114 | 0,225 |
| Serum-Cholesterin (mg/dl) | 175,1 +/- 36,7 | | 204,8 +/- 43,8 | | 186,9 +/- 17,7 | | 0,052 | 0,779 |
| Serum-Triglyceride (mg/dl) | 98,8 +/- 46,5 | | 185,3 +/- 110,5 | | 127,3 +/- 59,7 | | 0,006 | 0,767 |
| LDL (mg/dl) | 108,0 +/- 33,6 | | 132,9 +/- 33,4 | | 108 +/- 33,6 | | 0,065 | 0,594 |
| HDL (mg/dl) | 51,3 +/- 17,0 | | 49,3 +/- 13,2 | | 49,7 +/- 10,8 | | 0,683 | 0,441 |
| HbA1c (%) | 5,9 +/- 1,2 | | 5,8 +/- 1,2 | | 6,2 +/- 0,8 | | 0,618 | 0,100 |

Tabelle 6: Komparative Analyse zwischen Patienten mit SCCS in der Eingangsuntersuchung mit der Kontrollgruppe (p Wert*); Longitudinale Analyse zwischen Eingangs- und Follow-Up-Untersuchung (p Wert**). Die Dauer der Follow-Up Zeit ist als Median angegeben; sämtliche andere Werte sind als Mittelwert +/- der Standardabweichung dargestellt; BMI: Body-Mass-Index; HbA1c: Nicht-enzymatisch glykyliertes Hämoglobin; HDL: High Density Lipoprotein; IMT: Intima-Media-Thickness; LDL: Low Density Lipoprotein; WHR: Waist-Hip-Ratio

5 Diskussion

5.1 Patientenkollektiv unter floridem Cushing Syndrom

Die Verteilung der einzelnen Ätiologien innerhalb der Patientengruppe entsprach weitgehend der vorhandenen Literatur (siehe Abbildung 2) [11, 12], gleichzeitig zeigte sich eine klare Geschlechtsverteilung mit einem deutlichen Mehranteil an erkrankten Frauen ($\approx 78\%$), die sich ebenfalls mit den Zahlen von epidemiologischen Arbeiten zum endogenen CS deckt. Ob es durch die möglicherweise für Frauen belastenderen oder auffälligeren Symptome wie Gewichtszunahme, Hirsutismus oder Haarausfall zu einem präklinischen Selektionsbias kommt und somit eine schnellere Vorstellung in ärztlicher Versorgung erfolgt, lässt sich bisher nicht abschließend darlegen.

5.1.1 Eingangsuntersuchung

Die an endogenem CS erkrankten Patienten zeigten prätherapeutisch ein erhöhtes biochemisches kardiovaskuläres Risikoprofil im Vergleich zu einer adipösen Kontrollgruppe. Bemerkbar war vor allem ein erhöhter HbA1c-Wert in Kombination mit einer erhöhten Einnahme von Antidiabetika. Ebenso ließ sich eine gesteigerte Prävalenz von Hypercholesterinämie in der Patientengruppe eruieren. In der klinischen Untersuchung stellten wir einen erhöhten diastolischen Blutdruck sowie WHR fest, während der mittlere BMI der Kontrollgruppe den der Patientengruppe überstieg. Diese Ergebnisse korrelieren und bestätigen die beschriebenen Pathomechanismen der Morbidität des CS. Der niedrigere BMI der Patientengruppe könnte durch die durch Hypercortisolämie verursachte Myopathie erklärt werden, während die gesteigerte WHR durch die vermehrte viszerale Adipogenese der Patienten verursacht sein könnte [30]. Anders als in bereits veröffentlichten Publikationen, zeigten sich in unserer Arbeit keine signifikanten Unterschiede in der IMT. Eine Erklärung hierfür könnte die höhere Rate an einer positiven Raucheranamnese in der Kontrollgruppe sein. Somit lässt sich festhalten, dass unsere Patienten zumindest vergleichbar hohe Werte auf dem Niveau einer stark adipösen, an einem hohen Nikotinabusus leidenden Kontrollgruppe der IMT erreichten. Allgemein bleibt anzumerken, dass *Colao et al.* [15], *Albiger et al.* [16], *Petramala et al.* [68] wie auch *Faggiano et al.* [17] deutlich höhere IMT-Parameter sowohl in den Patienten- als auch in den Kontrollgruppen publizierten. Die Gründe dieser Diskrepanz blieben uns unbekannt. Überraschenderweise fanden wir keine Korrelation zwischen der Dauer zwischen subjektivem Symptombeginn und Diagnose und den erhobenen Befunden und Parametern. Möglicherweise stellt dies eine Konsequenz aus der Schwierigkeit dar, einen exakten Symptombeginn zu definieren beziehungsweise anamnestisch zu eruieren. Zusätzlich erschwerend wirkt die interindividuelle und interätiologische Ausprägung der Hypercortisolämie, die in Tabelle 2 verdeutlicht wird.

5.1.2 Posttherapeutische Erhebungen

Die Patienten in Remission wurden erneut auf die beschriebenen Parameter getestet und statistisch longitudinal ausgewertet. Die mediane Follow-Up Zeit betrug 12 ± 8 Monate. Der systolische und diastolische Blutdruck sank wie zu erwarten deutlich, was eine reduzierte Anzahl an Einnahmen von Antihypertensiva nach sich zog. Das klinische kardiovaskuläre Risikoprofil verbesserte sich zusätzlich durch eine signifikante postinterventionelle Reduktion von BMI und WHR. Ebenso zeigte der HbA1c-Wert eine signifikante Regression im Vergleich zur prätherapeutischen Untersuchung, was auf eine positive Entwicklung des Serum-Glukose-Profiles schließen lässt. Negativ zu erwähnen ist eine signifikante Reduktion des HDL, was vermutlich im Rahmen der generellen – wenn auch nicht signifikanten - Abnahme der Serum-Lipid-Parameter zu erklären ist. Die IMT stieg beidseitig nicht signifikant an. Alle Patienten, die im Follow Up untersucht wurden, wurden zum Evaluationszeitpunkt aufgrund der postoperativen primären, sekundären oder tertiären Nebenniereninsuffizienz mit oralen Glucocortikoiden im Rahmen einer

Substitutionstherapie behandelt. Eine solche Substitutionsbehandlung wurde von *Filipsson et al.* [69] als ein Risikofaktor für eine negative Entwicklung von kardiovaskulären Risikofaktoren beschrieben. Somit ließe sich einerseits die beidseitige postoperative nicht-signifikante Vergrößerung der IMT möglicherweise erklären, andererseits ist eine weitere Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils nach Erholung der Nebennierenrindenfunktion und somit der Beendigung der Glucocortikoidsstitution zu erwarten. Um diese Annahme zu bestätigen bzw. um festzustellen, ob eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos auf das Niveau einer gesunden Kontrollgruppe möglich ist, sind deutlich längere Beobachtungszeiträume auch nach Erholung der Nebennierenfunktion nötig, als sie in der vorliegenden Arbeit gegeben sind. Gleichzeitig postulierten *Roerink et al.* [70] einen signifikanten Einfluss von Glucocortikoid-Rezeptor-Polymorphismen auf das Outcome der kardiovaskulären Risikofaktoren remittierter Patienten mit CS. Bestätigt sich dieses Resultat in größer angelegten Studien, so könnte in Zukunft eine Untersuchung auf die erwähnten Polymorphismen innerhalb postoperativer Patienten eine intensivierete Nachsorge rechtfertigen.

Postinterventionell wurde die Patientengruppe abermals mit der Kontrollgruppe verglichen. Klinisch zeigte sich der systolische Blutdruck der Patienten nun unter dem Niveau der Kontrollgruppe, während der BMI noch signifikanter unter dem Level der nicht erkrankten Personen lag. Erfreulicherweise ließ sich keine signifikant höhere Prävalenz an Hypercholesterinämie mehr feststellen. Diese Ergebnisse zeigen deutlich, dass eine erfolgreiche Beendigung des Hypercortisolismus Verbesserungen des kardiovaskulären Profils nach sich zieht. Dennoch lagen viele Parameter wie z.B. die WHR oder die Serum-Cholesterin-Spiegel der Patienten weiterhin auf demselben hohen Niveau wie die der Kontrollgruppe. Dies verdeutlicht die imperative Notwendigkeit einer sorgfältigen, vollständigen und langfristigen Nachsorge.

5.2 Ergebnisse innerhalb des subklinischen Cushing Syndroms

Die Patientengruppe der SCCS zeigten im Vergleich zu einer altersgematchten Kontrollgruppe interessanterweise signifikant niedrigere Serum-Triglycerid-Spiegel, während Serum-Cholesterin und Serum-LDL nicht signifikant erniedrigt waren. Diese Ergebnisse entsprachen nicht unseren Hypothesen, da ähnlich wie beim CS auch für das SCCS erhöhte kardiovaskuläre Risikofaktoren vorbeschrieben sind. Nachdem wir nur eine geringe Anzahl an Patienten mit SCCS in der vorliegenden Studie inkludieren konnten, kann dieses Ergebnis natürlich nicht als abschließende Konklusion bewertet werden, sondern lediglich im Kontext der schwierigen Differenzierung zwischen einem kardiovaskulär und biochemisch relevanten Hypercortisolismus und einem davon unabhängigen metabolischen Syndrom gesehen werden.

Die an SCCS erkrankten, aber nicht spezifisch für Hypercortisolismus behandelten Patienten, wurden nach 16 +/- 9 Monaten abermals untersucht, um eventuelle Verschlechterungen im kardiovaskulären Risikoprofil festzustellen. Allerdings konnte in keinem der erhobenen Bereiche eine signifikante negative Entwicklung eruiert werden. Bedenkt man die allgemeinen Risiken eines operativen Eingriffs und die Zurückhaltung der Autoren, wengleich positive Effekte auf das kardiovaskuläre Risiko in der vorhandenen Literatur beschrieben worden sind [71, 72], ist aktuell somit ein watchful-waiting in Kombination mit einer konservativen Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren bei konsequenter Nachsorge ein valides Vorgehen, das durch die Erhebungen dieser Studie bestätigt werden kann. Dennoch stellt eine operative Intervention ebenso eine therapeutische Option dar [73].

5.3 Limitationen

5.3.1 Größe des Patientenkollektivs

Das endogene CS ist eine seltene Erkrankung mit heterogener klinischer Präsentation. Aufgrund dieser Eigenschaften stellt bereits die Verdachtsstellung eine Schwierigkeit an den primär konsultierten Arzt dar. In Folge ist eine Aufstellung und Untersuchung eines umfassenden Patientenkollektivs eine Herausforderung, die von spezialisierten Ambulanzen mit langjähriger Tätigkeit und einheitlichen Untersuchungsprotokollen durchgeführt werden sollte, wie es im Falle dieser Arbeit geschehen ist. Allerdings reicht mit dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung ein 40-monatiger Tätigkeitszeitraum nicht vollständig aus, um eine große Patientengruppe zu rekrutieren.

5.3.2 Statistische Analyse

Da keine Normalverteilung in allen erhobenen Parametern erreicht wurde, wurden nicht-parametrische Testverfahren angewandt. Diese Verfahren können selten einen β -Fehler im Sinne eines fälschlichen Ablehnens der Alternativhypothese produzieren, sind allerdings bei kleineren Patientengruppen im Vorteil [74].

5.3.3 Diskussion der Kontrollgruppe

Das mittlere Alter der Kontrollgruppe lag leicht signifikant unter dem der Patienten mit CS ($p=0,011$). Da das Alter jedoch einen wesentlichen Faktor der Genese des kardiovaskulären Risikos darstellt [75], lag hier ein Schwachpunkt dieser Dissertation. Dass dennoch ein schlüssiger Vergleich des kardiovaskulären Risikos zwischen Patienten und Kontrollgruppe möglich war, basierte auf einem wesentlich gesteigertem BMI der Kontrollpatienten, der sowohl den der Patienten mit CS, als auch der Allgemeinbevölkerung überstieg [76]. Zusätzlich erschwerend auf das kardiovaskuläre Risiko der Kontrollgruppe wirkte ein starker Nikotinabusus.

5.3.4 Interindividuelle Cortisolspiegel der verschiedenen Ätiologien des Cushing Syndroms

Die Betrachtung der Laborparameter in Tabelle 2 zeigt, dass an ECS erkrankte Patienten deutliche höhere Cortisolspiegel erreichten als beispielsweise an MC erkrankten Patienten, was bereits in der Literatur vorbeschrieben ist [77]. Zwar ließen sich keine Korrelationen zwischen den diagnostischen und den kardiovaskulär relevanten Parametern nachweisen, allerdings muss davon ausgegangen werden, dass die unterschiedliche Dynamik der Hypersekretion an ACTH bzw. Cortisol in ebenso unterschiedlichem Maße das kardiovaskuläre Risiko beeinflusst. Ein statistischer Vergleich der erhobenen Parameter der einzelnen Ätiologien stellte sich auf Grund der niedrigen Patientenzahl allerdings als nicht sinnvoll dar und sollte in größeren Meta-Analysen untersucht werden.

5.3.5 Follow-Up-Dauer

Die hier durchgeführten Untersuchungen sollten regelmäßig wiederholt und longitudinal publiziert werden, sodass auch langfristige Veränderungen des kardiovaskulären Risikoprofils erfasst werden können. Somit ergibt sich auch ein Zugewinn für die auf das CS spezialisierten Ambulanzen. In solchen Einrichtungen sollte stets eine ausführliche und systematische Untersuchung erfolgen, die die vielfältigen und variablen Komorbiditäten sowie die unterschiedlichen Ätiologien berücksichtigt.

5.3.6 Limitationen der Messung der Intima-Media-Thickness der Carotiden

Während die IMT der Carotiden als etablierter Prädiktor für das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung gilt [78], gibt es methodische Einschränkungen in der Erhebung der Ergebnisse im

Allgemeinen und in der vorliegenden Arbeit. Wenngleich verschiedene Untersuchungsempfehlungen einschlägiger Fachgesellschaften vorliegen [67] [65], können die realen Untersuchungsbedingungen durch anatomische Gegebenheiten oder mangelnde Erfahrung des Untersuchers beeinträchtigt sein. In diese Dissertation fanden Untersuchungsbefunde Eingang, die von verschiedenen ÄrztInnen und DoktorantInnen erhoben wurden, die trotz eines einheitlichen Prozesses zum Erlernen der Untersuchungstechnik unterschiedliche Erfahrung im Umgang mit sonographischen Geräten besaßen. Zusätzlich kamen zwei verschiedene Ultraschallgeräte zum Einsatz. Methodisch erschwerend wirkten die beschriebenen klinischen Veränderungen der Patienten wie Stiernacken und Adipositas, die sich negativ auf die die Zugänglichkeit zum Untersuchungsgebiet auswirken können.

5.3.7 Fehlende Parameter im Patientenkollektiv

Durch verschieden Gründe wie beispielsweise Loss-to-follow-up lag für drei Patienten kein biochemisches Lipidprofil, für einen Patienten kein HbA1c und für 19 Patienten keine sonographische Untersuchung vor, woraus sich eine Diskrepanz zwischen den insgesamt eingeschlossenen Patienten und der Anzahl an statistisch eingeschlossenen Patienten in diesen Bereichen ergibt.

6 Zusammenfassung

Das endogene CS stellt eine Erkrankung dar, bei der es im Rahmen einer Überproduktion von Cortisol oder den übergeordneten regulatorischen Hormonen ACTH oder CRH zu einem typischen klinischen Phänotyp kommt. Es besteht zudem, besonders bei Krankheitspersistenz, ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. Hierbei spielen kardiovaskuläre Ereignisse eine dominante Rolle. Begünstigt wird dies durch einen Anstieg der Inzidenz der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren Hypertonie, Dyslipidämie, Hyperglykämie bzw. Diabetes mellitus Typ II und Adipositas.

In der vorliegenden Arbeit wurde das kardiovaskuläre Risikoprofil von 46 Patienten mit floridem CS in der Eingangsuntersuchung analysiert und mit einer Gruppe aus 59 Kontrollpatienten verglichen. Zudem fanden 13 Patienten mit SCCS Eingang in diese Arbeit.

Es erfolgte eine anamnestische Erhebung um unter anderem einen Symptombeginn und damit die Krankheitsdauer abzuschätzen. Anschließend führten wir eine umfangreiche körperliche Untersuchung durch. Die Labordiagnostik umfasste unter anderem biochemische Daten wie das Lipidprofil und den HbA1c Wert. Zudem führten wir eine sonographische Untersuchung der Carotiden durch, vermaßen die IMT und screeneten auf das Vorliegen von Plaques.

Im Patientenkollektiv des CS fand sich ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil aufgrund einer erhöhten Prävalenz der Hypercholesterinämie sowie gesteigerten diastolischen Blutdruckwerten, hoher HbA1c-Werte und einem vergrößertem WHR im Vergleich zur Kontrollgruppe. Postoperativ-longitudinal konnten 24 der 46 initial evaluierten Patienten mit CS untersucht werden, wobei ein klinischer und biochemischer Benefit durch signifikante Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks, BMIs, WHRs und HbA1cs nachweisbar war. Die IMT zeigte weder in der Einstelluntersuchung im Vergleich zur Kontrollgruppe noch im Follow-up signifikante Unterschiede.

Im Falle der 13 Patienten mit SCCS konnte kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko im Vergleich mit einer altersgematchten Kontrollgruppe von 16 Personen nachgewiesen werden, ebenso fanden sich keine signifikanten Veränderungen der kardiovaskulär-relevanten Parameter in der Follow-Up-Untersuchung.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit auf, dass sowohl zum Zeitpunkt der Diagnose im floriden Stadium, als auch nach Sistieren des endogenen Hypercortisolismus eine Diagnostik, Therapie und Nachsorge umfassende Betreuung mit konsequentem Monitoring des kardiovaskulären Risikoprofils und weiterer spezifischer Morbiditäten erfolgen sollte. Dass eine leitliniengerechte Beseitigung des Hypercortisolismus einen klinischen Benefit bringt, wird durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt.

Im Bezug auf das SCCS lässt sich aus den erhobenen Daten keine eindeutige Empfehlung für eine Beseitigung des Hypercortisolismus ableiten, da die Daten zwischen der Erstuntersuchung und dem Follow-up nicht signifikant differenzierten. Somit stellt eine regelmäßige klinische und biochemische Untersuchung und kontinuierliche Reevaluation ein valides Vorgehen dar.

Limitationen ergaben sich unter anderem aus der geringen Patientenzahl, der Follow-up-Dauer und der Methodik der IMT Messung.

7 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Cushing, H. and J.H. Press, *The Basophil Adenomas of the Pituitary Body and Their Clinical Manifestations (pituitary Basophilism)*. 1932: Johns Hopkins Press.
2. Speckmann, E.-J., *Physiologie mit 92 Tabellen*. 5. Aufl., [gründliche Überarb.] ed. 2008, München [u.a.]: Elsevier, Urban & Fischer. XIX, 795, 106 S.
3. Schmidt, R.F., *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie ; mit 85 Tabellen ; mit herausnehmbarem Repetitorium*. 31., überarb. und aktualisierte Aufl. ed. 2010, Heidelberg: Springer. XXI, 979 S.
4. Pape, H.-C., *Physiologie*. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl. ed. 2014, Stuttgart [u.a.]: Thieme. 1024 S.
5. Foley, P. and C. Kirschbaum, *Human hypothalamus-pituitary-adrenal axis responses to acute psychosocial stress in laboratory settings*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2010. **35**(1): p. 91-6.
6. Vinther, F., M. Andersen, and J.T. Ottesen, *The minimal model of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis*. *J Math Biol*, 2011. **63**(4): p. 663-90.
7. Barnes, P.J., *Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms*. *Clin Sci (Lond)*, 1998. **94**(6): p. 557-72.
8. Barnes, P.J., *Anti-inflammatory mechanisms of glucocorticoids*. *Biochem Soc Trans*, 1995. **23**(4): p. 940-5.
9. Barnes, P.J., *Inhaled glucocorticoids for asthma*. *N Engl J Med*, 1995. **332**(13): p. 868-75.
10. Ferrau, F. and M. Korbonits, *Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome*. *Eur J Endocrinol*, 2015. **173**(4): p. M133-57.
11. Etxabe, J. and J.A. Vazquez, *Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1994. **40**(4): p. 479-84.
12. Valassi, E., et al., *The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics*. *Eur J Endocrinol*, 2011. **165**(3): p. 383-92.
13. Nieman, L.K., *Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening*. *Eur J Endocrinol*, 2015. **173**(4): p. M33-8.
14. Aron, D.C., J.W. Findling, and J.B. Tyrrell, *Cushing's disease*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1987. **16**(3): p. 705-30.
15. Colao, A., et al., *Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. **84**(8): p. 2664-72.
16. Albiger, N., et al., *Patients with Cushing's syndrome have increased intimal media thickness at different vascular levels: comparison with a population matched for similar cardiovascular risk factors*. *Horm Metab Res*, 2006. **38**(6): p. 405-10.
17. Faggiano, A., et al., *Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. **88**(6): p. 2527-33.
18. Lindholm, J., et al., *Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. **86**(1): p. 117-23.

19. Steffensen, C., et al., *Epidemiology of Cushing's syndrome*. *Neuroendocrinology*, 2010. **92 Suppl 1**: p. 1-5.
20. Newell-Price, J., et al., *Cushing's syndrome*. *Lancet*, 2006. **367**(9522): p. 1605-17.
21. Saeger, W., et al., [*Ectopic ACTH- or CRH-secreting tumors in Cushing's syndrome*]. *Zentralbl Pathol*, 1993. **139**(2): p. 157-63.
22. Aniszewski, J.P., et al., *Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion*. *World J Surg*, 2001. **25**(7): p. 934-40.
23. Chiodini, I., *Clinical review: Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. **96**(5): p. 1223-36.
24. Nieman, L.K., *Update on subclinical Cushing's syndrome*. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2015. **22**(3): p. 180-4.
25. Libuse Tauchmanová, R.R., Bernadette Biondi, Melania Pulcrano, Vincenzo Nuzzo, Emiliano-Antonio Palmieri, Serafino Fazio, Geatano Lombardi, *Patients with Subclinical Cushing's Syndrome due tue Adrenal Adenoma Have Increased Cardiovascular Risk*, in *Departements of Molecular and Clinical Endocrinology and Oncology*. 2002, University Federico II, Naples, Italy: The Journal.
26. Arnaldi, G., et al., *Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing's syndrome*. *Neuroendocrinology*, 2010. **92 Suppl 1**: p. 86-90.
27. Isidori, A.M., et al., *The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications*. *J Hypertens*, 2015. **33**(1): p. 44-60.
28. Pivonello, R., et al., *Complications of Cushing's syndrome: state of the art*. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016. **4**(7): p. 611-29.
29. Tóth, M. and A. Grossman, *Glucocorticoid-induced osteoporosis: lessons from Cushing's syndrome*. *Clinical Endocrinology*, 2013. **79**(1): p. 1-11.
30. Wajchenberg, B.L., et al., *Estimation of body fat and lean tissue distribution by dual energy X-ray absorptiometry and abdominal body fat evaluation by computed tomography in Cushing's disease*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995. **80**(9): p. 2791-4.
31. Gupta, A. and Y. Gupta, *Glucocorticoid-induced myopathy: Pathophysiology, diagnosis, and treatment*. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2013. **17**(5): p. 913-916.
32. Lüscher, A.J., *Atherosclerosis*. *Nature*, 2000. **407**(6801): p. 233-41.
33. Stokes, J., 3rd, et al., *Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study--30 years of follow-up*. *Hypertension*, 1989. **13**(5 Suppl): p. 113-8.
34. Kannel, W.B., et al., *Serum Cholesterol, Lipoproteins, and the Risk of Coronary Heart DiseaseThe Framingham Study*. *Annals of Internal Medicine*, 1971. **74**(1): p. 1-12.
35. Kannel, W.B. and D.L. McGee, *Diabetes and cardiovascular disease: The framingham study*. *JAMA*, 1979. **241**(19): p. 2035-2038.
36. Dalton, M., et al., *Waist circumference, waist-hip ratio and body mass index and their correlation with cardiovascular disease risk factors in Australian adults*. *J Intern Med*, 2003. **254**(6): p. 555-63.

37. Beuschlein, F., et al., *Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's syndrome*. N Engl J Med, 2014. **370**(11): p. 1019-28.
38. Nieman, L.K., et al., *The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(5): p. 1526-40.
39. Newell-Price, J., et al., *The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states*. Endocr Rev, 1998. **19**(5): p. 647-72.
40. Reimondo, G., et al., *The corticotrophin-releasing hormone test is the most reliable noninvasive method to differentiate pituitary from ectopic ACTH secretion in Cushing's syndrome*. Clin Endocrinol (Oxf), 2003. **58**(6): p. 718-24.
41. al-Saadi, N., S. Diederich, and W. Oelkers, *A very high dose dexamethasone suppression test for differential diagnosis of Cushing's syndrome*. Clin Endocrinol (Oxf), 1998. **48**(1): p. 45-51.
42. Ritzel, K., et al., *ACTH after 15 min distinguishes between Cushing's disease and ectopic Cushing's syndrome: a proposal for a short and simple CRH test*. Eur J Endocrinol, 2015. **173**(2): p. 197-204.
43. Sahdev, A., et al., *Imaging in Cushing's syndrome*. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2007. **51**(8): p. 1319-28.
44. Wiggam, M.I., et al., *Bilateral inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a comparison with other diagnostic tests*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(4): p. 1525-32.
45. Kakade, H.R., et al., *Ectopic ACTH-secreting syndrome: a single-center experience*. Endocr Pract, 2013. **19**(6): p. 1007-14.
46. Kumar, J., et al., *¹⁸Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the localization of ectopic ACTH-secreting neuroendocrine tumours*. Clin Endocrinol (Oxf), 2006. **64**(4): p. 371-4.
47. Xu, H., et al., *The role of integrated (18)F-FDG PET/CT in identification of ectopic ACTH secretion tumors*. Endocrine, 2009. **36**(3): p. 385-91.
48. Gilardi, L., et al., *(68) Ga- DOTA(0) -Tyr(3) octreotide (DOTATOC) positron emission tomography (PET)/CT in five cases of ectopic adrenocorticotropin-secreting tumours*. Clin Endocrinol (Oxf), 2014. **81**(1): p. 152-3.
49. Dubois, S., et al., *A Pulmonary adrenocorticotropin-secreting carcinoid tumor localized by 6-Fluoro-[¹⁸F]L-dihydroxyphenylalanine positron emission/computed tomography imaging in a patient with Cushing's syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(12): p. 4512-3.
50. Nieman, L.K., et al., *Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(8): p. 2807-31.
51. Pivonello, R., et al., *The Treatment of Cushing's Disease*. Endocr Rev, 2015. **36**(4): p. 385-486.
52. Reincke, M., et al., *A critical reappraisal of bilateral adrenalectomy for ACTH-dependent Cushing's syndrome*. Eur J Endocrinol, 2015. **173**(4): p. M23-32.
53. Arnaldi, G., et al., *Cardiovascular risk in Cushing's syndrome*. Pituitary, 2004. **7**(4): p. 253-6.
54. Debillon, E., et al., *Unilateral Adrenalectomy as a First-Line Treatment of Cushing's Syndrome in Patients With Primary Bilateral Macronodular Adrenal*

- Hyperplasia*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015. **100**(12): p. 4417-4424.
55. Toniato, A., et al., *Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study*. Ann Surg, 2009. **249**(3): p. 388-91.
 56. Iacobone, M., et al., *Adrenalectomy may improve cardiovascular and metabolic impairment and ameliorate quality of life in patients with adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome*. Surgery, 2012. **152**(6): p. 991-7.
 57. Iacobone, M., et al., *Systematic review of surgical treatment of subclinical Cushing's syndrome*. Br J Surg, 2015. **102**(4): p. 318-30.
 58. Fitzgerald, P.A., et al., *Cushing's disease: transient secondary adrenal insufficiency after selective removal of pituitary microadenomas; evidence for a pituitary origin*. J Clin Endocrinol Metab, 1982. **54**(2): p. 413-22.
 59. Berr, C.M., et al., *Time to recovery of adrenal function after curative surgery for Cushing's syndrome depends on etiology*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(4): p. 1300-8.
 60. Ospina, N.S., et al., *ACTH Stimulation Tests for the Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Systematic Review and Meta-Analysis*. J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(2): p. 427-34.
 61. Mancini, T., et al., *High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines*. Clinical Endocrinology, 2004. **61**(6): p. 768-777.
 62. Baldassarre, D., et al., *Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors*. Stroke, 2000. **31**(10): p. 2426-30.
 63. Palatini, P. and S. Julius, *Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease*. Clin Exp Hypertens, 2004. **26**(7-8): p. 637-44.
 64. Bundesärztekammer (BÄK), K.B.K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes–Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. Available from: www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de; [cited:30.10.2015]; DOI:10.6101/AZQ/000213.
 65. Stein, J.H., et al., *Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine*. J Am Soc Echocardiogr, 2008. **21**(2): p. 93-111; quiz 189-90.
 66. Berglund, G.L., et al., *Quality control in ultrasound studies on atherosclerosis*. J Intern Med, 1994. **236**(5): p. 581-6.
 67. Touboul, P.J., et al., *Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004–2006–2011)*. Cerebrovascular Diseases, 2012. **34**(4): p. 290-296.
 68. Petramala, L., et al., *Subclinical Atherosclerosis in Patients with Cushing Syndrome: Evaluation with Carotid Intima-Media Thickness and Ankle-Brachial Index*. Endocrinology and Metabolism, 2015. **30**(4): p. 488-493.

-
69. Filipsson, H., et al., *The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(10): p. 3954-61.
 70. Roerink, S.H.P.P., et al., *Glucocorticoid receptor polymorphisms modulate cardiometabolic risk factors in patients in long-term remission of Cushing's syndrome*. Endocrine, 2016. **53**: p. 63-70.
 71. Akaza, I., et al., *Clinical outcome of subclinical Cushing's syndrome after surgical and conservative treatment*. Hypertens Res, 2011. **34**(10): p. 1111-5.
 72. Tsuiki, M., et al., *Cardiovascular Risks and Their Long-Term Clinical Outcome in Patients with Subclinical Cushing's Syndrome*. Endocrine Journal, 2008. **55**(4): p. 737-745.
 73. Chiodini, I., et al., *Six controversial issues on subclinical Cushing's syndrome*. Endocrine, 2017. **56**(2): p. 262-266.
 74. Kitchen, C.M., *Nonparametric vs parametric tests of location in biomedical research*. Am J Ophthalmol, 2009. **147**(4): p. 571-2.
 75. Moebus, S., et al., *Age- and sex-specific prevalence and ten-year risk for cardiovascular disease of all 16 risk factor combinations of the metabolic syndrome - A cross-sectional study*. Cardiovasc Diabetol, 2010. **9**: p. 34.
 76. Mensink, G.B.M., et al., *Overweight and obesity in Germany*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2013. **56**(5): p. 786-794.
 77. Sathyakumar, S., et al., *ECTOPIC CUSHING SYNDROME: A 10-YEAR EXPERIENCE FROM A TERTIARY CARE CENTER IN SOUTHERN INDIA*. Endocrine Practice, 2017. **23**(8): p. 907-914.
 78. Lorenz, M.W., et al., *Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis*. Circulation, 2007. **115**(4): p. 459-67.

8 Eidesstattliche Erklärung

Krammer, Clemens Otto Wolfgang

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Kardiovaskuläres Risiko bei Cushing Syndrom und subklinischem Cushing Syndrom
Eine klinisch-prospektive Arbeit

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 einzeln nachgewiesen habe.

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

München, 26.02.2021

Clemens Krammer

9 Danksagung

Herzlichen Dank an Herrn Professor Martin Reincke, der mir das Thema überlassen, den fachlichen Einstieg erleichtert hat und stets hilfreichen Input für das Gelingen der Arbeit gab.

Frau Dr. Julia Fazel-Madjlessi danke ich für die exzellente Betreuung und die konstruktiven Kritiken, nicht nur im Rahmen meiner Dissertation, sondern auch beim Schreiben eines Abstracts und dem Vorbereiten einer Posterpräsentation.

Besonderer Dank gilt Frau Stephanie Zopp, die das Cushing Register des Klinikums der Universität München mit höchster Professionalität betreut.

Ebenso sei allen Ärztinnen, Ärzten, StudienbetreuerInnen und DoktorandInnen gedankt, die ihre Arbeit im Cushing Register verrichtet und somit den Grundstein für diese Arbeit gelegt haben.

Allen Patientinnen und Patienten möchte ich für das Vertrauen danken, dass sie uns mit der Einwilligung zur Studienteilnahme entgegengebracht haben.

Meiner Familie, meiner Partnerin, meinen Freunden und KommilitonInnen gilt herzlicher Dank für die Unterstützung über die vergangenen Jahre.

