

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

Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit Cushing-Syndrom

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

vorgelegt von
Kathleen Neumeyr

aus
Gräfelfing

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Martin Reincke
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Stefan Bornstein
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	Dr. med. Julia Fazel-Rix
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	13.10.2022

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	XII
Abkürzungsverzeichnis	XV
1 Einleitung	1
1.1 Cushing-Syndrom	1
1.1.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie	1
1.1.2 Pathophysiologie	2
1.1.3 Wirkung von Cortisol und klinische Manifestationen	2
1.1.4 Diagnostik und Therapie	4
1.1.5 Morbidität und Mortalität	7
1.2 Autoimmunerkrankungen.....	8
1.2.1 Definition und Klassifizierung	8
1.2.2 Physiologische Mechanismen zur Verhinderung der Entstehung	8
1.2.3 Ursachen und Therapie	9
1.2.4 Ausgewählte Autoimmunerkrankungen und pollenbedingte allergische Rhinitis.....	10
1.2.4.1 Autoimmunthyreoiditis, Hashimoto-Thyreoiditis und Morbus Basedow	10
1.2.4.2 Systemischer Lupus erythematodes	11
1.2.4.3 Pemphigus vulgaris	11
1.2.4.4 Rheumatoide Arthritis.....	12
1.2.4.5 Atopische Dermatitis	13
1.2.4.6 Vitiligo.....	13
1.2.4.7 Asthma bronchiale	14
1.2.4.8 Zöliakie.....	14
1.2.4.9 Psoriasis vulgaris	15
1.2.4.10 Sarkoidose	16
1.2.4.11 Diabetes mellitus Typ I.....	17
1.2.4.12 Multiple Sklerose	17
1.2.4.13 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	18
1.2.4.14 Autoimmunhepatitis.....	19
1.2.4.15 Spondylitis ankylosans.....	20
1.2.4.16 Lichen ruber	20
1.2.4.17 Pollenbedingte allergische Rhinitis	21
1.2.5 Epidemiologie.....	21

1.3	Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit Cushing-Syndrom	23
2	Fragestellung und Zielsetzung	24
3	Materialien, Methoden und Patientenkollektiv	25
3.1	Materialien	25
3.1.1	Studiendesign.....	25
3.1.2	Deutsches Cushing-Register und Ethikvotum.....	25
3.2	Methoden.....	25
3.2.1	Durchführung der Datenerhebung und statistische Methoden.....	25
3.2.2	Aufbau und Inhalt des Fragebogens	26
3.3	Patientenkollektiv.....	27
3.3.1	Definition der Fallgruppe	27
3.3.2	Definition der Vergleichsgruppe	28
4	Ergebnisse.....	30
4.1	Ätiologie und Klinik des Cushing-Syndroms der Fallgruppe.....	30
4.2	Autoimmunerkrankungen in der Fallgruppe.....	33
4.2.1	Inzidenzen und Prävalenzen von Autoimmunerkrankungen in der Fallgruppe verglichen mit denen der Allgemeinbevölkerung.....	33
4.2.2	Patienten mit mehr als einer Autoimmunerkrankung	34
4.2.3	Ätiologie des Cushing-Syndroms bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen	35
4.2.4	Klinischer Schweregrad des Cushing-Syndroms bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen	36
4.2.5	Zeitpunkt der Erstdiagnose der einzelnen Autoimmunerkrankungen....	37
4.2.5.1	Patienten mit Erstdiagnose einer Autoimmunerkrankung vor dem Cushing-Syndrom	38
4.2.5.2	Patienten mit Erstdiagnose einer Autoimmunerkrankung während des Cushing-Syndroms.....	41
4.2.5.3	Patienten mit Erstdiagnose einer Autoimmunerkrankung nach dem Cushing-Syndrom	42
4.3	Leitsymptome bestimmter Autoimmunerkrankungen	47
4.3.1	Leitsymptome und deren Bezug zu Autoimmunerkrankungen.....	47
4.3.2	Autoimmunassoziierte Symptomatik in der Fallgruppe und deren Korrelation zum Cushing-Syndrom	48
4.4	Pollenbedingte allergische Rhinitis innerhalb der Fallgruppe	50
5	Diskussion	54
5.1	Statistische Repräsentativität der vorliegenden Studie	54
5.2	Vergleich des getesteten Patientenkollektivs mit der Allgemeinbevölkerung .	55

5.3	Vergleich der Ergebnisse von Patienten mit klinisch ausgeprägtem Cushing-Syndrom mit Patienten mit mildem Cushing-Syndrom oder MACS.....	56
5.4	Dauer des Hypercortisolismus als prädisponierender Faktor für die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen.....	58
5.5	Endogener Hypercortisolismus als Therapie von Autoimmunerkrankungen..	59
5.6	Screening von Autoimmunerkrankungen als Standarduntersuchung bei Patienten mit Cushing-Syndrom	60
5.7	Kardinalsymptome von Autoimmunerkrankung als frühzeitiger Marker zur Diagnostik	61
5.8	Pollenallergie bei Patienten mit Cushing-Syndrom.....	63
5.9	Limitationen der Arbeit.....	64
6	Zusammenfassung	66
	Literaturverzeichnis	68
	Anhang A.....	78
	Anhang B.....	87
	Anhang C.....	90
	Danksagung	101
	Affidavit	102
	Lebenslauf.....	103

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Häufigkeiten der einzelnen Ätiologien des Cushing-Syndroms in der Fallgruppe.....	31
Abb. 2: Aufteilung der Patienten hinsichtlich des Schweregrads der klinischen Symptomatik des Cushing-Syndroms.....	32
Abb. 3: Aufteilung der Patienten mit mindestens einer Autoimmunerkrankung hinsichtlich der Ätiologie ihres Cushing-Syndroms.....	35
Abb. 4: Die Ätiologie des Cushing-Syndroms im Vergleich bei Patienten mit mindestens einer Autoimmunerkrankung, Patienten ohne Autoimmunerkrankung sowie der gesamten Fallgruppe.....	36
Abb. 5: Klinische Verläufe des Cushing-Syndroms der Patienten mit mindestens einer sowie ohne Autoimmunerkrankung und des Gesamtkollektivs.	37
Abb. 6: Symptomstärken der Autoimmunerkrankungen bei Patienten, die deren Erstdiagnose noch vor dem Cushing-Syndrom erhielten, zu den Zeitpunkten vor, während und nach dem Cushing-Syndrom. Geschlechter im Vergleich. Skalenwerte: 1 = asymptotisch, 10 = unerträglich.....	39
Abb. 7: Symptomstärken der Autoimmunerkrankungen bei Patienten, die deren Erstdiagnose noch vor dem Cushing-Syndrom erhielten, zu den Zeitpunkten vor, während und nach dem Cushing-Syndrom. Verglichen wurden Patienten mit unterschiedlich starker Ausprägung der klinischen Symptomatik des Cushing-Syndroms. Skalenwerte: 1 = asymptotisch, 10 = unerträglich.....	39
Abb. 8: Grafische Darstellung des Symptomverlaufs der einzelnen Autoimmunerkrankungen, die bereits vor dem Cushing-Syndrom diagnostiziert wurden, in zeitlicher Korrelation zum Verlauf des Cushing-Syndroms. Skalenwerte: 1 = asymptotisch, 10 = unerträglich.....	40
Abb. 9: Grafische Darstellung des Symptomverlaufs der einzelnen Autoimmunerkrankungen, die während des Cushing-Syndroms diagnostiziert worden sind, in zeitlicher Korrelation zum Verlauf des Cushing-Syndroms. Skalenwerte: 1 = asymptotisch, 10 = unerträglich.....	42
Abb. 10: Dauer des Cushing-Syndroms der Patienten in Monaten. Verglichen wurden die Daten der gesamten Fallgruppe mit Patienten mit neu entwickelter Autoimmunerkrankung nach finaler Therapie des Cushing-Syndroms sowie ohne - aufgeteilt nach Geschlecht.	44
Abb. 11: Grafische Darstellung der Symptomverläufe der einzelnen Autoimmunerkrankungen, die nach dem Cushing-Syndrom diagnostiziert worden sind, in zeitlicher Korrelation zum Verlauf des Cushing-Syndroms. Skalenwerte: 1 = asymptotisch, 10 = unerträglich.....	45

Abb. 12: Übersicht über die initialen Symptomstärken von Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit Erstdiagnose derer vor dem Cushing-Syndrom, verglichen mit Patienten, deren Erstdiagnose der Autoimmunerkrankung erst nach dem Cushing-Syndrom erfolgte. Skalenwerte: 1 = asymptomatisch, 10 = unerträglich.....	46
Abb. 13: Grafische Darstellung des Anteils der Pollenallergiker am Gesamtkollektiv sowie aufgeteilt nach Geschlecht.	50
Abb. 14: Vergleich der unterschiedlichen Ätiologien des Cushing-Syndroms bei Patienten mit und ohne Pollenallergie sowie im Gesamtkollektiv.....	51
Abb. 15: Klinik des Cushing-Syndroms im Vergleich bei Patienten mit und ohne Pollenallergie sowie des gesamten Patientenkollektivs.....	51
Abb. 16: Die durchschnittlichen Symptomstärken der Pollenallergie in Korrelation zum zeitlichen Verlauf des Cushing-Syndroms im Geschlechtervergleich. Skalenwerte: 1 = asymptomatisch, 10 = unerträglich.....	53
Abb. 17: Symptomverläufe aller Patienten mit Pollenallergie sowie folgender Subgruppen: weibliche Pollenallergiker, männliche Pollenallergiker, Pollenallergiker mit klinisch ausgeprägtem Cushing-Syndrom, Pollenallergiker mit klinisch mildem Cushing-Syndrom bzw. MACS.....	53
Abb. 18: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an Obstipation leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.	90
Abb. 19: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an Appetitlosigkeit leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.	90
Abb. 20: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an verstärkter Kälteempfindlichkeit leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.	90
Abb. 21: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom brüchiges Haar beklagen/beklagten. n = niemals, s = selten, h = häufig.....	91
Abb. 22: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an Diarrhoe leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig. .	91
Abb. 23: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an verstärktem Appetit leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.....	91
Abb. 24: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom eine Wärmeintoleranz beklagen/beklagten. n = niemals, s = selten, h = häufig.	92

Abb. 25: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an Haarausfall leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.	92
Abb. 26: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom Blut/Schleim im Stuhl beklagen/beklagten. n = niemals, s = selten, h = häufig.	92
Abb. 27: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom unter Abdominalschmerzen leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.	93
Abb. 28: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom eine Polydipsie beklagen/beklagten. n = niemals, s = selten, h = häufig.	93
Abb. 29: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom eine Polyurie beklagen/beklagten. n = niemals, s = selten, h = häufig.	93
Abb. 30: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom eine Verminderung der Sehkraft beklagen/beklagten. n = niemals, s = selten, h = häufig.	94
Abb. 31: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an einer Vaskulitis leiden/litten. n = niemals, s = einmalig, h = mehr als einmal.	94
Abb. 32: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an einer Gelenksentzündung leiden/litten. n = niemals, s = einmalig, h = mehr als einmal.	94
Abb. 33: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom eine verstärkte Gesichtsröte beklagen/beklagten. n = niemals, s = selten, h = häufig.	95
Abb. 34: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom unter Nachtschweiß leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.	95
Abb. 35: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom unter Schmerzen in den kleinen Gelenken leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.	95
Abb. 36: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom unter Schmerzen in den großen Gelenken leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.	96

Abb. 37: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an Gelenksteifigkeit leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.....	96
Abb. 38: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an Gelenkschwellungen leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.....	96
Abb. 39: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom unter einer Morgensteifigkeit der Gelenke leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.....	97
Abb. 40: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an einer Druckschmerzhaftigkeit der Gelenke leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.....	97
Abb. 41: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an Kraftlosigkeit in den Gelenken leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.....	97
Abb. 42: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an Bewegungseinschränkungen der Gelenke leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.....	98
Abb. 43: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an Deformitäten der Gelenke leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.....	98
Abb. 44: Häufigkeit des Auftretens von Bursitiden bei den befragten Patienten zu den Zeitpunkten vor, während und nach dem Cushing-Syndrom. n = niemals, s = einmalig, h = mehr als einmal.....	98
Abb. 45: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an Juckreiz leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig...	99
Abb. 46: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an Ekzemen leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.	99
Abb. 47: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an trockener Haut leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.....	99
Abb. 48: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an lederartigen Hautveränderungen leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.....	100

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Übersicht über die epidemiologischen Daten der einzelnen Autoimmunerkrankungen in der Bevölkerung Deutschlands (sofern nicht anders angegeben).....	22
Tab. 2: Übersicht über das Gesamtkollektiv. aHT = arterielle Hypertonie. DM = Diabetes mellitus. Ä = Ätiologie. K = Klinik. +/- = ja/nein. CoSub = Cortison-Substitution/Nebennierenrindeninsuffizienz zum Zeitpunkt der Befragung. MC = Morbus Cushing. adr = adrenales Cushing-Syndrom. ekt = ektopes Cushing-Syndrom. unkl = Ätiologie unklar. kl = klinisch ausgeprägt. mi = milde Klinik. ADx = unilaterale Adrenalektomie. BADx = bilaterale Adrenalektomie. TSS = Transssphenoidale OP. LKRes = Resektion eines Lungenkarzinoids. ThRes = Resektion eines Thymus-Tumors. n = nach erfolgreicher Therapie des Cushing-Syndroms. c = während des Cushing-Syndroms.	30
Tab. 3: Dauer der Zeitspanne zwischen erstmaligem Auftreten von Symptomen des Cushing-Syndroms bis zur Erstdiagnose dessen in Monaten. Verglichen werden das Gesamtkollektiv mit den einzelnen Subgruppen. Patienten mit MACS werden nicht berücksichtigt.	32
Tab. 4: Dauer der Zeitspanne zwischen erstmaligem Auftreten von Symptomen des Cushing-Syndroms bis zur finalen Therapie dessen in Monaten. Verglichen werden das Gesamtkollektiv mit den einzelnen Subgruppen. Patienten mit MACS sowie Patienten, welche sich zum Befragungszeitpunkt nicht in Remission befanden, wurden nicht berücksichtigt.	33
Tab. 5: Prävalenzen sowie Geschlechterverteilung der einzelnen Autoimmunerkrankungen in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands, verglichen mit denen der Fallgruppe.....	34
Tab. 6: Kombinationen der Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit mehr als einer Autoimmunerkrankung.....	35
Tab. 7: Die Ätiologie des Cushing-Syndroms im Vergleich bei Patienten mit mindestens einer Autoimmunerkrankung, Patienten ohne Autoimmunerkrankung sowie der gesamten Fallgruppe.	36
Tab. 8: Klinische Ausprägung des Cushing-Syndroms der gesamten Fallgruppe (n=158) verglichen mit den Patienten mit mindestens einer Autoimmunerkrankung (n=46) sowie ohne (n=112).....	37
Tab. 9: Gesamtzahl der einzelnen Autoimmunerkrankungen sowie Zeitpunkt der Erstmanifestation derer in zeitlicher Korrelation zum Cushing-Syndrom.....	38
Tab. 10: Übersicht über die durchschnittlichen Symptomstärken der Autoimmunerkrankungen, welche bereits vor dem Cushing-Syndrom	

	diagnostiziert wurden, in zeitlicher Korrelation zum Cushing-Syndrom. Verglichen wurden die Symptomstärken aller betroffenen Patienten sowie im Geschlechtervergleich und bei unterschiedlicher klinischer Ausprägung des Cushing-Syndroms. Skalenwerte: 1 = asymptomatisch, 10 = unerträglich.	38
Tab. 11:	Übersicht über die durchschnittlichen Symptomstärken der einzelnen Autoimmunerkrankungen, die bereits vor dem Cushing-Syndrom diagnostiziert worden sind, in zeitlicher Korrelation zum Cushing-Syndrom. Skalenwerte: 1 = asymptomatisch, 10 = unerträglich.	40
Tab. 12:	Dauer der Zeitspanne zwischen operativer Therapie des Cushing-Syndroms bis zur Erstdiagnose der Autoimmunerkrankung in Jahren. Verglichen werden die Geschlechter sowie Patienten mit unterschiedlicher klinischer Ausprägung des Cushing-Syndroms.	42
Tab. 13:	Anzahl der Patienten, bei denen die Erstdiagnose der Autoimmunopathie im Zeitraum nach behandeltem Cushing-Syndrom gestellt wurde, sowie die dazugehörige durchschnittliche Zeitspanne (in Jahren) zwischen finaler Therapie des Cushing-Syndroms und Erstdiagnose der Autoimmunerkrankung.	43
Tab. 14:	Dauer der Zeitspanne zwischen erstmaligem Auftreten von Symptomen des Cushing-Syndroms bis zur Erstdiagnose dessen in Monaten. Verglichen werden das Gesamtkollektiv mit den einzelnen Subgruppen sowie mit den Patienten, die nach Therapie des Cushing-Syndroms die Erstdiagnose einer Autoimmunerkrankung erhalten haben. Patienten mit MACS werden nicht berücksichtigt.	43
Tab. 15:	Übersicht über die durchschnittlichen Symptomstärken der Autoimmunerkrankungen, welche nach dem Cushing-Syndrom diagnostiziert wurden. Verglichen wurden die Symptomstärken aller betroffenen Patienten sowie im Geschlechtervergleich und bei unterschiedlicher klinischer Ausprägung des Cushing-Syndroms. Skalenwerte: 1 = asymptomatisch, 10 = unerträglich.	44
Tab. 16:	Übersicht über die Symptomstärken der einzelnen Autoimmunerkrankungen, die erstmals nach dem Cushing-Syndrom diagnostiziert wurden, in zeitlicher Korrelation zum Verlauf des Cushing-Syndroms. Skalenwerte: 1 = asymptomatisch, 10 = unerträglich.	45
Tab. 17:	Übersicht über die durchschnittlichen Symptomstärken der Autoimmunerkrankungen bei deren Erstdiagnose. Verglichen wurden Patienten, deren Erstdiagnose vor dem Cushing-Syndrom erfolgte, mit Patienten, die die Erstdiagnose nach dem Cushing-Syndrom erhielten. Skalenwerte: 1 = asymptomatisch, 10 = unerträglich.	46
Tab. 18:	Vergleich der durchschnittlichen Symptomstärken der Autoimmunerkrankungen nach dem Cushing-Syndrom von Patienten mit	

unterschiedlichem Zeitpunkt der Erstdiagnose derer. Skalenwerte: 1 = asymptomatisch, 10 = unerträglich.....	47
Tab. 19: Übersicht über die mittels Fragebogen abgefragten Symptome und deren Zuordnung zu den jeweiligen Autoimmunerkrankungen.....	48
Tab. 20: Übersicht über die wichtigsten, auffälligen Verläufe der Symptomstärken der autoimmunbedingten Symptomatik in Korrelation zum zeitlichen Verlauf des Cushing-Syndroms. n = niemals, s = selten, h = häufig.	49
Tab. 21: Vergleich der unterschiedlichen Ätiologien des Cushing-Syndroms bei Patienten mit und ohne Pollenallergie sowie im Gesamtkollektiv.....	50
Tab. 22: Klinische Ausprägung des Cushing-Syndroms der gesamten Fallgruppe, verglichen mit den Patienten mit Pollenallergie sowie ohne.....	51
Tab. 23: Übersicht über die durchschnittliche Symptomstärke der Pollenallergie zu den Zeitpunkten vor, während und nach dem Cushing-Syndrom im Geschlechtervergleich sowie bei Patienten mit unterschiedlicher klinischer Ausprägung des Cushing-Syndroms. Skalenwerte: 1 = asymptomatisch, 10 = unerträglich.	52
Tab. 24: Patientenkollektiv. Angaben von Alter in Jahren, Größe in cm und Gewicht in kg. w/m = weiblich/männlich. aHT = arterielle Hypertonie. DM = Diabetes mellitus. Ä = Ätiologie. K = Klinik. +/- = ja/nein. CoSub = Cortison- Substitution/Nebennierenrindeninsuffizienz zum Zeitpunkt der Befragung. MC = Morbus Cushing. adr = adrenales Cushing-Syndrom. ekt = ektopes Cushing- Syndrom. unkl = Ätiologie unklar. kl = klinisch ausgeprägt. mi = milde Klinik. ADx = unilaterale Adrenalektomie. BADx = bilaterale Adrenalektomie. TSS = Transssphenoidale OP. LKRes = Resektion eines Lungenkarzinoids. ThRes = Resektion eines Thymus-Tumors. n = nach erfolgreicher Therapie des Cushing- Syndroms. c = während des Cushing-Syndroms. Die Zahlen 1-3 in der Spalte AID stehen für die Anzahl der Autoimmunerkrankungen, welche bei den Patienten bis zum Befragungszeitpunkt diagnostiziert wurden.	89

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
ACTH	adrenocorticotropes Hormon = Adrenocorticotropin
AID	autoimmune disease, Autoimmunerkrankung
ANA	antinukleäre Antikörper
Anti-LKM	Antikörper gegen Leber- und Nieren-Mikrosomen
APS	autoimmunes polyglanduläres Syndrom
ASCA	Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper
BMAH	bilaterale makronoduläre Hyperplasie
CD	cluster of differentiation
CED	chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
CRH	Corticotropin-releasing Hormon = Corticoliberin
CS	Cushing-Syndrom
CT	Computertomographie
CU	Colitis ulcerosa
CUSTODES	Cushing-Syndrom Register: Therapie und Outcome in Deutschland
DMARD	Disease-modifying anti-rheumatic drug
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EULAR	European League Against Rheumatism
FDG	Fluordesoxyglucose
ft3	freies Trijodthyronin
ft4	freies Thyroxin
GADA	Glutamatdecarboxylase-Antikörper
GR	Glucocorticoidrezeptor
HLA	human leukocyte antigens
HNO	Hals-Nasen-Ohren
IA ₂	Antikörper gegen Tyrosinphosphatase 2
IAA	Insulin-Autoantikörper
ICA	Inselzell-Antikörper
Ig	Immunglobulin
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
KV	Krankenversicherung
LADA	late onset autoimmune diabetes in adults

L-Thyroxin.....	Levothyroxin
m.....	Mann, männlich
MACS	Milde autonome Cortisol-Sekretion
MET	(11C-methyl)-L-Methionin
MHC	major histocompatibility complex
MS	Multiple Sklerose
n.....	Gesamtzahl
NSAR.....	nichtsteroidale Antirheumatika
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
OP	Operation
pANCA.....	perinukleäre anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper
PET.....	Positronen-Emissions-Tomographie
POMC.....	Proopiomelanocortin
PPNAD	primär pigmentierte noduläre adrenocorticale Dysplasie
PUVA.....	Psoralen plus UV-A = Photochemotherapie
SLA.....	Antikörper gegen soluble liver antigen
SLE.....	Systemischer Lupus erythematoses
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SMA.....	anti-smooth-muscle-Antikörper
Tg	Thyreoglobulin
TPO	Thyreoperoxidase
TRAK	TSH-Rezeptor-Antikörper
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon, Thyreotropin
TSS.....	transsphenoidale Tumorsektion
UFC	urinary free cortisol
UV.....	ultraviolett
w.....	Frau, weiblich

1 Einleitung

1.1 Cushing-Syndrom

1.1.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie

Als Cushing-Syndrom wird das Auftreten mehrerer typischer Symptome infolge eines über einen längeren Zeitraum hinweg bestehenden Glucocorticoidexzesses, vor allem des Cortisols, definiert. Ursächlich hierfür ist entweder die endogene Überproduktion oder eine übermäßige exogene Zufuhr von Glucocorticoiden [1]. Erstmals beschrieben wurde die Erkrankung im Jahr 1912 durch ihren Namensgeber, den amerikanischen Arzt Harvey Cushing [2].

Mit einer jährlichen Inzidenz von 0,7-2,4/1.000.000 Einwohner zählt das Cushing-Syndrom zu den seltenen Erkrankungen [3] (zitiert nach [4-6]). Die Prävalenz beträgt einer spanischen Studie zufolge 39,1/1.000.000 Einwohner [7] (zitiert nach [5]). Mit einem Verhältnis von 3:1 erkranken mehr Frauen als Männer, das mittlere Alter bei Diagnosestellung beträgt 41,4 Jahre [4]. Frauen mit Morbus Cushing sind zum Zeitpunkt ihrer Erkrankung meist jünger als Männer [8]. Die häufigste Ursache eines Cushing-Syndroms ist die exogene Zufuhr von Glucocorticoiden [3]. Das endogen bedingte Cushing-Syndrom kann ACTH-abhängig oder -unabhängig sein. Die ACTH-abhängige Form ist mit 80-85% häufiger [3], hierzu zählen der Morbus Cushing (80%) und die seltenere ektople ACTH-Produktion (20%), die oft krebsassoziierten Ursprungs ist [3] (zitiert nach [9-11]).

Die Ursache des Morbus Cushing ist ein zumeist benignes Hypophysenadenom, welches durch eine übermäßige Produktion von ACTH zu einem Hypercortisolismus führt [12]. Hypophysenadenome messen durchschnittlich etwa 6 mm; unter 1 cm werden sie als Mikroadenome, ab einem Durchmesser von 1 cm als Makroadenome bezeichnet [3]. Untersuchungen zur Ursachenforschung der gesteigerten ACTH-Produktion der Adenomzellen bei fehlender Supprimierbarkeit durch Cortisol zeigen, dass diese Zellen zum einen eine geringere Anzahl an ACTH-Rezeptoren aufweisen und somit das Signal eines ACTH-Mangels empfangen [13]. Zum anderen wird Cortisol aufgrund einer verstärkten Bildung der 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 2 in den Adenomzellen schneller zu Cortison inaktiviert, was wiederum den Feedback-Mechanismus zusammenbrechen lässt [14]. Neuroendokrine und andere Tumoren, wie beispielsweise medulläre Schilddrüsenkarzinome oder Phäochromozytome, können durch übermäßige CRH- oder ACTH-Bildung zu einer verstärkten Cortisol-Produktion führen [1, 3, 15]. Ursächlich für ein ACTH-unabhängiges Cushing-Syndrom ist meist eine unilaterale Raumforderung der Nebenniere, in 60% der Fälle ist diese benigne, in 40% maligne [3]. Deutlich seltener

liegt der Ursprung in einer primären bilateralen makronodulären Nebennierenhyperplasie oder einer primär pigmentierten adrenokortikalen Dysplasie sowie deren nicht-pigmentierten Variante (isolierte mikronoduläre adrenokortikale Dysfunktion) [1, 3].

Genauere Zahlen zur Ätiologie veröffentlichten *J. Lindholm et al.* 2001 in einer epidemiologischen Studie in Dänemark. Eingeschlossen wurden 166 Patienten. Anhand dieser Population ergaben sich folgende Daten: Mit einer Inzidenz von 1,2-1,7/1.000.000/Jahr ist bei 60% der Patienten die häufigste Ursache ein Morbus Cushing [4]. Mit 0,6/1.000.000/Jahr (22,3%) ist ein adrenales Adenom ursächlich, seltener ein adrenales Karzinom (0,2/1.000.000/Jahr; 6,6%) [4]. Hypercortisolismus ektopen Ursprungs aufgrund eines Karzinoids oder Karzinoms tritt mit einer Inzidenz von 0,1/1.000.000/Jahr (10%) insgesamt am seltensten auf [4].

1.1.2 Pathophysiologie

Die Bildung des Cortisols im menschlichen Körper unterliegt einem Feedback-Mechanismus. Auf die vermehrte Sekretion von Corticotropin-releasing-Hormon durch den Hypothalamus reagieren die Zellen des Hypophysenvorderlappens mit einer verstärkten Produktion von ACTH, gespalten aus dem Prohormon Proopiomelanocortin (POMC), welches die Nebennieren zur Bildung von Cortisol anregt. Physiologische Ursachen für die Freisetzung von CRH und die Bildung von Cortisol sind beispielsweise Stress oder Entzündungsprozesse. Die Produktion dieser Hormone unterliegt einem zirkadianen Rhythmus mit einem Peak in den frühen Morgenstunden und einem Tiefpunkt nachts. Ein erhöhter Cortisolspiegel hemmt im Hypothalamus die Freisetzung des CRH sowie in der Hypophyse die des ACTH, welches ebenfalls die hypothalamische CRH-Sekretion blockiert. Ist dieser Feedback-Mechanismus gestört, kann es zu unkontrollierten Hormonproduktionen kommen, ein Hypercortisolismus kann die Folge sein [12].

1.1.3 Wirkung von Cortisol und klinische Manifestationen

Dem Steroidhormon Cortisol werden im menschlichen Körper eine Vielzahl an Aufgaben zuteil, weshalb eine Dysregulation des Cortisolhaushalts zu Beeinträchtigungen verschiedenster Körperfunktionen mit multiplen Symptomen führen kann. Cortisol hat eine katabole Stoffwechselwirkung, die Gluconeogenese wird gesteigert, ebenso finden Proteolyse sowie Lipolyse statt [16]. Durch den Hypercortisolismus beim Cushing-Syndrom kommt es daher zu einer Umverteilung des Fettgewebes, klinisch manifestieren sich ein rundes Vollmondgesicht, Stammfettsucht, sowie subklavikuläre und dorsozervikale Fettpolster („Stiernacken“). Die Lipogenese und auch die Glykolyse werden gehemmt.

Ebenso zeigen sich durch den proteolytisch bedingten Muskelabbau schmale Extremitäten sowie eine diabetogene Stoffwechsellage. An den Knochenzellen bewirkt Cortisol ebenfalls einen Abbau, welcher in schweren Fällen zu einer Osteoporose führen kann. Bindegewebsveränderungen führen zu einem veränderten Hautbild mit Pergamenthaut, einer Neigung zu Hautblutungen, lividen Striae, Wundheilungsstörungen sowie einer Plethora im Nasen-Wangen-Bereich [3, 17]. Durch den permissiven Effekt bewirkt Cortisol eine verstärkte Sensibilität der Adrenozeptoren für die Bindung von vasokonstriktischen Substanzen, unter anderem der Katecholamine [16]. Cortisol bindet neben dem Glucocorticoidrezeptor (Corticoid-Rezeptor Typ II) auch an den für Mineralocorticoide (Corticoid-Rezeptor Typ I), letzteren mit einer höheren Affinität [18]. In der Niere sorgt das Enzym 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 2 dafür, dass Cortisol zu Cortison oxidiert wird und durch die damit verbundene Konformationsänderung nicht mehr an den Typ I-Rezeptor binden kann [18]. Bei supraphysiologischen Cortisolkonzentrationen im Blut bindet Cortisol verstärkt an diesen Rezeptor, es resultiert eine Natriumretention sowie eine Kaliumsekretion und, analog zur Wirkung des Aldosterons, eine Steigerung des Blutdrucks [3]. Zusätzlich zeigen Betroffene oft Libido- und Potenzprobleme, Patientinnen klagen gehäuft über Zyklusstörungen sowie Hirsutismus. Auch psychiatrische Symptome, wie Depressionen, Angststörungen, emotionale Labilität, Panikattacken und Stimmungsschwankungen werden häufig beobachtet [17]. Geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der auftretenden Symptomatik konnten beobachtet werden, ebenso wie Differenzen das Erkrankungsalter und die Ätiologie des Cushing-Syndroms betreffend. Livide Striae, Muskelatrophie, Osteoporose und Nierensteine treten häufiger bei Männern auf [8]. Patienten mit ACTH-unabhängigem Cushing-Syndrom neigen eher zu Knochenabbau. Patienten im Kindesalter leiden gehäuft unter Wachstumsstörungen, Adipositas sowie einem verspäteten Eintritt in die Pubertät [3].

Neben dessen Einfluss auf den Stoffwechsel spielt Cortisol bei Immun- und Entzündungsprozessen eine wichtige Rolle. Glucocorticoide im Allgemeinen bewirken eine Gewebsminderung lymphatischer Organe und blockieren die Freisetzung und Bildung von Antikörpern und Zytokinen [16]. Seit der Entdeckung der Glucocorticoide um das Jahr 1940 sowie der Beschreibung ihrer immunsuppressiven Eigenschaften haben sich Steroide bis heute als Mittel der Wahl bei akuten und chronischen Entzündungen, ferner auch bei einigen Autoimmunopathien, bewährt [19]. Glucocorticoide haben sowohl Einfluss auf die initiale Immunantwort als auch auf die Auflösung des Inflammationsgeschehens. *Perretti und Ahluwalia* beschrieben 2000 deren Wirkung auf die Mikrozirkulation: neben einer verminderten Diapedese der Leukozyten zeigen sich eine Hemmung der Vasodilatation und eine Steigerung der Gefäßpermeabilität und somit eine verminderte Durchblutung sowie Schwellung des entzündeten Gewebes [19, 20].

Bei Bindung von Cortisol an den intrazellulären Glucocorticoidrezeptor (GR) wirkt dieser entweder als Transkriptionsaktivator, indem er durch Bindung an die DNA die Transkription steroidabhängiger Gene initiiert, oder aber als Transkriptionsrepressor durch Verhinderung der Transkription proinflammatorischer Gene, die beispielsweise für Zytokine, Chemokine oder Zelladhäsionsmoleküle kodieren [20] (zitiert nach [21]). Clark zeigte 2007, dass das Transaktivations-/Transrepressionsmodell weitaus komplizierter ist, der oben skizzierte Wirkmechanismus wurde stark vereinfacht dargestellt [22].

1.1.4 Diagnostik und Therapie

Die *Endocrine Society's Clinical Practice Guideline* empfiehlt zur initialen Diagnosesicherung eines Cushing-Syndroms die Durchführung einer der folgenden Untersuchungen: die Bestimmung des freien Cortisols im 24-Stunden-Urin und im Mitternachtsspeichel sowie die Durchführung eines niedrigdosierten Dexamethason-Kurz- beziehungsweise Langtests [23].

Anhand des freien Cortisols im 24-Stunden-Urin (UFC, urinary free cortisol) können Rückschlüsse gezogen werden, wie viel ungebundenes Cortisol in den letzten 24 Stunden im Blut der Testperson zirkuliert ist. Der Vorteil gegenüber einer Plasmabestimmung des Cortisols besteht darin, dass im Plasma sowohl ungebundenes als auch gebundenes Cortisol gemessen werden; da das Cortisol-bindende Protein im Blut unter bestimmten Umständen erhöht sein kann, ist der UFC-Wert wesentlich genauer [15]. Eine zu niedrige glomeruläre Filtrationsrate (etwa unter 30 ml/min) könnten ein falsch-niedriges [15] und ein erhöhtes Sammelvolumen ein falsch-positives Ergebnis liefern [17] (zitiert nach [24]). Um intermittierend erhöhte Cortisolspiegel zu detektieren, ist eine mindestens zweifache Durchführung der Untersuchung nötig [15].

Die Cortisolbestimmung aus dem Mitternachtsspeichel des Patienten, welcher zwischen 23 und 24 Uhr gewonnen wird [15], stellt eine Testmethode dar, die mit einer hohen Spezifität sowie Sensitivität, zwischen 95 und 98%, verbunden ist [3]. So ist der Cortisol-Wert im Mitternachtsspeichel bei normwertigem UFC oftmals pathologisch und sichert die Diagnose Cushing-Syndrom. Alternativ dazu kann zur selben Uhrzeit auch eine Cortisolbestimmung aus dem Plasma erfolgen. Beide Tests zielen darauf ab, die aufgehobene Tagesrhythmik des Cortisolspiegels im Blut eines Patienten mit Cushing-Syndrom aufzuzeigen. Im Falle einer gestörten Schlafrhythmik, Schichtarbeit sowie auch bei akuten Infektionen, arteriellem Hypertonus, Diabetes mellitus und im höheren Alter können falsch-positive Ergebnisse resultieren [3, 17].

Zur Durchführung des niedrigdosierten Dexamethason-Hemmtests erhält der Patient um etwa 23 Uhr 1 mg Dexamethason oral, am darauffolgenden Tag erfolgt eine Blutentnahme zwischen 8 und 9 Uhr morgens [17]. Mithilfe dieses Tests kann die Funktion des Feedback-Mechanismus überprüft werden, welcher bei Patienten mit Cushing-Syndrom aufgehoben ist. Die Einnahme bestimmter Medikamente, die die hepatische Elimination von Dexamethason beeinflussen, sowie eine Erhöhung des Cortisol-bindenden Hormons aufgrund von Östrogen-Einnahme können zu falsch-positiven Werten führen [3, 17]. Alternativ kann dieser Test auch als Langtest mit 2 mg Dexamethason durchgeführt werden: der Patient nimmt hierfür jeweils 0,5 mg Dexamethason innerhalb einer 48-stündigen Testdauer ein, beginnend um 9 Uhr morgens am ersten Testtag im 6-stündlichen Intervall bis 3 Uhr morgens am zweiten Testtag. Um 9 Uhr wird dann der Serumcortisolspiegel bestimmt [3, 23]. Vor der Durchführung der Tests sollte eine übermäßige exogene Zufuhr von Glucocorticoiden ausgeschlossen werden. In bestimmten physiologischen Situationen weist der menschliche Körper einen erhöhten Cortisolspiegel auf, beispielsweise im Rahmen einer Schwangerschaft, bei Stress oder Übergewicht. Auch Morbiditäten, wie zum Beispiel eine Glucocorticoid-Resistenz, ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus, Mangelernährung, ein Überschuss an Cortisol-bindendem Protein sowie psychiatrische Erkrankungen oder Alkoholabusus, können einen Hypercortisolismus bedingen [3, 17].

Ist ein Cushing-Syndrom gesichert, gilt es zu klären, ob die Ursache ACTH-abhängig oder -unabhängig ist. Hierfür wird der ACTH-Spiegel im Plasma bestimmt [1]. Ein verminderter ACTH-Wert spricht für ein ACTH-unabhängiges Cushing-Syndrom mit adrener Ursache, erhöhte Werte weisen auf ein ACTH-abhängiges Cushing-Syndrom hin [3]. Bei Werten im Graubereich sollte ein CRH-Test zur Abklärung durchgeführt werden [1]. Dieser sowie der hochdosierte Dexamethason-Test (8 mg) können zudem zwischen einer zentralen oder ektope Genese des Cushing-Syndroms differenzieren. Sind sowohl der ACTH- als auch der Cortisolspiegel im Blut durch intravenöse Gabe von CRH stimulierbar und der Cortisolspiegel durch orale Einnahme von 8 mg Dexamethason supprimierbar, ist die wahrscheinlichste Ursache ein Morbus Cushing. Ist die ACTH-Quelle ektope, können ACTH und Cortisol durch CRH nicht stimuliert werden, ferner lässt sich die Cortisolbildung durch die Gabe von hochdosiertem Dexamethason nicht supprimieren [25].

Mittels Sinus-Petrosus-Katheter kann der Gradient zwischen der ACTH-Konzentration in den zentralen Sinus und derjenigen im peripheren Blut bestimmt werden. Diese Untersuchung kann Hinweise auf die ektope beziehungsweise zentrale Lage der ACTH-Quelle geben [12]. Die Seitenlokalisation des Hypophysenadenoms kann dadurch nicht bestimmt werden, hierfür werden bildgebende Verfahren benötigt. Bevorzugt wird eine Kernspintomographie (MRT) der Sella-Region [25], 40% aller Hypophysenadenome

werden im Rahmen konventioneller MRT-Untersuchung übersehen [3] (zitiert nach [26]). Mittels hochauflösender Geräte (3.0 Tesla) sowie MET-PET oder FDG-PET werden wesentlich mehr Adenome identifiziert. Bei Verdacht auf ein Cushing-Syndrom ektopen Ursprungs wird sämtliche Bildgebung zur Tumorsuche genutzt. Oftmals wird der Tumor mithilfe von CT, MRT oder PET erkannt [27]. Bei Patienten mit ACTH-unabhängigem Cushing-Syndrom wird die Computertomographie als bildgebendes Untersuchungsverfahren zur Darstellung der Nebennieren eingesetzt [25].

Häufig werden Nebennierentumoren als Zufallsbefund im Rahmen einer bildgebenden Untersuchung des Abdomens festgestellt. Diese werden dann als Inzidentalome bezeichnet. Bei Patienten mit Inzidentalom, welche laborchemisch eine erhöhte Cortisol-Sekretion aufweisen, klinisch jedoch keinerlei Cushing-typische Stigmata präsentieren, sprach man früher von einem subklinischen Cushing-Syndrom [28]. Dieser Begriff wurde inzwischen abgelöst durch die neue Bezeichnung „Milde autonome Cortisol-Sekretion“ (MACS), da diese Patienten zwar ein relativ geringes Risiko haben, ein klinisch manifestes Cushing-Syndrom zu entwickeln [29]. Studien zeigen allerdings, dass, analog zu Patienten mit Cushing-Syndrom, ein erhöhtes Risiko für Komorbiditäten sowie eine erhöhte Mortalität besteht im Vergleich zu Patienten mit inaktiven Nebennierentumoren [28, 29]. In der Literatur, vor allem in älteren Veröffentlichungen, findet sich noch überwiegend der Begriff des subklinischen Cushing-Syndroms, in der vorliegenden Arbeit wird jedoch trotz zum Teil älterer Quellen, in denen der Begriff „subklinisch“ noch Gebrauch fand, einheitlich der Begriff MACS verwendet.

Zur Therapie des Cushing-Syndroms haben sich mehrere Möglichkeiten etabliert, diese ist abhängig von der Ursache des Cushing-Syndroms [30]. Die Tumorresektion ist sowohl bei adrenalen, ektopen als auch zentralen, benignen wie malignen Raumforderungen indiziert, sofern eine Operation möglich und durch Entfernung des Tumors eine Senkung des Glucocorticoidspiegels wahrscheinlich ist [30]. Bei unilateralen Nebennierenadenomen wird eine Adrenalektomie der betroffenen Seite empfohlen. Bei Patienten mit primär pigmentierter nodulärer adrenocorticaler Dysplasie (PPNAD) sowie bilateraler makronodulärer Hyperplasie (BMAH) ist die bilaterale Adrenalektomie Mittel der Wahl. Patienten mit BMAH können in Einzelfällen auch medikamentös sowie durch unilaterale Nebennierenentfernung therapiert werden, die beste chirurgische Option ist jedoch die bilaterale Adrenalektomie [30]. Die Prognose nach adrener Adenomektomie ist vielversprechend, bei Karzinomen aufgrund frühzeitiger Metastasierung hingegen schlecht [3]. Bei Patienten mit Morbus Cushing wird eine transsphenoidale Tumorresektion (TSS) vorgeschlagen [30]. Nach der Operation leiden die Patienten an einer temporären Nebenniereninsuffizienz, weswegen eine vorübergehende Glucocorticoidsubstitution erfolgen muss. Die Dauer hängt von der Erholungszeit des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Systems ab. *Newell-Price* berichtet über eine mittlere Zeitspanne von 6 bis

18 Monaten post OP [3]. Hypophysäre Adenome haben eine Remissionsrate von 60 bis 80%, es besteht ein Rezidivrisiko von bis zu 20% [3]. Eine Wiederholung der TSS empfiehlt sich im Falle einer inkompletten Resektion, die Erfolgsquote ist niedriger als beim primären Eingriff [1]. Intraoperative Verletzungen des Hypophysengewebes, die häufiger nach Makroadenomektomien oder Hypophysenexplorationen anzutreffen sind, können zu Insuffizienzen der übrigen Hypophysenachsen führen [1].

Bei Patienten mit ektopem Cushing-Syndrom ist eine Resektion des ACTH-produzierenden Tumors sowie eine angemessene Lymphknotenresektion Therapie der ersten Wahl. Bei Misserfolg der chirurgischen Resektion ACTH-produzierender Tumoren sowie bereits metastasierten ektopen Tumoren werden mehrere Optionen als Zweitlinientherapie in Betracht gezogen. Neben einer Radiotherapie oder medikamentösen Therapie gilt die bilaterale Adrenaektomie als Ultima Ratio. Diese ist auch als Erstlinientherapie indiziert, wenn ein sofortiger Rückgang des Hypercortisolismus erreicht werden muss. Daraufhin muss eine lebenslange Glucocorticoid- sowie Mineralocorticoids substitution erfolgen [30]. Eine Komplikation dieses Eingriffs ist der Nelson-Tumor, eine Raumforderung der Hypophyse als Reaktion auf den niedrigen Cortisolspiegel im Blut, welcher mittels Bestrahlung oder Operation behandelt werden kann [3] (zitiert nach [31]). Bei Durchführung einer Radiotherapie sollte anfangs zusätzlich medikamentös behandelt werden, bis die Bestrahlung ihre Wirkung zeigt [30].

Weitere Indikationen für eine medikamentöse Behandlung sind akute Komplikationen, Vorbehandlung zur Überbrückung bis zur Operation, metastasierte Tumoren oder durch neuroendokrine Tumoren bedingter Hypercortisolismus [1, 30]. Patienten mit Morbus Cushing, bei denen eine Operation erfolglos beziehungsweise nicht möglich war, erhalten Medikamente, die direkt an der Hypophyse wirken, wie etwa Pasireotid oder Cabergolin. Falls beispielsweise ein Diabetes mellitus als Komorbidität besteht, werden Glucocorticoidrezeptorantagonisten wie Etomidate empfohlen [32]. Zur Verfügung stehen ebenfalls Enzymhemmer wie Metyrapon, Mitotan und Ketoconazol, die die Steroidsynthese hemmen [30].

1.1.5 Morbidität und Mortalität

Durch den chronischen Hypercortisolismus haben Patienten mit Cushing-Syndrom ein erhöhtes Risiko für kardiale, cerebrovaskuläre sowie thromboembolische Ereignisse. Durch die Immunsuppression erhöht sich das Risiko einer schwerwiegenden Infektion. Auch eine erfolgreiche Therapie kann etwaige Spätfolgen sowie psychiatrische Begleiterkrankungen nicht ausreichend minimieren. Die genannten Folgeerkrankungen spielen eine wichtige Rolle bei Betrachtung der Mortalität, am häufigsten sind kardiovaskuläre Ursachen [33].

1.2 Autoimmunerkrankungen

1.2.1 Definition und Klassifizierung

Erkrankungen werden als autoimmun eingestuft, wenn eine überschießende Reaktion des adaptiven Immunsystems gegen körpereigene Antigene ursächlich ist [34]. Bei organspezifischen Autoimmunopathien richtet sich die Immunantwort gegen Antigene, die sich in einzelnen Organen befinden, beispielsweise im Falle der Hashimoto-Thyreoiditis oder des Diabetes mellitus Typ I. Bei systemischen Autoimmunerkrankungen werden Antigene angegriffen, die sich organunspezifisch im Körper befinden. Beispiele sind der Systemische Lupus erythematoses oder rheumatische Erkrankungen [34].

Ein autoimmun polyglanduläres Syndrom liegt dann vor, wenn mindestens zwei endokrine Organe von einer Autoimmunopathie betroffen sind [35]. Sie sind in der Allgemeinbevölkerung insgesamt eher selten, die Häufigkeit der adulten Form liegt – berücksichtigt man die aufgrund der Heterogenität der Ausprägung hohe Dunkelziffer – bei etwa 1-2/20.000 [35]. Die APS lassen sich einteilen in die juvenile Form, meist bestehend aus einer mukokutanen Candidiasis, einem Hypoparathyreoidismus und einem M. Addison, sowie die adulte Form. Innerhalb dieser existieren Untergruppen: das APS Typ II bezeichnet den Morbus Addison gemeinsam mit mindestens einer weiteren Endokrinopathie, das APS Typ III die Kombination aus Autoimmunthyreopathie und einer weiteren Endokrinopathie (außer Morbus Addison – am häufigsten ist der Diabetes mellitus Typ I). Das APS Typ IV beinhaltet alle weiteren Polyendokrinopathien [35]. Häufig ist die Kombination aus Diabetes mellitus Typ I und Zöliakie. Eine Sonderform nimmt das monoglanduläre Autoimmunsyndrom Typ II (MGA II) ein: eine Kombination einer endokrinen Autoimmunopathie mit einer nicht-endokrinen Autoimmunkrankheit [35, 36].

1.2.2 Physiologische Mechanismen zur Verhinderung der Entstehung

Um einen Angriff des Immunsystems gegen den eigenen Körper zu verhindern, werden bereits in der Reifephase der menschlichen Immunzellen autoreaktive Zellen vernichtet oder neutralisiert. Dieser Vorgang wird als Toleranz bezeichnet. Bei Zusammenbruch dieser entstehen Autoimmunerkrankungen [37]. Naive T-Lymphozyten verlassen das Knochenmark und siedeln sich im Thymus an. Dort werden ihnen körpereigene Peptide, gebunden im MHC, präsentiert. Anschließend findet eine erste Selektion statt: nur T-Zellen, deren Affinität zu diesen MHC-Komplexen mittelmäßig ist, sind für die Immunabwehr geeignet und dürfen den Thymus nach den Reifeprozessen verlassen („positive Selektion“). Immunzellen mit einer zu geringen Affinität, als Zeichen für unzureichende Erkennung von mit potentiell fremdem Material beladenen Zellen, oder mit zu hoher Affinität, ein Risiko für Autoimmunität, werden „negativ selektiert“: sie gehen durch

Apoptose zugrunde [34, 37]. In der Peripherie stehen dem Körper noch weitere Mechanismen zur Verfügung, selbstzerstörerische Immunzellen auszuschalten, beispielsweise die immunologische Ignoranz, Deletion und Regulation. Von Ignoranz spricht man, wenn autoreaktive T-Zellen aufgrund eines zu niedrigen Antigen-Titers nicht reagieren, Cofaktoren zur T-Zellaktivierung fehlen oder sie aufgrund von natürlichen Barrieren, wie beispielsweise der Blut-Hirn-Schranke, nicht an die Antigene binden können [37]. Immunologische Deletion bezeichnet den Untergang von T-Zellen. Nach Bindung des Fas-Liganden an den Rezeptor auf der T-Zell-Oberfläche kommt es zum programmierten Zelltod dieser [37]. Reguliert wird die T-Zellaktivierung auch durch die Inhibition deren mittels CD152 (CTLA-4) [38].

Auch B-Zelltoleranz verhindert die Entstehung von Autoimmunerkrankungen. Zur Beseitigung autoreaktiver B-Zellen existieren Mechanismen, wie beispielsweise die Zerstörung oder funktionelle Inaktivierung sowie das sogenannte „Rezeptor-Editing“, bei dem die Spezifität eines autoreaktiven B-Zellrezeptors verändert wird [37].

1.2.3 Ursachen und Therapie

Warum Autoimmunerkrankungen entstehen, beziehungsweise welche Faktoren bei der Entstehung eine Rolle spielen, ist noch weitestgehend ungeklärt. In der Literatur hält sich die Annahme, dass neben Stress, Lebensstil und Umweltfaktoren auch genetische Faktoren von Bedeutung sind [34]. Rose schreibt 2002, dass etwa ein Drittel des Erkrankungsrisikos der Vererbung geschuldet ist und dass nicht einzelne Gene ursächlich sind, sondern das Zusammenspiel multipler. Die bekanntesten kodieren für den MHC-Komplex und spielen eine Rolle bei der Immunabwehr; über die Hälfte allen Risikos machen nichterbliche Faktoren aus [39]. Auch ein vorangegangenes Infektionsgeschehen ist ein denkbarer Trigger; wie dies funktioniert, ist nicht eindeutig geklärt [37]. Bei genaueren Untersuchungen konnten auch hormonelle Einflüsse als Auslöser nachgewiesen werden [40].

In der Therapie von Autoimmunerkrankungen ist sowohl die Behandlung der Organzerstörung als auch die Modulation der Immunantwort von Bedeutung [39]. Glucocorticoide beeinflussen sowohl das angeborene als auch das erworbene Immunsystem und sind nicht zuletzt aus Kostengründen ein bewährter Therapieansatz autoimmunbedingter und entzündlicher Erkrankungen – trotz multipler Nebenwirkungen [41].

1.2.4 Ausgewählte Autoimmunerkrankungen und pollenbedingte allergische Rhinitis

1.2.4.1 Autoimmunthyreoiditis, Hashimoto-Thyreoiditis und Morbus Basedow

Autoimmunthyreoiditiden stellen die häufigste Gruppe der organspezifischen Autoimmunerkrankungen dar; oftmals sind sie mit weiteren Autoimmunerkrankungen assoziiert [42]. Definitionsgemäß liegt eine Autoimmunthyreoiditis vor, wenn sich positive Antikörper (meist Tg- und/oder TPO-Antikörper) nachweisen lassen und sich sonographisch aufgrund der entzündlichen lymphozytären Entzündung ein echoarmes Schilddrüsenparenchym darstellt. Bei einer nicht näher bezeichneten Autoimmunthyreoiditis ist der Patient euthyreot und weitgehend asymptomatisch [42]. Die Inzidenzen von autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen nehmen mit steigendem Alter zu. In Gebieten ohne Jodmangel sind diese höher als in jodinsuffizienten Gebieten [43]. Die Prävalenz nachweisbarer Antikörper liegt bei 10 und 12% in der gesunden Bevölkerung [44].

Die Hashimoto-Thyreoiditis, erstmals 1912 durch den Pathologen H. Hashimoto beschrieben, bezeichnet eine autoimmune Schilddrüsenentzündung mit Zeichen einer subklinischen beziehungsweise manifesten Hypothyreose [42] (zitiert nach [45]). Symptome dieser können beispielsweise Obstipation, Gewichtszunahme, Kälteintoleranz, Adynamie, Müdigkeit, Haarausfall sowie Zyklusstörungen sein. Bei Struma klagen Betroffene zudem eventuell über Dysphonie, Dyspnoe oder Dysphagie. Die Diagnosestellung erfolgt über den Nachweis von Tg- und TPO-Antikörpern, klinischer sowie laborchemischer Hypothyreose und dem sonographischen Bild einer Autoimmunthyreoiditis. Behandelt wird die Hypothyreose durch Substitution von L-Thyroxin [46].

Für die Hashimoto-Thyreoiditis als häufigste Autoimmunerkrankung wird eine weltweite Prävalenz von ca. 8/1.000, beziehungsweise 46/1.000, berufend auf biochemischem und Antikörper-Nachweis bei Studienpatienten [46] (zitiert nach [47] und [48]), und eine Inzidenz von 1/1.000/Jahr angegeben [46]. Die Erkrankung zeigt sich im europäischen und asiatischen Raum häufiger als im afroamerikanischen [46]. Frauen sind mit einem Verhältnis von 8-10:1 deutlich häufiger betroffen [49]. Deren Altersgipfel bei Erstdiagnose wird zwischen 45 und 65 Jahren angegeben [50].

Der Morbus Basedow (internationale Bezeichnung: Grave's disease [51]), erstmals beschrieben von Carl Adolph von Basedow, bezeichnet eine Autoimmunthyreopathie mit begleitender Hyperthyreose und endokriner Orbitopathie. Bei Fehlen dieser spricht man von einer immunogenen Hyperthyreose [42]. Klinisch zeigen die Patienten bei Vorliegen einer Struma ebenfalls lokale Beschwerden sowie Symptome einer Hyperthyreose (Gewichtsabnahme, Appetitsteigerung, Diarrhoe, Hitzeintoleranz, Schwitzen, Zittern, Palpitationen, Tachykardie, Zyklusstörungen) [52]. Die Diagnosestellung erfolgt durch den Nachweis von TRAK, Labor und Klinik einer Hyperthyreose mit dem Bild einer endokrinen Orbitopathie, einer sonographisch echoarmen, diffusen Schilddrüse mit Hypervas-

kularisation und gegebenenfalls szintigraphischem Nachweis autonomer Schilddrüsenareale [52]. Die Behandlung erfolgt entweder mittels thyreostatischer Medikation, Radiojodtherapie oder der totalen Thyreoidektomie [52].

Die Inzidenz für den Morbus Basedow wird mit ca. 17,7/100.000/Jahr angegeben [53]; dies ergab eine Studie aus Schweden, für Deutschland werden ähnliche Zahlen vermutet. Das Verhältnis der betroffenen Frauen zu Männern beträgt 5-6:1 [53]. In den USA beträgt die Inzidenz 13/100.000/Jahr, die Prävalenz liegt bei 1.151,5/100.000 [54]. 88% der Patienten sind weiblich [54].

1.2.4.2 Systemischer Lupus erythematoses

Der Systemische Lupus erythematoses wird beschrieben als heterogene Autoimmunerkrankung, die mehrere verschiedene Organe, wie Muskeln, Gelenke, Haut, Herz, Nieren und das neurologische System, betrifft [55]. Zu den Symptomen zählen das Schmetterlingserythem, Serositis sowie Synovitis, Blutbildveränderungen, Arthralgien und Myalgien. Zur Klassifikation werden aktuell die SLICC-Kriterien (früher ACR-Kriterien) herangezogen [55]. Therapeutisch wird bei leichtem Verlauf ohne Organgefährdung Hydroxychloroquin verabreicht, gemeinsam mit NSAR und Glucocorticoiden, welche bis zum Wirkeintritt des Hydroxychloroquins überbrücken, sowie topische Glucocorticoide und Calcineurininhibitoren. Bei schwerem Verlauf mit Organgefährdung werden Glucocorticoide verabreicht, Immunsuppressiva wie Azathioprin und Methotrexat zur Glucocorticoideinsparung sowie Mycophenolat-mofetil oder Antikörper wie Belimumab [55].

Die Gesamtprävalenz in Deutschland im Jahre 2002 betrug 36,7/100.000, darunter waren 15,4/100.000 männliche und 55,4/100.000 weibliche Patienten [56]. Das durchschnittliche Verhältnis von Männern zu Frauen betrug 1:4, der Anteil männlicher Erkrankter nahm mit steigendem Alter zu [56]. Die Inzidenz in Europa wird mit 3,3-4,8/100.000/Jahr angegeben [57]. Ca. 30.300 Deutsche lebten 2002 mit der Diagnose SLE, damals wurde vermutet, dass die Zahlen noch ansteigen, bis sie dann bis zum Jahre 2030 wieder sinken würden [56]. Die höchste Inzidenz zeigt sich im Alter zwischen 15 und 40 Jahren, Frauen im gebärfähigen Alter haben die höchste Erkrankungswahrscheinlichkeit [57].

1.2.4.3 Pemphigus vulgaris

Pemphigus vulgaris zählt definitionsgemäß zu den erworbenen chronischen Dermatosen mit akantolytisch entstandenen Blasen in der unteren Epidermis. Dort sowie im Serum sind IgG-Antikörper gegen Desmoglein 3 nachweisbar [58]. Häufig besteht eine Assoziation zu anderen Autoimmunerkrankungen. Klinisch zeigen sich schlaffe Bläs-

chen, gefüllt mit klarer Flüssigkeit, die meist schnell rupturieren, sodass lediglich Erosionen und Krusten, zum Teil konfluierend, zu sehen sind. Oftmals beginnend an der Mundschleimhaut sind weitere Prädilektionsstellen am Kopf oder an druckexponierten Hautarealen. Diagnostisch lässt sich ein positives Nikolski-Phänomen nachweisen [58]. Des Weiteren lassen sich mittels Immunfluoreszenz Antikörper sowie der Komplementfaktor C3 in den epidermalen Interzellularräumen darstellen. Histopathologisch gelten die suprabasale Spaltbildung und Akantholyse als Hinweis für einen Pemphigus vulgaris [59]. Bei Mikroskopie der Blasenflüssigkeit lassen sich Pemphiguszellen und Leukozyten nachweisen [58]. Die Therapie besteht in einer systemischen Immunsuppression mit Glucocorticoiden sowie in der Anwendung topischer Antiseptika (ggf. auch Immunsuppressiva zur Einsparung von Glucocorticoiden); bei unzureichendem Erfolg können Rituximab, eine intravenöse Verabreichung von Immunglobulinen oder eine Plasmapherese diskutiert werden [59].

Die jährliche Inzidenz von Pemphiguserkrankungen in Deutschland liegt bei 1-2/1.000.000 Einwohnern, wobei aus dem östlichen Mittelmeerraum Stammende häufiger betroffen sind [59] (zitiert nach [60]). Pemphigus vulgaris ist mit 80% die häufigste Pemphiguserkrankung, deren Erstmanifestation findet sich bevorzugt zwischen dem 4. und 6. Lebensjahrzehnt [59]. Die Prävalenz in Deutschland wird auf 94,82/1.000.000 geschätzt, Frauen sind mit einem Verhältnis von 1,33:1 häufiger betroffen [61].

1.2.4.4 Rheumatoide Arthritis

Die Rheumatoide Arthritis wird als chronisch-entzündliche Systemerkrankung definiert, die durch eine autoimmunbedingte Synovitis zu Arthritiden, Bursitiden und Tendovaginitiden führt. Typisch ist ein schubförmiger sowie progredienter Verlauf, zum Teil mit extraartikulären Manifestationen [62]. Sie ist die häufigste Erkrankung aus dem entzündlich-rheumatischen Formenkreis, deren Prognose sich in den letzten Jahren wesentlich verbessert hat. Klassifiziert wird sie anhand der ACR/EULAR-Kriterien [62]. Klinisch zeigen die Patienten neben Allgemeinsymptomen wie Schwitzen, subfebrile Temperaturen und Mylagien eine spezifische Gelenksymptomatik: meist symmetrisch auftretende Polyarthritiden an den kleinen Gelenken beginnend, gehäuft Tendovaginitiden und Karpaltunnel-Syndrome sowie Morgensteifigkeit der Gelenke. Im Verlauf zeigen sich typische Gelenksdeformitäten, extraskelletal imponieren Rheumaknoten, Keratokonjunktivitiden, Entzündungen der serösen Häute, Vaskulitiden und rheumatische Neuropathien [62]. Die Therapie im akuten Schub besteht aus der systemischen und gegebenenfalls intraartikulären Gabe von Glucocorticoiden, symptomatisch wird mit NSAR, bevorzugt Coxiben, behandelt. Die Basistherapie beinhaltet die Gabe von DMARDs (Disease-modifying antirheumatic drug), wie beispielsweise Methotrexat (Mittel der 1. Wahl) oder Leflunomid, oder Biologicals, wie Adalimumab, Infliximab oder Etanercept [62].

Die Rheumatoide Arthritis hat weltweit eine Inzidenz von etwa 5-50/100.000 Einwohner pro Jahr [62]. Frauen sind 3-mal so häufig betroffen wie Männer [62]. Die weltweite Prävalenz beträgt 0,5-1% [62]. Im Zeitraum von 2009 bis 2015 stieg die Diagnoseprävalenz in Deutschland kontinuierlich an. Männer erkranken im Durchschnitt später als Frauen [63]. Die Inzidenzraten steigen mit dem Alter, das Alter bei Erstdiagnose liegt zwischen 55 und 60 Jahren [63].

1.2.4.5 Atopische Dermatitis

Die Atopische Dermatitis, oder Neurodermitis, wird definiert als chronische, stark juckende Ekzemerkrankung, die schubartig verläuft und sich meist im Kindesalter erstmanifestiert [64]. Die Abheilung bis zum Eintritt in die Pubertät ist häufig, spätmanifeste Formen sind auch bekannt. Oft erkranken die Patienten im Verlauf an weiteren Krankheiten des atopischen Formenkreises. Beim Säugling treten gehäuft der typische Milchschorf am Kopf und Ekzeme vor allem an den Streckseiten der Extremitäten auf. Im Kindesalter gelten die Extremitätenbeugeseiten als Prädilektionsstellen. Im Erwachsenenalter zeigen sich meist lichenifizierte Ekzemherde. Viele Patienten zeigen Atopie-Stigmata wie beispielsweise eine palmoplantare Hyperlinearität, Dennie-Morgan-Falte, das Hertoghe-Zeichen oder weißen Demographismus [64]. Die erweiterte Diagnostik beinhaltet auch einen Pricktest sowie positiven IgE-Nachweis auslösender Allergene [64]. Medikamentös werden im Schub dann eine topische Glucocorticoidgabe, auch Calcineurininhibitoren zur Glucocorticoideinsparung, die Gabe von Antihistaminika sowie die Behandlung mit Antibiotika bei bakteriell superinfizierten Ekzemen empfohlen. Des Weiteren kann bei Therapieresistenz eine Behandlung mit Lichttherapie oder eine systemische Immunsuppression in Erwägung gezogen werden [64].

In Deutschland leiden ca. 13,2% aller Kinder sowie 3,5% aller Erwachsenen an einer Atopischen Dermatitis, Tendenz steigend [65]. Das Verhältnis erkrankter Männer zu Frauen beträgt etwa 1:1,26 [66]. Als Ursache werden Umwelteinflüsse sowie der westliche Lebensstil diskutiert [67]. Bei 60% der Kinder zeigt sich die Erstmanifestation bereits im ersten Lebensjahr [64]. Die kumulative Inzidenz bei Kindern in den ersten 18 Lebensmonaten beträgt laut einer Studie in Dänemark 11,5% [68].

1.2.4.6 Vitiligo

Als Vitiligo wird eine chronisch erworbene Depigmentierungsstörung bezeichnet, die vermutlich neben genetischen, metabolischen und neurogenen Ursachen auf der autoimmunbedingten Zerstörung von Melanozyten beruht [69, 70]. Die Vitiligo ist mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert [69]. Klinisch zeigen sich die typischen Hautläsionen: weiße, scharf berandete Makulae, die bilateral symmetrisch auftreten [71]. Im

Wood-Licht (364nm) ist eine typische weißlich-gelbe Autofluoreszenz zu beobachten [70]. Therapiert wird die Vitiligo mithilfe einer Phototherapie, eventuell in Kombination mit Externa wie Glucocorticoiden oder Calcipotriol. Als Ultima Ratio gilt die autologe Melanozytentransplantation [70].

Ca. 0,5-2% der Weltbevölkerung ist von Vitiligo betroffen [72]. Etwa die Hälfte der Betroffenen sind Kinder und Jugendliche [70]. Die Erstdiagnose erfolgt bei Frauen am häufigsten im 1., bei Männern im 5. Lebensjahrzehnt [73]. Beide Geschlechter erkranken etwa gleich häufig [74]. Zur Inzidenz, besonders in Deutschland oder Europa, existieren kaum epidemiologische Daten, die höchste Inzidenz zeigt Indien mit 8,8% [71] (zitiert nach [75]).

1.2.4.7 Asthma bronchiale

Asthma bronchiale gilt als chronisch-entzündliche Atemwegserkrankung, welche zum atopischen Formenkreis gezählt wird. Sie ist gekennzeichnet durch hyperreagible Bronchien und kann in extrinsisches (allergenes) oder intrinsisches (infektgetriggertes) Asthma unterteilt werden [76, 77]. Ursächlich ist eine überschießende Bildung von IgE-Antikörpern auf bestimmte Allergene, welche bei Interaktion mit diesen zur Ausschüttung von Entzündungsmediatoren führen, die die konsekutive Bronchialobstruktion bedingen [77]. Im akuten Anfall besteht Dyspnoe mit expiratorischem Stridor, viele Betroffene klagten über chronischen Husten [77]. Diagnostiziert wird die Erkrankung mithilfe einer ausführlichen Lungenfunktionsdiagnostik (Spirometrie, Bronchospasmodolyse- und Methacholin-Provokationstest, Peak-Flow-Messung, Blutgasanalyse) sowie einem Prick-Test [77]. Die Therapie erfolgt anhand eines Stufenschemas, das sich am klinischen Schweregrad orientiert. Beim Erwachsenen beinhaltet dies die inhalative Gabe von Beta-Sympathomimetika, zum Teil in Kombination mit Glucocorticoiden, Anticholinergika sowie IgE- beziehungsweise IL-5-Antikörper und/oder Leukotrienrezeptor-Antagonisten [77].

Die Prävalenz von Asthma bronchiale in Deutschland liegt bei 7,6% der Erwachsenen [78] und 6,3% bei Kindern [79]. Männer sind seltener betroffen als Frauen, das Verhältnis beträgt ca. 1:1,36 [66]. Die Lebenszeitprävalenz wird mit 8,6% angegeben [66]. Die Angaben zur Inzidenz der Erstmanifestation im Erwachsenenalter sind dürftig, eine Studie in Minnesota ergab eine Inzidenz von 95/100.000/Jahr [80].

1.2.4.8 Zöliakie

Zöliakie ist eine entzündliche, immunvermittelte Darmerkrankung. Als Auslöser gelten enteral aufgenommene, glutenhaltige Nahrungsmittel in Verbindung mit einer geneti-

schen Vorbelastung. Verstärkt wird dieser Immunprozess durch das körpereigene Autoantigen Gewebstransglutaminase (TG2). Klinisch zeigen Patienten nur noch selten Diarrhoe und Malabsorption, sondern eher Begleiterscheinungen, wie Osteoporose, Eisenmangelanämie, Muskel- und Gelenkschmerzen, Leberwerterhöhung, Neuropathien und neuropsychiatrische Symptome. Eine akute Verschlechterung kann durch virale Infektionen oder Stress bedingt sein [81]. Die Erkrankung ist häufig assoziiert mit anderen Autoimmunerkrankungen. Diagnostisch erfolgen serologische Antikörper-Tests für IgA- und IgG-Antikörper gegen TG2, die endoskopisch-biopsische Sicherung im Rahmen einer ÖGD (Goldstandard) sowie eine genetische Testung, da das Fehlen der betreffenden HLA-Antigene als sicherer Ausschluss gilt. Histopathologisch zeigen sich an der betroffenen Dünndarmschleimhaut entzündliche Umbauprozesse mit einer Zottenatrophie und Kryptenhyperplasie [81]. Therapie ist eine lebenslange glutenfreie Diät [81]. Die Zöliakie hat in Deutschland eine Prävalenz von 0,3% [82]. Die Inzidenz hat in den letzten Jahren zugenommen, hierfür werden Umweltfaktoren wie Infektionen, Ernährungsgewohnheiten und psychosoziale Faktoren als Ursachen diskutiert [82]. Die Zöliakie zeigt 2 Altersgipfel bezüglich der Erstmanifestation: das Säuglingsalter [83] sowie die 4. Lebensdekade [84]. Einer Studie aus Großbritannien zufolge sind Frauen im Vergleich zu Männern mit 1:2,8 häufiger betroffen [85]. Eine Studie aus Dänemark beschreibt eine durchschnittliche Inzidenz von 1,27/100.000/Jahr [86].

1.2.4.9 Psoriasis vulgaris

Die Psoriasis vulgaris bezeichnet eine schubweise auftretende, chronische, immunvermittelte Hauterkrankung mit teilweiser Beteiligung der Gelenke [87]. Ursächlich ist mitunter eine multifaktorielle Vererbung. Schübe können durch beispielsweise Infektionen, Medikamente, mechanische Reizung, Klima und psychische Faktoren getriggert werden. Eine Besserung der Symptomatik wird im Sommer und unter UV-Licht beobachtet [87]. Klinisch zeigen sich schuppene erythemosquamöse Plaques, vor allem an den Streckseiten der Extremitäten, der Sakralregion, der Rima ani und an der behaarten Kopfhaut, sowie Veränderungen an den Nägeln (Tüpfelnägel, Nageldystrophie). Die Psoriasis-Arthritis stellt eine Sonderform dar, die sich früh manifestiert und familiär gehäuft auftritt [87]. Die Diagnostik beinhaltet den histopathologischen Nachweis von Lymphozyten-, Makrophagen- und Neutrophilen-Infiltrationen in der oberen Dermis betroffener Hautabschnitte sowie einer Verdickung der Hornschicht [87]. Therapiert wird die Psoriasis vulgaris lokal, vor allem mit Salicylsäure, Calcipotriol und Glucocorticoiden, mittels UV-A-Phototherapie (meist als PUVA, in Verbindung mit Psoralen) oder systemisch als Ultima Ratio mit Fumarsäure, Immunsuppressiva, Retinoiden, gegebenenfalls Biologicals. Die Psoriasis-Arthritis wird mit systemischen Immunsuppressiva (Methotrexat) oder Biologicals behandelt, symptomatisch werden NSAR verabreicht [87].

Die Prävalenz der Psoriasis vulgaris in Deutschland liegt bei 2,5%, Frauen und Männer sind gleichermaßen betroffen [88]. Grundsätzlich tritt die Erkrankung in jedem Alter auf: es zeigen sich 2 Peaks, in der 2. bis 3., sowie in der 5. bis 6. Lebensdekade [89] (zitiert nach [90]). Für die Inzidenz der Psoriasis vulgaris erwachsener Patienten in Deutschland fehlen aussagekräftige Daten. Eine Studie aus Italien zeigte eine Inzidenz von 230/100.000/Jahr [91] (zitiert nach [92]). Es wird vermutet, dass sowohl Inzidenzen als auch Prävalenzen ansteigen [93].

1.2.4.10 Sarkoidose

Die Sarkoidose wird definiert als granulomatöse Entzündung, deren Ätiologie bislang ungeklärt ist [94, 95]. Als Ursache werden eine genetische Prädisposition, gepaart mit mehreren Triggerfaktoren, angenommen [96]. Sie ist histologisch gekennzeichnet durch epitheloidzellhaltige, nicht-verkäsende Granulome [95]. Die Klinik ist je nach Organbefall unterschiedlich, oft zeigt sich eine systemische Entzündungsreaktion mit B-Symptomatik, Leistungsminderung und Müdigkeit. Meist kommt es zur Manifestation an der Lunge. Weiterhin häufig betroffen sind Herz, Auge, Haut und Leber. Eine Sonderform stellt das Löfgren-Syndrom dar, bestehend aus der Symptomtrias Sprunggelenksarthrititis, mediastinaler Lymphadenopathie sowie Erythema nodosum [94, 96]. Diagnostisch erfolgt eine Bildgebung der Lunge, eine meist bronchoskopische Biopsie (Lunge und Lymphknoten) sowie eine Bronchiallavage, in der ein erhöhter CD4⁺/CD8⁺-Quotient nachweisbar ist [96]. Bei Erstdiagnose sollte ein umfassendes Organscreening erfolgen, um eine Beteiligung weiterer Organe auszuschließen [94]. Durch die sehr hohe Spontanheilungsrate sollte der Einsatz immunsupprimierender Medikamente sorgfältig abgewogen werden, eine symptomatische Therapie ist häufig ausreichend. Bei progredientem Krankheitsverlauf sowie extrapulmonalem Organbefall sollte die Gabe von Corticosteroiden erfolgen, bei ausbleibendem Therapieerfolg können Immunsuppressiva wie Methotrexat, Azathioprin oder Biologicals gegeben werden [95].

Für die Sarkoidose wird eine europaweite Inzidenz von 5-60/100.000/Jahr angegeben [96] (zitiert nach [97]), wobei innerhalb Europas ein Nord-Süd-Gefälle besteht [96]. Genauere Zahlen aus Deutschland sind nicht bekannt. 2011 wurde die Prävalenz in Deutschland auf 0,44% geschätzt [96], zumeist tritt die Erkrankung zwischen dem 20. und 39. Lebensjahr auf [98]. Umwelteinflüsse und eine genetische Prädisposition werden als Ursachen in Betracht gezogen [96]. Europaweit sind mit einem Verhältnis von 1:1,32 Frauen häufiger betroffen als Männer [99].

1.2.4.11 Diabetes mellitus Typ I

Diabetes mellitus wird definiert als Gruppe chronischer Stoffwechselerkrankungen mit dem Leitsymptom der Hyperglykämie, deren Ursache die verminderte Insulinbildung beziehungsweise -wirkung ist [100]. Der seltenere Typ I gründet auf einem absoluten Insulinmangel, verursacht durch eine Autoimmuninsulinitis, welche zur Zerstörung der Betazellen des Pankreas führt. Als Auslöser hierfür wird das Zusammenspiel aus genetischer Prädisposition und exogenen Faktoren angenommen. Initial zeigt sich eine Insulinitis mit lymphozytärer Infiltration des Pankreas und dem Nachweis von Autoantikörpern im Blut (unter anderem GADA, ICA, IAA, IA₂). Oft besteht eine Assoziation zu anderen Autoimmunerkrankungen. Als Sonderform wird der LADA, late-onset autoimmunity diabetes, beschrieben, der erst im höheren Alter auftritt und durch einen langsameren Verlust der Betazellfunktion gekennzeichnet ist [100]. Die Klinik und deren Symptomstärke korreliert zur Schwere des vorliegenden Insulinmangels: Polydipsie, Polyurie, Gewichtsabnahme, Leistungsknick, oft ein vorangehender Infekt, neurologische Symptomatik bis hin zur ketoazidotischen Stoffwechsellage mit Koma (Coma diabeticum) [100]. Die Diagnosestellung erfolgt mittels Urinstreifenstest auf Glucosurie und Ketonurie sowie laborchemischer Bestimmung des Gelegenheits-, Nüchtern- und Langzeitblutzuckerwerts (HbA_{1c}). Bei zweifelhaften Werten wird ein oraler Glucosetoleranztest durchgeführt. Zur differentialdiagnostischen Unterscheidung eines Diabetes mellitus Typ II können das C-Peptid, Antikörper sowie der HLA-Typ bestimmt werden [100]. Die Therapie besteht in einer lebenslangen Insulinsubstitution sowie regelmäßigen Check-Ups bezüglich Mikro-/Makroangiopathie und Neuropathie [100].

Eine Modellrechnung ergab eine deutschlandweite Inzidenz des Diabetes mellitus Typ I aller Altersgruppen von 5,7/100.000/Jahr und eine Prävalenz von 455/100.000 [101]. Der Anteil Erwachsener an allen Betroffenen wird auf ca. 92% geschätzt [101]. Dieser beschreibt nur Patienten mit der Diagnose Diabetes mellitus Typ I, Patienten mit LADA wurden nicht berücksichtigt [101].

1.2.4.12 Multiple Sklerose

Die Multiple Sklerose ist eine chronische, in Schüben verlaufende, immunvermittelte, entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems mit histopathologisch unterschiedlicher Ausprägung der Demyelinisierung und des axonalen Schadens [102]. Sowohl die klinische Symptomatik als auch die Befunde sind individuell variabel [103]. Die Krankheit verläuft oftmals zunächst schubförmig remittierend, dann sekundär progredient. Primär progrediente Verläufe sind schwerwiegender und seltener. Erste Symptome sind Paresen, Parästhesien, eine Optikusneuritis, Schmerzen, Blasenfunktionsstörungen und Koordinationsstörungen. Oftmals treten auch psychische Symptome auf

[103]. Zum Nachweis der Entmarkungsherde erfolgt eine Bildgebung (MRT). Die Diagnose wird gestellt durch die örtliche und zeitliche Dissemination. Die weitere Diagnostik besteht in einer Liquoruntersuchung auf oligoklonale Banden und dem Nachweis einer lymphomonozytären Pleozytose. Häufig lassen sich auch Antikörper-Synthese-Indizes gegen Masern-, Röteln- und Zosterviren nachweisen (MRZ-Reaktion) [102, 103]. Die Therapie erfolgt anhand eines Stufenschemas und besteht in der Gabe von Corticosteroiden beziehungsweise der Durchführung einer Plasmapherese während des Schubs. Zur weiteren Basis- und Eskalationstherapie werden Interferone, Glatirameracetat und Antikörper verabreicht [102].

Die weltweite Inzidenz der Multiplen Sklerose beträgt 3,5-5/100.000/Jahr, Tendenz steigend [102]. Frauen sind gegenüber Männern mit einem Verhältnis von 2,29:1 mehr als doppelt so häufig betroffen [104]. Der Erkrankungsgipfel zeigt sich um das 30. Lebensjahr [105]. Hochrechnungen ergeben eine Prävalenzrate von 149,1/100.000 in Deutschland [106], Auswertungen von KV-Daten mit 289/100.000 einen wesentlich höheren Wert [104].

1.2.4.13 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Zu den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen zählen vor allem der Morbus Crohn und die Colitis ulcerosa, deren Ursachen weitgehend unbekannt sind. Angenommen wird ein Zusammenspiel aus genetischen Einflüssen mit infektiösen, immunologischen, psychosomatischen und umweltbedingten Triggerfaktoren [107]. Der Morbus Crohn, auch Ileitis terminalis, wird definiert als chronische, transmurale Entzündung, die diskontinuierlich den gesamten gastrointestinalen Trakt befallen kann mit bevorzugtem Auftreten im Bereich des ileokolischen Übergangs [107]. Die Symptomatik besteht in abdominalen Schmerzen, überwiegend unblutigen Durchfällen, Gewichtsverlust und Fieber. Oft treten auch extraintestinale Symptome beispielsweise an Haut und Gelenken auf, es besteht eine Neigung zur Fistelbildung und der Ausbildung von gastrointestinalen Stenosen und Strikturen. Histologisch zeigt sich eine granulomatöse Entzündung der gesamten Darmwand mit Epitheloidzellgranulomen [107].

Die Colitis ulcerosa ist eine chronische Entzündung des Dickdarms mit kontinuierlicher Ausbreitung vom Rektum ausgehend oralwärts [107]. Die Patienten klagen über blutig-schleimige Durchfälle, Tenesmen, Gewichtsverlust und Fieber. Komplikationen sind ein toxisches Megakolon mit der Gefahr der Perforation, Blutungen, sowie der Übergang in ein Kolonkarzinom. Die entzündlichen Veränderungen sind im histopathologischen Präparat nur auf die Mucosa und Submucosa begrenzt, typischerweise zeigen sich Kryptenabszesse [107]. Sowohl beim Morbus Crohn als auch bei der Colitis ulcerosa beinhaltet die Diagnostik eine Stuhluntersuchung auf Calprotectin, eine Untersuchung der

Entzündungsparameter im Blut und eine serologische Antikörperbestimmung (bei Morbus Crohn ASCA, bei Colitis ulcerosa pANCA) [108, 109]. Goldstandard ist die Ileokoloskopie, die im Fall eines Morbus Crohn um eine ÖGD erweitert wird. Beim Morbus Crohn zeigen sich aphthöse Schleimhautverletzungen und tiefe Ulcera, bei der Colitis ulcerosa eine gerötete, verletzte Schleimhaut mit flachen Ulcerationen [107]. Im Gegensatz zum Morbus Crohn, bei welchem Operationen aufgrund hoher Rezidivneigung grundsätzlich nicht sinnvoll erscheinen, ist die Colitis ulcerosa durch eine Proktokolektomie prinzipiell heilbar. Die Therapie der CED ist abhängig von Schweregrad, Verlauf und Befallsmuster. Im Schub werden orale Glucocorticoide verabreicht, eventuell in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin oder Aminosalicylaten (nur bei Colitis ulcerosa), welche auch zur Remissionserhaltung genutzt werden. Des Weiteren besteht die Möglichkeit der Gabe von Biologicals [107-109].

Die Inzidenz des Morbus Crohn liegt in Deutschland bei ca. 6,6/100.000/Jahr [110], die Prävalenz bei 30-55/100.000 [111]. Frauen und Männer erkranken etwa gleich häufig [112]. Die Colitis ulcerosa zeigt eine deutschlandweite Inzidenz von 3,9/100.000/Jahr [110] und eine Prävalenz von 24-28/100.000 Einwohner [111]. Männer und Frauen sind ebenfalls gleichermaßen betroffen [113]. Der Altersgipfel beider Erkrankungen liegt zwischen dem 3. und 4. Lebensjahrzehnt [112].

1.2.4.14 Autoimmunhepatitis

Die Autoimmunhepatitis ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung, deren Ätiologie unbekannt ist und die in eine Leberzirrhose sowie in ein hepatozelluläres Karzinom übergehen kann. Es besteht eine Assoziation zu anderen Autoimmunerkrankungen [114]. Körpereigene CD8⁺-Zellen greifen die Hepatozyten aufgrund einer Reaktion mit Antigenen auf deren Oberfläche an. Frauen im 3. Lebensjahrzehnt und Kinder zeigen zumeist eine akute ikterische Hepatitis mit Splenomegalie und Fieber sowie extrahepatischen Manifestationen an beispielsweise Nieren und Lunge. Peri- beziehungsweise postmenopausal treten eher eine langsam beginnende Abgeschlagenheit und Hepatomegalie mit Transaminasenerhöhung in Erscheinung [114]. Diagnostisch erfolgt zunächst der Ausschluss von Hepatitiden anderer Genese, dann der Nachweis von Antikörpern im Blutserum (unter anderem ANA, Anti-LKM-1 gegen Mikrosomen in Leber und Niere, SMA/SLA gegen die glatte Muskulatur und lösliches Leberprotein) und einer Hypergammaglobulinämie, eine Laborkontrolle der Leberwerte sowie eine Leberbiopsie [114]. Im akuten Schub sowie zur Rezidivprophylaxe erhalten die Patienten Glucocorticoide, eventuell in Kombination mit Azathioprin. Ultima Ratio ist eine Lebertransplantation [114].

Die Autoimmunhepatitis ist eine sehr seltene Erkrankung mit einer vermutlich europaweiten Inzidenz von 1-2/100.000/Jahr [115] und einer Prävalenz von 10-30/100.000

[115]. Weltweit wird die Prävalenz auf 23,5/100.000 und die Inzidenz auf 1,2/100.000/Jahr geschätzt [116]. 80% der Patienten sind weiblich, der Altersgipfel liegt zwischen 40 und 70 Jahren [115].

1.2.4.15 Spondylitis ankylosans

Die Spondylitis ankylosans sowie der Lichen ruber wurden zwar nicht gezielt abgefragt, beide konnten jedoch der Anamnese befragter Patienten entnommen werden. Da diese auch in der nachfolgenden Auswertung berücksichtigt werden, folgt der Vollständigkeit wegen ebenfalls ein kurzer Überblick über beide Krankheitsbilder.

Die Spondylitis ankylosans, ehemals auch als Morbus Bechterew bezeichnet, zählt zu den axialen Spondylarthritiden, die sich bei schleichendem Beginn zunächst durch meist nachts auftretende Schmerzen im unteren Rücken äußert [117]. Dieser, vor allem das Iliosakralgelenk, ist Hauptmanifestationsort der Erkrankung. Es können, meist im Rahmen asymmetrischer Arthritiden, auch periphere Gelenke oder andere Organe, beispielsweise Augen, Herz oder der Gastrointestinaltrakt, betroffen sein. Die Spondylitis ankylosans ist mit dem Rheumafaktor HLA-B27 assoziiert. Im Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Versteifung der Wirbelsäule [117]. Diagnostisch werden bildgebende Verfahren, zumeist eine Röntgenaufnahme des Skeletts, sowie eine umfassende Labordiagnostik durchgeführt [117]. Die Therapie besteht aus der Gabe von NSAR, Glucocorticoiden sowie Physiotherapie [117].

Die Spondylitis ankylosans weist eine Prävalenz von etwa 0,3-0,5% in Mitteleuropa auf [118] (zitiert nach [119]). Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen [120], bei welchen jedoch die Klinik milder verläuft und viele deshalb nicht diagnostiziert werden [121]. Meist manifestiert sich die Erkrankung noch vor dem 30. Lebensjahr [122]. Die Inzidenz in Deutschland beträgt 7/100.000/Jahr [123].

1.2.4.16 Lichen ruber

Lichen ruber ist eine autoimmunbedingte Zerstörung der basalen Keratinozyten [124]. Unter den verschiedenen Unterformen ist der Lichen ruber planus die häufigste. Die Erkrankung äußert sich durch Plaques, bestehend aus konfluierenden, geröteten, stark juckenden Papeln mit einer weißlichen Wickham-Streifung, welche bevorzugt an den Beugeseiten der Extremitäten auftreten [125]. Ein isomorpher Reizeffekt kann beobachtet werden. Oftmals liegt zusätzlich ein Befall der Schleimhäute vor (Lichen ruber mucosae). Die Diagnosestellung erfolgt klinisch sowie mittels histopathologischem Nachweis des Entzündungsgeschehens im dermoepidermalen Bereich [125]. Therapeutisch werden, bei ausbleibender Spontanheilung, zunächst lokal topische Glucocorticoide ein-

gesetzt. In schweren Fällen kann diese auf ein systemisches Konzept mit oraler Verabreichung von Glucocorticoiden oder Acitretin, gegebenenfalls auch eine PUVA-Therapie ausgeweitet werden [124, 125].

Der Lichen ruber ist eine häufige Hauterkrankung, deren Prävalenz in Deutschland bislang nicht näher bekannt ist. Es existieren Angaben zur Schätzung der weltweiten Prävalenz, diese liegt demzufolge bei etwa 0,6-1,2% [126] (zitiert nach [127]). Angaben zur Inzidenz sind unbekannt. Das durchschnittliche Alter bei Erstmanifestation liegt zwischen 30 und 60 Jahren, Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer [128].

1.2.4.17 Pollenbedingte allergische Rhinitis

Die pollenbedingte beziehungsweise saisonale allergische Rhinitis zählt zu den Atemwegserkrankungen [129]. Meist manifestiert sich diese vor dem 30. Lebensjahr, es zeigt sich eine familiäre Häufung. Über die Atemwege aufgenommene Allergene lösen eine IgE-vermittelte Entzündung der Nasenschleimhaut aus, es kommt zu Symptomen wie Atembeschwerden, Juckreiz in der Nase und den Augen, sowie Niesen und wässrige Rhinitis [129]. Die Diagnostik erfolgt mittels Pricktest. Des Weiteren können IgE-Antikörper im Blut bestimmt werden. Mit der Pollenallergie sind oftmals weitere HNO-Erkrankungen vergesellschaftet, beispielsweise eine chronische Sinusitis. Nicht selten manifestiert sich später ein Asthma bronchiale [129]. Die Therapie besteht aus einer Allergenkarenz, medikamentös wird mit Corticosteroiden und Antihistaminika behandelt. Bei bekannten Allergenen sollte eine Hyposensibilisierung erfolgen [129].

Die Lebenszeitprävalenz der pollenbedingten allergischen Rhinitis in Deutschland beträgt 14,8% bei Erwachsenen, bei Kindern 10,7% [65]. Im Rahmen einer Studie zur Häufigkeit allergischer Krankheiten in Deutschland gaben 16,5% der Frauen und 13,0% der Männer an, an Heuschnupfen zu leiden [66]. Zur Inzidenz gibt es kaum Literatur. Die meisten Neuerkrankungen finden sich im Kinder- bis jungen Erwachsenenalter [130]. Eine finnische Studie belegt eine Inzidenz bei jungen Erwachsenen von 13,4/1.000 Personenjahren (männlich) beziehungsweise 11,4/1.000 Personenjahren (weiblich) [131]. Andere Quellen berichten von einer europaweiten Inzidenz von ca. 12-16% [132].

1.2.5 Epidemiologie

Insgesamt beträgt die geschätzte Inzidenz für alle Autoimmunerkrankungen 90/100.000 pro Jahr, die Prävalenz 3.225/100.000, 80% der Betroffenen sind weiblich [54]. Deutlich wird, dass sich die einzelnen Erkrankungen in ihrer Epidemiologie stark voneinander unterscheiden. *Cooper et al.* nennen einige Faktoren, die diese Varianz begründen: Autoimmunerkrankungen betreffen in den meisten Fällen deutlich mehr Frauen als Männer,

je nach Erkrankung ergeben sich unterschiedliche Altersgipfel in Anbetracht der Erstmanifestation. Ein Peak für gehäuftes Auftreten von Autoimmunerkrankungen zeigt sich im Alter zwischen 30 und 50 Jahren [54]. Zudem bestehen sowohl ethnische als auch demographische Unterschiede: die Anzahl an Diabetes mellitus Typ I Erkrankten oder MS-Patienten steigt an, wohingegen die Zahl an Patienten mit Rheuma auf einem Niveau stagniert [54]. Da sich die Fallgruppe aus Patienten in Deutschland zusammensetzt, wurden epidemiologische Daten ebenfalls aus Deutschland zur besseren Vergleichbarkeit bevorzugt. Aufgrund der zum Teil mangelhaften Datenlage mussten jedoch Daten aus anderen Ländern zum Vergleich herangezogen werden. Europäische Daten wurden, falls vorhanden, weltweiten Studien vorgezogen. Die Angaben variieren zum Teil je nach Quelle erheblich. Tabelle 1 soll eine Übersicht über die epidemiologischen Daten der einzelnen Autoimmunerkrankungen, welche in der Fallgruppe vorkommen, geben.

Autoimmunerkrankung	Inzidenz	Prävalenz	Verhältnis m:w
Hashimoto-Thyreoiditis	1/1.000/Jahr (weltweit) ¹	0,8-4,6% (weltweit) ¹	1:8-10 (weltweit) ²
Morbus Basedow	17,7/100.000/Jahr (Schweden) ³	ca. 1,15% (USA) ⁴	1:5-6 ³
Systemischer Lupus erythematodes	3,8-4,8/100.000/Jahr (Europa) ⁵	ca. 0,0367% ⁶	1:4 ⁶
Pemphigus vulgaris	1-2/1.000.000/Jahr ⁷	ca. 0,0095% ⁸	1:1,33 ⁸
Rheumatoide Arthritis	5-50/100.000/Jahr (weltweit) ⁹	0,5-1% (weltweit) ⁹	1:3 (weltweit) ⁹
Atopische Dermatitis	*	3,5% (Erwachsene) ¹⁰	1:1,26 ¹¹
Vitiligo	*	0,5-2% (weltweit) ¹²	1:1 (weltweit) ¹³
Asthma bronchiale	95/100.000/Jahr (Minnesota) ¹⁴	7,6% (Erwachsene) ¹⁵	1:1,36 ¹¹
Zöliakie	1,27/100.000/Jahr (Dänemark) ¹⁶	0,3% ¹⁷	1:2,8 (Großbritannien) ¹⁸
Psoriasis vulgaris	230/100.000/Jahr (Italien) ¹⁹	2,5% ²⁰	1:1 ²⁰
Sarkoidose	5-60/100.000/Jahr (Europa) ²¹	0,44% ²¹	1:1,32 (Europa) ²²
Diabetes mellitus Typ I	5,7/100.000/Jahr ²³	0,455% ²³	*
Multiple Sklerose	3,5-5/100.000/Jahr (weltweit) ²⁴	0,1491-0,289% ^{25, 26}	1:2,29 ²⁶
Morbus Crohn	6,6/100.000/Jahr ²⁷	0,03-0,055% ²⁸	1:1 ²⁹
Colitis ulcerosa	3,9/100.000/Jahr ²⁷	0,024-0,028% ²⁸	1:1 ³⁰
Autoimmunhepatitis	1-2/100.000/Jahr (Europa) ³¹	0,01-0,03% (Europa) ³¹	1:4 (Europa) ³¹
Spondylitis ankylosans	7/100.000/Jahr ³²	0,3-0,5% (Mitteleuropa) ³³	2:1 ³⁴
Lichen ruber	*	0,6-1,2% (weltweit) ³⁵	1:2 ³⁶
Pollenbedingte allergische Rhinitis	12-16% (Europa) ³⁷	14,8% (Lebenszeitprävalenz Erwachsener) ¹⁰	1:1,27 ¹¹
* keine genauen Angaben	¹⁰ [65]	²⁰ [88]	²⁹ [112]
¹ [46]	¹¹ [66]	²¹ [96] (zitiert nach [97])	³⁰ [113]
² [49]	¹² [72]	²² [99]	³¹ [115]
³ [53]	¹³ [74]	²³ [101]	³² [123]
⁴ [54]	¹⁴ [80]	²⁴ [102]	³³ [118] (zitiert nach [119])
⁵ [57]	¹⁵ [78]	²⁵ [106]	³⁴ [120]
⁶ [56]	¹⁶ [86]	²⁶ [104]	³⁵ [126] (zitiert nach [127])
⁷ [59]	¹⁷ [82]	²⁷ [110]	³⁶ [128]
⁸ [61]	¹⁸ [85]	²⁸ [111]	³⁷ [132]
⁹ [62]	¹⁹ [91] (zitiert nach [92])		

Tab. 1: Übersicht über die epidemiologischen Daten der einzelnen Autoimmunerkrankungen in der Bevölkerung Deutschlands (sofern nicht anders angegeben).

1.3 Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit Cushing-Syndrom

Da Mota et al. berichten in ihrem 2011 veröffentlichten Review von Patienten, aus deren Anamnese nach erfolgreicher chirurgischer Therapie des Cushing-Syndroms und unter normalisierten Cortisolwerten sowohl neu aufgetretene Autoimmunerkrankungen als auch Exazerbationen oder Schübe bereits bekannter Autoimmunerkrankungen hervorgehen [133]. Der Hypercortisolismus und die damit verbundene Immunsuppression sorgen während der aktiven Cushing-Erkrankung für eine Besserung der Symptomatik der Autoimmunopathien. Zudem wird die IgE-Synthese unterdrückt, welche bei der Entstehung von allergischen Reaktionen eine zentrale Rolle spielt. Bei 11 von 66 Patienten, die sich zum Studienzeitpunkt in Remission befanden, konnten floride Autoimmun- sowie allergische Erkrankungen diagnostiziert werden, bei 8 Patienten erstmals, 3 Patienten hatten einen Schub einer bereits bekannten Erkrankung [133]. Alle 11 Patienten litten zuvor an einem ACTH-abhängigen Cushing-Syndrom, 8 Patienten hatten ein Mikroadenom, 2 Patienten ein Makroadenom [133]. Bei einem Patienten war ein neuroendokriner Tumor der Lunge ursächlich für den Hypercortisolismus [133]. Autoimmunerkrankungen, die diese 11 Patienten zeigten, waren Psoriasis in 2 Fällen, Sarkoidose, Morbus Basedow, und primär biliäre Zirrhose; 2 Patienten litten an Asthma, 3 Patienten entwickelten ein allergisches Ekzem, ein Patient litt unter einem Rosazea-ähnlichen Ausschlag [133]. Es finden sich weitere Publikationen, in denen der Zusammenhang von neu auftretenden oder exazerbierten Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit Cushing-Syndrom thematisiert wird. Hier werden die Rheumatoide Arthritis, Zöliakie, Sarkoidose, Systemischer Lupus erythematoses, Vitiligo, Atopische Dermatitis, und autoimmuner Pemphigus im Zusammenhang genannt [134-143]. Am häufigsten beschrieben wird das Auftreten von Autoimmunthyreoiditiden [134, 144-151]. Im Gegensatz zur Veröffentlichung von *Da Mota et al.* ist in den übrigen Einzelberichten die Ursache des Cushing-Syndroms nicht immer ACTH-abhängig, auch erfolgte die Therapie nicht ausschließlich chirurgisch.

2 Fragestellung und Zielsetzung

Nach ausführlicher Literaturrecherche lässt sich festhalten, dass ein gehäuftes Auftreten von Autoimmunopathien bei Patienten mit Cushing-Syndrom zwar mehrfach beschrieben wurde, die Datenlage bezüglich größerer Fallgruppen hinsichtlich des Auftretens sowie der Häufung der einzelnen Autoimmunerkrankungen jedoch sehr gering ist. Zum Entstehungszeitpunkt der vorliegenden Studie 2016 betreute die Spezialambulanz für Patienten mit Cushing-Syndrom des Klinikums der Universität München Standort Innenstadt 204 Patienten mit gesichertem Cushing-Syndrom – eine für die Fragestellung dieser Arbeit wertvolle und verglichen mit ähnlichen Studien nie zuvor dokumentierte Kohortengröße.

Analog zu den literarisch beschriebenen Studien wurde in der vorliegenden Arbeit das gehäufte Auftreten von Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit Cushing-Syndrom untersucht. Hierfür wurden anamnestische, mittels Fragebogen erhobene und durch Aktenrecherche gewonnene Angaben der Patienten mit epidemiologischen Daten der Allgemeinbevölkerung verglichen. Diese stellte die gesunde, nicht am Cushing-Syndrom erkrankte Kontrollgruppe dar. Die Fall- und Kontrollgruppe (Allgemeinbevölkerung) wurden bezüglich der Auftretenshäufigkeit, des Alters bei Erstmanifestation von Autoimmunerkrankungen sowie der Geschlechterverteilung untersucht und gegenübergestellt. Zudem erfolgte die Einteilung des Patientenkollektivs in Subgruppen hinsichtlich der Ätiologie sowie der klinischen Ausprägung des Hypercortisolismus. Im Anschluss wurden diese miteinander in Bezug auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose, die Symptomausprägung vorliegender Autoimmunerkrankungen sowie deren zeitlichen Verlauf der autoimmunbedingten Symptomatik in Korrelation mit dem Verlauf der Cushing-Symptomatik verglichen.

Ziel der Arbeit war es, anhand einer großen Kohorte die Hypothese zu prüfen, ob Patienten mit Cushing-Syndrom im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko aufweisen, Autoimmunopathien zu entwickeln oder zu Exazerbationen bereits bestehender Erkrankungen neigen. Zudem sollten einzelne, besonders häufig auftretende Autoimmunerkrankungen herausgearbeitet werden, um über eine zukünftige Notwendigkeit möglicher Screeningmethoden nachzudenken und somit frühzeitige Therapien einzuleiten sowie einen symptomärmeren Verlauf generieren zu können.

3 Materialien, Methoden und Patientenkollektiv

3.1 Materialien

3.1.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie mit Patienten des Deutschen Cushing-Registers. Hierfür wurden diese im Zeitraum von November 2016 bis einschließlich Mai 2017 mittels eines Fragebogens anamnestisch zum Thema „Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit Cushing-Syndrom“ befragt. Diese Angaben wurden durch Vorerkrankungen und -befunde aus der Krankenakte ergänzt.

3.1.2 Deutsches Cushing-Register und Ethikvotum

Das Deutsche Cushing-Register (Deutsches Cushing-Syndrom Register, CUSTODES) wird seit der Gründung 2012 durch die Else-Kröner-Fresenius-Stiftung gefördert. Durch die Teilnahme mehrerer Standorte, dem Hauptsitz des Registers an der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der Ludwig-Maximilians-Universität in München, des Max-Planck-Instituts München, der Universitätsklinik in Würzburg, Düsseldorf, Dresden, Erlangen und Tübingen sowie der Endokrinologiepraxis Berlin-Charlottenburg, kann das Register eine große Kohorte bei der niedrigen Prävalenz des Cushing-Syndroms generieren. Der Einschluss neuer Patienten in das Register beinhaltet ein Aufklärungsgespräch durch den betreuenden Studienarzt sowie eine Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung durch Studienärzte, Doktoranden und der Study Nurse.

Die vorliegende Studie ist durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität begutachtet und freigegeben worden. Bei Eintritt in das Register gaben die Patienten ihr schriftliches Einverständnis zur Verwendung ihrer Daten in anonymisierter Form.

3.2 Methoden

3.2.1 Durchführung der Datenerhebung und statistische Methoden

Die Datenerhebung erfolgte sowohl durch Recherche der Anamnese in den Patientenakten als auch durch persönliche Befragung der Patienten anhand eines eigens erstellten Fragebogens. Alle Patienten wurden über das Ziel der Befragung aufgeklärt, welche im Anschluss an deren Einwilligung durchgeführt wurde. Die Befragung fand entweder

persönlich im Rahmen der Sprechstunde der Cushing-Ambulanz (in der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der Ludwig-Maximilians-Universität in München) statt oder telefonisch, falls die Patienten im Zeitraum der Befragung nicht persönlich angetroffen wurden. Als Vorlage diente in beiden Fällen derselbe Fragebogen. Bei Patienten mit Sprachbarriere oder dementiellem Syndrom wurden die Daten fremdanamnestisch im Beisein des Patienten durch eine Begleitperson oder einen Familienangehörigen erhoben. Die statistischen Auswertungen sowie deren grafische Darstellung wurden allesamt mit Microsoft Excel und Word 2016 durchgeführt. Die Analyse der Daten erfolgte rein deskriptiv.

3.2.2 Aufbau und Inhalt des Fragebogens

Der Patientenfragebogen „Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit Cushing-Syndrom“ umfasst insgesamt 9 Seiten und ist im Anhang (Anhang A) beigelegt.

Neben der Aufnahme der Stammdaten und einer allgemeinen Anamnese dient der erste Teil des Fragebogens zur Erfassung einer detaillierten Anamnese des Cushing-Syndroms der Patienten: die Daten des Symptombeginns und der Diagnosestellung sowie die Ätiologie des Cushing-Syndroms, Daten eventueller Operationen sowie die Art des operativen Eingriffs und Daten möglicher Rezidive. Um eine Abfrage der allgemeinen Anamnese zu erleichtern, wurden durch Recherche der Patientenakten bereits vor dem Interview Medikation, Vorerkrankungen und Daten vergangener Krankenhausaufenthalte erfasst, welche in der späteren Befragung gemeinsam mit dem Patienten auf Vollständigkeit überprüft und gegebenenfalls ergänzt oder korrigiert wurden.

Anhand einer Tabelle wurden die Patienten gezielt nach dem Auftreten einiger Autoimmunerkrankungen in deren Anamnese befragt. Autoimmunopathien, die in dieser Tabelle nicht aufgelistet waren, jedoch aus der Patientenanamnese hervorgingen, wurden bei der nachfolgenden Befragung sowie der anschließenden Auswertung ebenfalls berücksichtigt. Ebenso wurden der aktuell behandelnde Facharzt sowie derjenige Arzt erfasst, welcher die Diagnose erstmals stellte. Eine Abfrage nach Daten und Gründen fachärztlicher Konsultationen wurde ebenfalls integriert. Ziel war eine mögliche Akteneinsicht bei lückenhafter Eigenanamnese nach Zustimmung des Patienten zur Vervollständigung der Daten und Präzision der Krankengeschichte.

Der darauffolgende Abschnitt befasst sich mit genaueren Details zu bekannten Autoimmunerkrankungen bei den Befragten und fand aus diesem Grund auch nur bei Patienten Verwendung, die laut Krankenakte oder anamnestischen Berichten unter einer oder mehreren Autoimmunerkrankungen leiden. Speziell für die genannten Autoimmunerkrankungen sollte der Zeitpunkt der Erstdiagnose, eventuelle Änderungen in Präparat und Dosis der Medikation sowie die sich gegebenenfalls verändernde Symptomstärke

erfasst werden. Die Symptomstärke sollten die Patienten anhand einer Likert-Skala von 1 bis 10 zu den Zeitpunkten „vor Beginn der Cushing-Symptomatik“, „während des Cushing-Syndroms“ sowie „nach erfolgreicher Therapie des Cushing-Syndroms“ bewerten, wobei 1 „asymptomatisch“ und 10 „unerträgliche Symptomatik“ bedeutet. Wurden mehrere Autoimmunopathien angegeben, wurde der Abschnitt für jede einzelne wiederholt.

Im letzten Abschnitt des Fragebogens wurden die Patienten nach typischen Symptomen einiger Autoimmunerkrankungen sowie deren Auftreten und Stärke in zeitlicher Korrelation zum Cushing-Syndrom befragt. In Bezug auf die einzelnen Symptome sollte jeweils eine zeitliche Angabe gemacht werden, ob diese vor, während oder nach erfolgreicher Therapie des Cushing-Syndroms unterschiedlich ausgeprägt waren. Ziel sollte sein, einen möglichen Symptomenkomplex bei Patienten zu erkennen, welcher gegebenenfalls auf die Entwicklung einer bis dato noch nicht diagnostizierten Autoimmunopathie hinweisen könnten.

Auch der Zusammenhang zwischen dem Auftreten sowie der Ausprägung einer Allergiesymptomatik bei Patienten mit Cushing-Syndrom sollte untersucht werden. Hierfür wurden diese im letzten Teil des Fragebogens nach Erstmanifestationen von Allergien nach erfolgreicher Behandlung des Cushing-Syndroms befragt. Außerdem wurde bei vorhandener Pollenallergie nach der Stärke der Symptome in zeitlicher Korrelation zum Verlauf der Cushing-Erkrankung gefragt. Die Symptomstärke wurde ebenfalls anhand einer Likert-Skala von 1 bis 10 zu den Zeitpunkten vor, während und nach Therapie des Cushing-Syndroms bewertet. 1 auf der Skala bedeutet „asymptomatisch“, 10 bedeutet „unerträgliche Symptomatik“.

3.3 Patientenkollektiv

3.3.1 Definition der Fallgruppe

Es wurden 158 Patienten der Cushing-Ambulanz der Medizinischen Klinik IV der Ludwig-Maximilians-Universität München Standort Innenstadt in die Befragung eingeschlossen. Diese waren oder sind zum Zeitpunkt der Befragung an einem gesicherten Cushing-Syndrom adrenaler, zentraler oder ektopter Genese erkrankt.

Laborchemisch wurden in der Cushing-Ambulanz München zur Diagnostik eines Cushing-Syndroms die Cortisolkonzentration im 24h-Sammelurin sowie die Serum-Cortisol-Konzentration in der Früh nach abendlicher, oraler Einnahme von 1mg Dexamethason bestimmt. Des Weiteren führten die Patienten selbstständig die Bestimmung des Speichelcortisols durch, in dem sie 5 Speichelproben im Abstand von jeweils 4 Stunden

an einem Tag sammelten. Bei pathologischen Werten in zwei der drei Tests, also erhöhten Cortisolwerten im Sammelurin ($>83\mu\text{g}/24\text{h}$), im Serum nach Dexamethason-Einnahme ($>1,8\mu\text{g}/\text{dl}$) oder bei erhöhten Werten ($>1,5\text{ng}/\text{ml}$) und aufgehobener Tagesrhythmik der Cortison-Konzentration im Speichel, wurde die Diagnose Cushing-Syndrom gestellt. Zur Differenzierung der Ätiologie wurde die Labordiagnostik um die Bestimmung des basalen ACTH-Wertes im Serum erweitert. Werte unter $4\mu\text{g}/\text{dl}$ sprechen für ein ACTH-unabhängiges Cushing-Syndrom, ACTH-Werte über $4\mu\text{g}/\text{dl}$ für eine ACTH-abhängige Form. Zur weiteren Diagnostik wurden ein CRH-Test sowie ein hochdosierter Dexamethason-Hemmtest mit 8mg ergänzt. Eine Bildgebung erfolgte in der Regel nach Abschluss der Labortests.

Alle befragten Patienten sind im Deutschen Cushing-Register eingeschlossen und waren mit der Befragung einverstanden. Zum Zeitpunkt der Befragung wurden 204 Patienten mit Cushing-Syndrom am Standort München betreut. Ausschlusskriterien wurden nicht festgelegt. Die Unmöglichkeit der Durchführung des Interviews aufgrund einer Sprachbarriere oder Gründe der Unerreichbarkeit einiger Patienten sowie ein fehlendes Einverständnis führten dazu, dass 46 Patienten nicht befragt werden konnten und sich die Zahl der teilnehmenden Patienten auf 158 reduzierte. Das Patientenkollektiv wird in Tabelle 24 dargestellt (Anhang B).

3.3.2 Definition der Vergleichsgruppe

Verglichen wurden die Daten der Fallgruppe zum einen mit epidemiologischen Daten der Autoimmunerkrankungen aus Deutschland sowie international. Zwar wurden bei diesen recherchierten statistischen Erhebungen nicht zwischen Patienten mit Cushing-Syndrom und Patienten ohne Cushing-Syndrom differenziert, aufgrund der geringen Inzidenz und Prävalenz des Cushing-Syndroms ist dies jedoch vernachlässigbar. Zum anderen konnte die Fallgruppe in Kohorten unterteilt werden, welche sich hinsichtlich ihres Geschlechts, ihrer unterschiedlichen Ätiologie („adrenal“, „hypophysär und „ektop“) und der Ausprägung der Symptomatik („MACS“, „klinisch ausgeprägt“, „klinisch mild“) des Cushing-Syndroms unterscheiden. Diese Subgruppen konnten hinsichtlich des Auftretens von Autoimmunerkrankungen miteinander verglichen werden. Patienten, mit klinisch ausgeprägtem Cushing-Syndrom zeigten die bereits genannten phänotypischen Stigmata deutlich, Patienten mit mildem Verlauf klinisch zeigten wenige bis keine Symptome. Da sich der Großteil der Patienten zum Zeitpunkt der Befragung in Remission befand, konnte vor allem die phänotypische Ausprägung der cushing-typischen Stigmata nicht eigens in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt werden. Die Einteilung der Pa-

tienten in diese Gruppen erfolgte viel mehr anhand derer eigenen Angaben und subjektiver Bewertung des klinischen Schweregrads ihrer Erkrankung. Der ursächliche Tumor war bei Patienten mit geringer Symptomatik teilweise ein Zufallsbefund.

4 Ergebnisse

4.1 Ätiologie und Klinik des Cushing-Syndroms der Fallgruppe

Es wurden 158 der 204 von der Cushing-Ambulanz München betreuten Patienten befragt, welche nachweislich an einem Cushing-Syndrom erkrankt sind oder waren.

Tabelle 2 stellt einen Überblick über die befragten Patienten, deren Stammdaten sowie Genese des Cushing-Syndroms und Komorbiditäten dar.

	m (n=42)		w (n=116)		Gesamt (n=158)	
Alter (Jahre)	51,90		55,28		54,39	
Größe (cm)	174,83		162,91		166,01	
Gewicht (kg)	82,48		75,05		77,03	
BMI (kg/m ²)	26,98		28,28		27,95	
arterielle Hypertonie	n=19		n=47		n=66	
Diabetes mellitus	n=7		n=22		n=29	
Ätiologie des Cushing-Syndroms	adr	12	adr	36	adr	48
	ekt	3	ekt	11	ekt	14
	MC	26	MC	68	MC	94
	unkl	1	unkl	1	unkl	2
Klinische Ausprägung des Cushing-Syndroms	kl	33	kl	96	kl	129
	MACS	6	MACS	12	MACS	18
	mi	3	mi	8	mi	11
OP	keine	4	keine	12	keine	16
	ADx	6	ADx	23	ADx	29
	BADx	11	BADx	21	BADx	32
	LKRes	2	LKRes	7	LKRes	9
	TSS	19	TSS	52	TSS	71
			ThRes	1	ThRes	1
Rezidiv	n=2		n=11		n=13	
Cortison-Substitution zum Zeitpunkt der Befragung	n=24		n=52		n=76	
Zeitpunkt des Interviews	während CS	4	während CS	12	während CS	16
	nach CS	38	nach CS	104	nach CS	142
Autoimmunerkrankung	keine AID	34	keine AID	78	keine AID	112
	eine AID	7	eine AID	28	eine AID	35
	zwei AID	1	zwei AID	9	zwei AID	10
			drei AID	1	drei AID	1

Tab. 2: Übersicht über das Gesamtkollektiv. aHT = arterielle Hypertonie. DM = Diabetes mellitus. Ä = Ätiologie. K = Klinik. +/- = ja/nein. CoSub = Cortison-Substitution/Nebennierenrindeninsuffizienz zum Zeitpunkt der Befragung. MC = Morbus Cushing. adr = adrenales Cushing-Syndrom. ekt = ektopes Cushing-Syndrom. unkl = Ätiologie unklar. kl = klinisch ausgeprägt. mi = milde Klinik. ADx = unilaterale Adrenalektomie. BADx = bilaterale Adrenalektomie. TSS = Transssphenoidale OP. LKRes = Resektion eines Lungenkarzinoids. ThRes = Resektion eines Thymus-Tumors. n = nach erfolgreicher Therapie des Cushing-Syndroms. c = während des Cushing-Syndroms.

Unter den 158 Patienten waren 116 (73%) Frauen und 42 Männer (27%). Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Befragung betrug 54,38 Jahre, wobei die Frauen mit einem medianen Alter von 55,28 gering älter waren als die Männer mit 51,90 Jahren.

94 (60%) aller befragten Patienten erlitten ein Cushing-Syndrom zentralen Ursprungs, 48 (30%) waren an adrenalem und 14 (9%) an ektopem Cushing-Syndrom erkrankt. Bei

2 Patienten (1%) war die Genese unklar. Abbildung 1 zeigt die Verteilung der einzelnen Ätiologien.

Ätiologie des Cushing-Syndroms der Fallgruppe

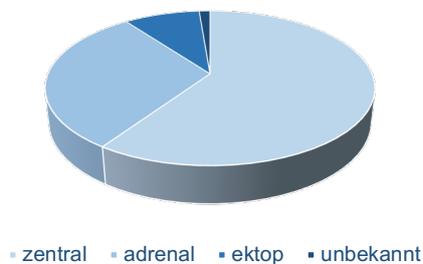


Abb. 1: Häufigkeiten der einzelnen Ätiologien des Cushing-Syndroms in der Fallgruppe.

Zum Zeitpunkt der Befragung waren 142 (90%) der Patienten durch operative Entfernung des Tumors in vollständiger Remission. 13 dieser Patienten verzeichneten Rezidive in ihrer Anamnese, bevor sie sich zum Befragungszeitpunkt in Remission befanden. 16 (10%) der 158 befragten Patienten waren zu diesem Zeitpunkt (noch) nicht operiert. Davon hatten 12 Patienten ein MACS und 4 Patienten ein florides Cushing-Syndrom. 2 dieser 4 Patienten litten unter einer schweren klinischen Symptomatik ihres Cushing-Syndroms und erhielten eine medikamentöse Therapie (Ketoconazol). Die anderen beiden Patienten hatten einen milden klinischen Verlauf, auf eine medikamentöse Therapie wurde verzichtet. Insgesamt erhielten somit 144 der 158 Patienten zu diesem Zeitpunkt eine Therapie, entweder konservativ oder operativ. In Remission befanden sich jedoch lediglich die oben genannten 142 Patienten.

Die Patienten konnten zudem nach Schwere der Klinik eingeteilt werden: bei 129 (82%) trat ein klinisch ausgeprägtes Bild mit schwerer Symptomatik auf, bei 11 (7%) eine eher mildere Klinik und insgesamt 18 (11%) aller 158 befragten Patienten hatten ein MACS. Fasst man diese beiden letzteren Patientengruppen zu einer mit klinisch mildem bis inapparentem Cushing-Syndrom zusammen, haben diese 29 Patienten insgesamt einen Anteil von 18% an der Gesamtkohorte. Abbildung 2 stellt dies grafisch dar.

Klinische Symptomatik des Cushing-Syndroms

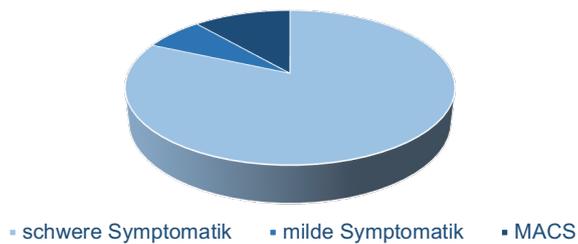


Abb. 2: Aufteilung der Patienten hinsichtlich des Schweregrads der klinischen Symptomatik des Cushing-Syndroms.

Bei Patienten, die eine Symptomatik bezüglich ihres Cushing-Syndroms entwickelten, wurde die Zeitspanne zwischen dem Auftreten erster Symptome und der erstmals durch einen Arzt gestellten Diagnose des Cushing-Syndroms ermittelt. Insgesamt waren dies 140 Patienten. 18 Patienten mit MACS wurden aufgrund fehlender Symptome nicht berücksichtigt. Tabelle 3 sind die unterschiedlichen Längen dieser Zeitspanne beim Gesamtkollektiv sowie den einzelnen Subgruppen zu entnehmen.

Patientengruppe	Zeitspanne zwischen erstmaligem Auftreten von Symptomen des CS bis zur Erstdiagnose dessen
Gesamtkollektiv (n=140)	48,99
Frauen (n=104)	50,89
Männer (n=36)	43,45
Patienten mit ausgeprägter Klinik (n=129)	49,87
Patienten mit milder Klinik (n=11)	21,25

Tab. 3: Dauer der Zeitspanne zwischen erstmaligem Auftreten von Symptomen des Cushing-Syndroms bis zur Erstdiagnose dessen in Monaten. Verglichen werden das Gesamtkollektiv mit den einzelnen Subgruppen. Patienten mit MACS werden nicht berücksichtigt.

Die Zeitspanne von Beginn der Symptomatik bis zur finalen OP wurde ebenfalls erfasst. Diese markiert klinisch den Zeitraum, in dem sich der Patient im Hypercortisolismus befand und folglich gegebenenfalls immunsupprimiert durch die körpereigene Überproduktion von Glucocorticoiden war. Nicht berücksichtigt wurden Patienten mit MACS (n=18) aufgrund fehlender Angabe eines Symptombeginns ebenso wie Patienten, die zum Befragungszeitpunkt nicht in klinischer Remission waren oder keine Operation erhalten haben (n=4) und deren Immunsuppression somit zum Zeitpunkt des Interviews noch gegenwärtig war. Somit reduzierte sich die Gesamtzahl für diese Berechnung von 158 Be-

fragten auf 136 Patienten. Frauen gegenüber Männern als auch symptomatisch schwerer Betroffene gegenüber Patienten mit milderer Klinik waren über einen deutlich längeren Zeitraum immunsupprimiert. Die durchschnittliche Dauer der mutmaßlichen Immunsuppression ist Tabelle 4 zu entnehmen.

Patientengruppe	Zeitspanne zwischen erstmaligem Auftreten von Symptomen des CS bis zu dessen finalen Therapie in Monaten
Gesamtkollektiv (n=136)	68,81
Frauen (n=100)	73,52
Männer (n=36)	55,09
Patienten mit ausgeprägter Klinik (n=127)	69,69
Patienten mit milder Klinik (n=9)	41,25

Tab. 4: Dauer der Zeitspanne zwischen erstmaligem Auftreten von Symptomen des Cushing-Syndroms bis zur finalen Therapie dessen in Monaten. Verglichen werden das Gesamtkollektiv mit den einzelnen Subgruppen. Patienten mit MACS sowie Patienten, welche sich zum Befragungszeitpunkt nicht in Remission befanden, wurden nicht berücksichtigt.

4.2 Autoimmunerkrankungen in der Fallgruppe

4.2.1 Inzidenzen und Prävalenzen von Autoimmunerkrankungen in der Fallgruppe verglichen mit denen der Allgemeinbevölkerung

Innerhalb der Fallgruppe, bestehend aus 158 Patienten, zeigte sich eine Gesamtprävalenz der Autoimmunerkrankungen von 29%, das heißt, bei 46 aller Befragten war die Diagnose mindestens einer Autoimmunerkrankung gesichert. 38 (83%) dieser Patienten waren weiblich, 8 (17%) männlich. Bei 35 Patienten (22% aller Befragten), wurden eine, bei 10 Patienten (6%) 2 und bei einer Patientin (1%) 3 Autoimmunerkrankungen diagnostiziert.

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Geschlechterverteilung und Prävalenzen der Autoimmunerkrankungen der Normalbevölkerung, verglichen mit denen der Fallgruppe.

Autoimmunerkrankung	Prävalenz (Allgemeinbevölkerung)	Verhältnis m:w (Allgemeinbevölkerung)	Prävalenz (Fallgruppe)	Verhältnis m:w (Fallgruppe)
Hashimoto-Thyreoiditis	0,8-4,6% (weltweit) ¹	1:8-10 ²	13,92% (22/158)	1:21
Morbus Basedow	ca. 1,15% (USA) ³	1:5-6 ⁴	1,27% (2/158)	nur Frauen betroffen
Systemischer Lupus erythematodes	ca. 0,0367% ⁵	1:4 ⁵	1,27% (2/158)	nur Frauen betroffen
Pemphigus vulgaris	ca. 0,0095% ⁶	1:1,33 ⁶		
Rheumatoide Arthritis	0,5-1% ⁷	1:3 ⁷	4,43% (7/158)	1:6
Atopische Dermatitis	3,5% (Erwachsene) ⁸	1:1,26 ⁹	3,8 (6/158)	1:3
Vitiligo	0,5-2% (weltweit) ¹⁰	1:1 (weltweit) ¹¹	2,53% (4/158)	1:3
Asthma bronchiale	7,6% (Erwachsene) ¹²	1:1,36 ⁹	4,43% (7/158)	1:2,5
Zöliakie	0,3% ¹³	1:2,8 (Großbritannien) ¹⁴		
Psoriasis vulgaris	2,5% ¹⁵	1:1 ¹⁵	1,9% (3/158)	1:2
Sarkoidose	0,44% ¹⁶	1:1,32 (Europa) ¹⁷	0,63% (1/158)	nur Frauen betroffen
Diabetes mellitus Typ I	0,455% ¹⁸	*		
Multiple Sklerose	0,1491-0,289% ^{19,20}	1:2,29 ²⁰	0,63% (1/158)	nur Frauen betroffen
Morbus Crohn	0,03-0,055% ²¹	1:2 ²²		
Colitis ulcerosa	0,024-0,028% ²¹	1:1 ²³	0,63% (1/158)	nur Frauen betroffen
Autoimmunhepatitis	0,01-0,03% (Europa) ²⁴	1:4 (Europa) ²⁴		
Spondylitis ankylosans	0,3-0,5% (Mitteleuropa) ²⁵	2:1 ²⁶	0,63% (1/158)	nur Männer betroffen
Lichen ruber	0,6-1,2% (weltweit) ²⁷	1:2 ²⁸	0,63%	nur Frauen betroffen
Pollenbedingte allergische Rhinitis	14,8% (Lebenszeitprävalenz Erwachsener) ⁸	1:1,27 ⁹	20,25%	1:3,57
* keine genauen Angaben	⁸ [65]	¹⁵ [88]	²² [112]	
¹ [46]	⁹ [66]	¹⁶ [96]	²³ [113]	
² [49]	¹⁰ [72]	¹⁷ [99]	²⁴ [115]	
³ [54]	¹¹ [74]	¹⁸ [101]	²⁵ [118] (zitiert nach [119])	
⁴ [53]	¹² [78]	¹⁹ [106]	²⁶ [120]	
⁵ [56]	¹³ [82]	²⁰ [104]	²⁷ [126] (zitiert nach [127])	
⁶ [61]	¹⁴ [85]	²¹ [111]	²⁸ [128]	
⁷ [62]				

Tab. 5: Prävalenzen sowie Geschlechterverteilung der einzelnen Autoimmunerkrankungen in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands, verglichen mit denen der Fallgruppe.

4.2.2 Patienten mit mehr als einer Autoimmunerkrankung

Bei 10 Patienten, darunter ein männlicher, traten 2, bei einer Patientin 3 Autoimmunerkrankungen auf. 8 Patienten hatten unter anderem eine Hashimoto-Thyreoiditis. Die häufigste Kombination bestand aus Hashimoto-Thyreoiditis und Vitiligo. Bei allen 3 Betroffenen manifestierte sich die Vitiligo erst nach dem Cushing-Syndrom. 8 der 11 Patienten zeigen ein MGA II, dies entspricht einem Anteil von 5,1% am Gesamtkollektiv.

Tabelle 6 bietet eine Übersicht über die betroffenen Patienten sowie deren Autoimmunerkrankungen.

Patient (Geschlecht/Alter)	Autoimmunerkrankung I	Autoimmunerkrankung II	Autoimmunerkrankung III
m/42	Hashimoto-Thyreoiditis	Vitiligo	
w/40	Hashimoto-Thyreoiditis	Vitiligo	
w/46	Rheumatoide Arthritis	Psoriasis vulgaris	
w/54	Systemischer Lupus erythematodes	Lichen ruber	
w/57	Hashimoto-Thyreoiditis	Atopische Dermatitis	
w/57	Hashimoto-Thyreoiditis	Rheumatoide Arthritis	
w/61	Hashimoto-Thyreoiditis	Vitiligo	
w/64	Hashimoto-Thyreoiditis	Asthma bronchiale	
w/66	Hashimoto-Thyreoiditis	Colitis ulcerosa	
w/66	Rheumatoide Arthritis	Asthma bronchiale	
w/74	Hashimoto-Thyreoiditis	Rheumatoide Arthritis	Asthma bronchiale

Tab. 6: Kombinationen der Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit mehr als einer Autoimmunerkrankung.

4.2.3 Ätiologie des Cushing-Syndroms bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen

Bei Patienten mit mindestens einer Autoimmunerkrankung zeigte sich folgende Verteilung der verschiedenen Ätiologien des Cushing-Syndroms: 28 der 46 Patienten (61%) erkrankten an Morbus Cushing, bei 14 Patienten (30%) war das Cushing-Syndrom adrenaler und bei 3 Patienten (7%) ektopter Genese. Bei einer Patientin (2%) war die Ätiologie unklar. Abbildung 3 veranschaulicht dies.

Ätiologie des Cushing-Syndroms bei Patienten mit mindestens einer Autoimmunerkrankung

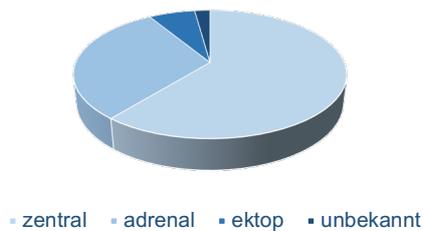


Abb. 3: Aufteilung der Patienten mit mindestens einer Autoimmunerkrankung hinsichtlich der Ätiologie ihres Cushing-Syndroms.

In Tabelle 7 findet sich eine Gegenüberstellung der Ätiologien des Cushing-Syndroms der Patienten mit und ohne Autoimmunerkrankungen, veranschaulicht wird dies in Abbildung 4.

Ätiologie des Cushing-Syndroms	Gesamtkollektiv (n=158)	Patienten mit AID (n=46)	Patienten ohne AID (n=112)
Morbus Cushing	60%	61%	59%
adrenales Cushing-Syndrom	30%	30%	30%
ektopes Cushing-Syndrom	9%	7%	10%
Ätiologie unbekannt	1%	2%	1%

Tab. 7: Die Ätiologie des Cushing-Syndroms im Vergleich bei Patienten mit mindestens einer Autoimmunerkrankung, Patienten ohne Autoimmunerkrankung sowie der gesamten Fallgruppe.

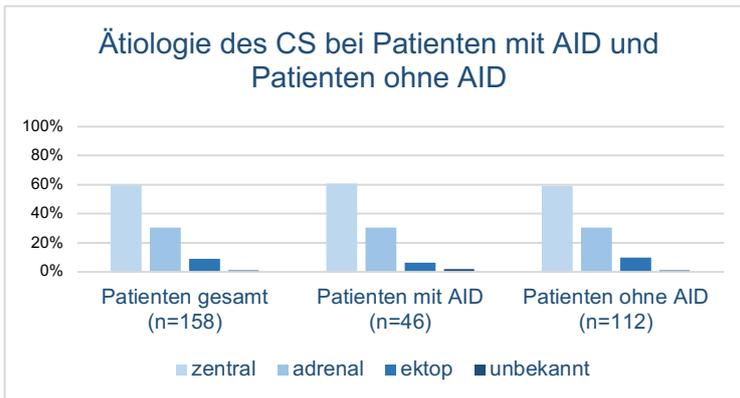


Abb. 4: Die Ätiologie des Cushing-Syndroms im Vergleich bei Patienten mit mindestens einer Autoimmunerkrankung, Patienten ohne Autoimmunerkrankung sowie der gesamten Fallgruppe.

4.2.4 Klinischer Schweregrad des Cushing-Syndroms bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen

Von 46 Patienten mit mindestens einer Autoimmunerkrankung litten 36 Patienten (78%) unter einer schweren Cushing-Symptomatik, 3 Patienten (7%) unter einer milden und 7 Patienten (15%) an MACS. Fasst man die Gruppen der Patienten mit MACS und der Patienten mit milder Klinik zusammen, so hat diese neue Gruppe symptomarmer beziehungsweise asymptomatischer Patienten mit Autoimmunerkrankung einen Anteil von 22% (n=10). In Tabelle 8 findet sich eine Gegenüberstellung der Klinik des Cushing-Syndroms bei Patienten mit und ohne Autoimmunerkrankung, veranschaulicht wird dies in Abbildung 5.

Klinik des Cushing-Syndroms	Gesamtkollektiv (n=158)		Patienten mit AID (n=46)		Patienten ohne AID (n=112)	
klinisch ausgeprägtes Cushing-Syndrom	82%		78%		83%	
klinisch mildes bis asymptomatisches Cushing-Syndrom	7%	18%	7%	22%	7%	17%
MACS	11%		15%		10%	

Tab. 8: Klinische Ausprägung des Cushing-Syndroms der gesamten Fallgruppe (n=158) verglichen mit den Patienten mit mindestens einer Autoimmunerkrankung (n=46) sowie ohne (n=112).

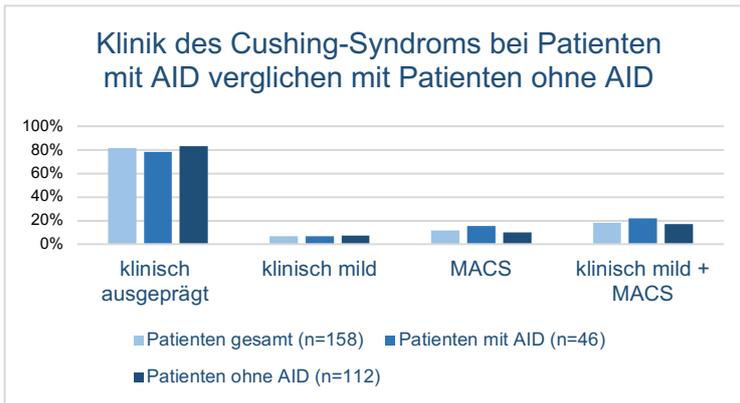


Abb. 5: Klinische Verläufe des Cushing-Syndroms der Patienten mit mindestens einer sowie ohne Autoimmunerkrankung und des Gesamtkollektivs.

4.2.5 Zeitpunkt der Erstdiagnose der einzelnen Autoimmunerkrankungen

Bei 46 aller 158 befragten Patienten traten insgesamt 58 Autoimmunerkrankungen auf. Davon wurden 27 erstmals vor, 6 während und 25 nach dem Cushing-Syndrom diagnostiziert. In Tabelle 9 werden die einzelnen Autoimmunerkrankungen sowie die Anzahl derer Erstdiagnosen in der Fallgruppe in zeitlicher Korrelation zum Cushing-Syndrom übersichtlich dargestellt.

Autoimmunerkrankung	Erstdiagnose vor Cushing-Syndrom	Erstdiagnose während Cushing-Syndrom	Erstdiagnose nach Cushing-Syndrom	Gesamt
Hashimoto-Thyreoiditis	5	5	12	22
Morbus Basedow	2	0	0	2
Systemischer Lupus erythematoses	2	0	0	2
Pemphigus vulgaris	0	0	0	0
Rheumatoide Arthritis	3	0	4	7
Atopische Dermatitis	5	0	1	6
Vitiligo	1	0	3	4
Asthma bronchiale	4	1	2	7
Zöliakie	0	0	0	0
Psoriasis vulgaris	2	0	1	3
Sarkoidose	0	0	1	1
Diabetes mellitus Typ I	0	0	0	0
Multiple Sklerose	0	0	1	1
Morbus Crohn	0	0	0	0
Colitis ulcerosa	1	0	0	1
Autoimmunhepatitis	0	0	0	0
Spondylitis ankylosans	1	0	0	1
Lichen ruber	1	0	0	1
Gesamt	27	6	25	58

Tab. 9: Gesamtzahl der einzelnen Autoimmunerkrankungen sowie Zeitpunkt der Erstmanifestation derer in zeitlicher Korrelation zum Cushing-Syndrom.

4.2.5.1 Patienten mit Erstdiagnose einer Autoimmunerkrankung vor dem Cushing-Syndrom

27 der 58 aufgetretenen Autoimmunerkrankungen wurden bereits vor dem Cushing-Syndrom diagnostiziert, betroffen waren 26 Patienten. Eine Patientin erkrankte vor dem Cushing-Syndrom bereits an 2 Autoimmunopathien. Bei allen Patienten wurde die Symptomstärke ihrer Erkrankung zu 3 Zeitpunkten abgefragt: vor Beginn der Cushing-Symptomatik, während des Cushing-Syndroms (analog zum Zeitpunkt der Immunsuppression) und nach dem Cushing-Syndrom. Tabelle 10 sind die einzelnen durchschnittlichen Skalenwerte aller betroffener Patienten sowie der einzelnen Subgruppen zu entnehmen. Diese werden in den Abbildungen 6 und 7 veranschaulicht.

Patientenkollektiv	Durchschnittliche Symptomstärke vor CS	Durchschnittliche Symptomstärke während CS	Durchschnittliche Symptomstärke nach CS
Frauen mit Erstdiagnose AID vor CS (n=20)	5,85	2,60	3,42
Männer mit Erstdiagnose AID vor CS (n=26)	3,00	1,50	2,40
Patienten mit Erstdiagnose AID vor CS und starker klinischer Ausprägung des CS (n=18)	5,47	2,12	3,28
Patienten mit Erstdiagnose AID vor CS und milder klinischer Ausprägung des CS (n=7) + MACS (n=1)	5,14	3,14	3,00
Gesamt (n=26)	5,38	2,42	3,21

Tab. 10: Übersicht über die durchschnittlichen Symptomstärken der Autoimmunerkrankungen, welche bereits vor dem Cushing-Syndrom diagnostiziert wurden, in zeitlicher Korrelation zum Cushing-Syndrom. Verglichen wurden die Symptomstärken aller betroffenen Patienten sowie im Geschlechtervergleich und bei unterschiedlicher klinischer Ausprägung des Cushing-Syndroms. Skalenwerte: 1 = asymptomatisch, 10 = unerträglich.

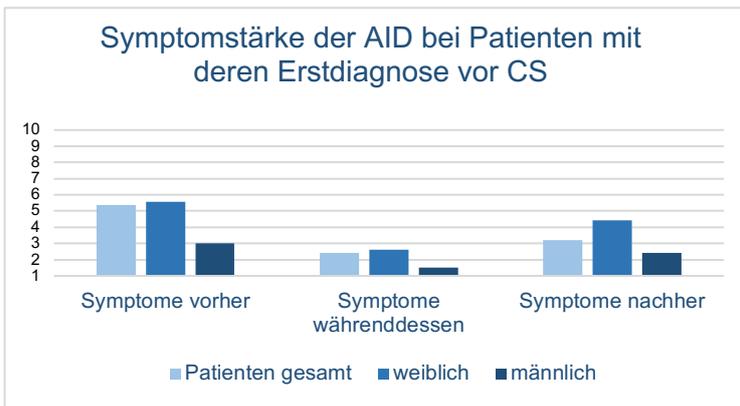


Abb. 6: Symptomstärken der Autoimmunerkrankungen bei Patienten, die deren Erstdiagnose noch vor dem Cushing-Syndrom erhielten, zu den Zeitpunkten vor, während und nach dem Cushing-Syndrom. Geschlechter im Vergleich. Skalenwerte: 1 = asymptomatisch, 10 = unerträglich.

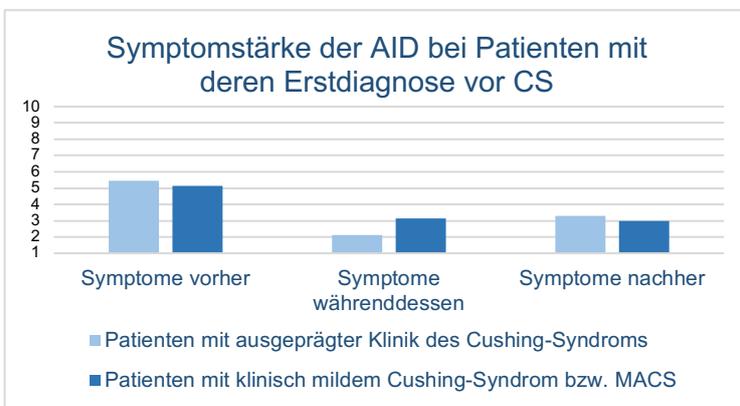


Abb. 7: Symptomstärken der Autoimmunerkrankungen bei Patienten, die deren Erstdiagnose noch vor dem Cushing-Syndrom erhielten, zu den Zeitpunkten vor, während und nach dem Cushing-Syndrom. Verglichen wurden Patienten mit unterschiedlich starker Ausprägung der klinischen Symptomatik des Cushing-Syndroms. Skalenwerte: 1 = asymptomatisch, 10 = unerträglich.

Die Männer waren zu jedem Zeitpunkt symptomärmer als die Frauen. Patienten mit klinisch mildem Cushing-Syndrom beziehungsweise MACS gaben zum Zeitpunkt während des Cushing-Syndroms einen Skalenpunkt mehr an als Patienten mit ausgeprägtem klinischem Verlauf. Insgesamt wird deutlich, dass alle Subgruppen zum Zeitpunkt während des Cushing-Syndroms bezüglich ihrer Autoimmunerkrankung symptomärmer sind als zuvor beziehungsweise danach.

Vergleicht man die 27 Autoimmunerkrankungen, die vor dem Cushing-Syndrom diagnostiziert worden sind, hinsichtlich ihres Symptomverhaltens miteinander, so ergeben sich folgende Werte, dargestellt in Tabelle 11, veranschaulicht in Abbildung 8.

Autoimmunerkrankung	Anzahl	Durchschnittliche Symptomstärke vor CS	Durchschnittliche Symptomstärke während CS	Durchschnittliche Symptomstärke nach CS
Asthma bronchiale	4	6,67	6,67	5,5
Morbus Basedow	2	9,5	1	1
Colitis ulcerosa	1	6	1	6
Hashimoto-Thyreoiditis	5	2	1	1
Lichen ruber	1	*	*	*
Spondylitis ankylosans	1	6	1	1
Atopische Dermatitis	5	4,2	2	2,75
Psoriasis vulgaris	2	4	3,5	4,5
Rheumatoide Arthritis	3	8	2,5	2,5
Systemischer Lupus erythematodes	2	7	2,5	7
Vitiligo	1	9	2	2

* keine Angabe

Tab. 11: Übersicht über die durchschnittlichen Symptomstärken der einzelnen Autoimmunerkrankungen, die bereits vor dem Cushing-Syndrom diagnostiziert worden sind, in zeitlicher Korrelation zum Cushing-Syndrom. Skalenwerte: 1 = asymptotisch, 10 = unerträglich.

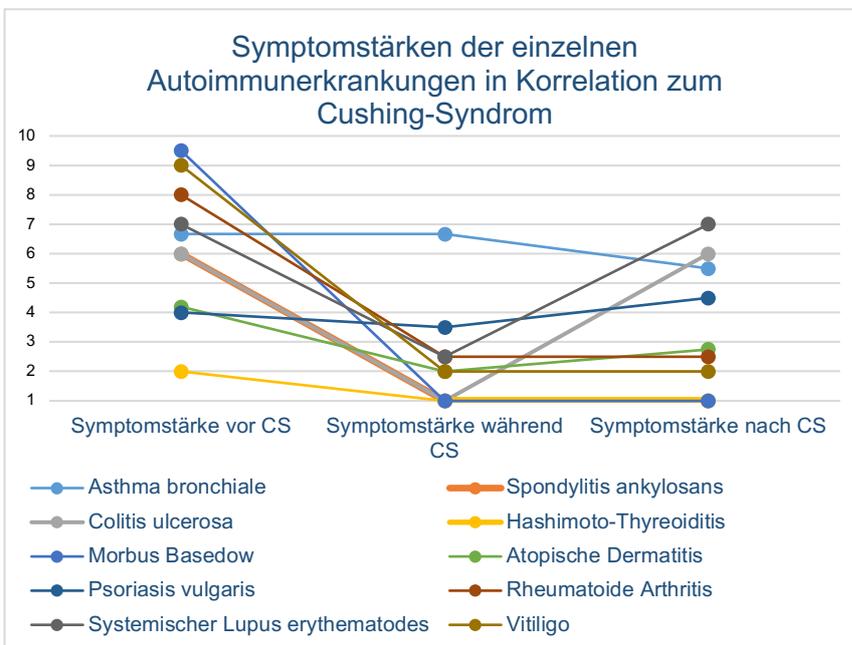


Abb. 8: Grafische Darstellung des Symptomverlaufs der einzelnen Autoimmunerkrankungen, die bereits vor dem Cushing-Syndrom diagnostiziert wurden, in zeitlicher Korrelation zum Verlauf des Cushing-Syndroms. Skalenwerte: 1 = asymptotisch, 10 = unerträglich.

Für die Patientin mit Lichen ruber konnte aufgrund fehlender Symptomangaben keine Kurve eingezeichnet werden. 3 der 4 Asthma-Patienten gaben zu allen Zeitpunkten eine stagnierende Symptomstärke an, ein Patient konnte aufgrund mangelnder Erinnerung nur die Symptomstärke nach dem Cushing-Syndrom bewerten. Die beiden Patientinnen mit Morbus Basedow wurden bereits vor Einsetzen der Cushing-Symptomatik durch eine Thyreoidektomie erfolgreich therapiert und waren ab diesem Zeitpunkt asymptotisch.

Ab Eintritt der Cushing-Symptomatik sind alle Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis asymptomatisch. Bis auf eine Patientin war dies auch bei den anderen Patienten schon zuvor der Fall. Bei Patienten mit Colitis ulcerosa, Atopischer Dermatitis, Psoriasis vulgaris und Systemischem Lupus erythematoses zeigte sich ein Abfall der Symptomstärke während des endogenen Hypercortisolismus und ein anschließender Wiederanstieg. Bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis, Spondylitis ankylosans und Vitiligo bleibt die Symptomstärke auch im Anschluss so niedrig wie zu Zeiten des Cushing-Syndroms, im Falle des Patienten mit Spondylitis ankylosans verschwindet sie gänzlich.

4.2.5.2 Patienten mit Erstdiagnose einer Autoimmunerkrankung während des Cushing-Syndroms

6 Patientinnen der Gesamtkohorte bekamen während des Cushing-Syndroms die Erstdiagnose einer Autoimmunerkrankung gestellt. Eine Patientin entwickelte ein Asthma bronchiale, 5 Patientinnen eine Hashimoto-Thyreoiditis. Die Patientin mit Asthma bronchiale zeigte hinsichtlich des Cushing-Syndroms eine ausgeprägte Klinik, ebenso 3 der Patientinnen mit Hashimoto-Thyreoiditis. Eine Patientin hatte einen milderen Verlauf, eine ein MACS. Prozentual ausgedrückt hatten somit 67% der 6 Patientinnen eine starke Cushing-Symptomatik, bei 33% fehlte diese oder war geringer ausgeprägt. 78 aller 116 befragten Patientinnen erkrankten bis zum Zeitpunkt der Befragung nicht wissentlich an einer Autoimmunerkrankung, insgesamt 13 dieser Patientinnen (17%) wiesen eine klinisch milde Verlaufsform des Cushing-Syndroms beziehungsweise ein MACS auf.

Alle 5 Hashimoto-Patientinnen waren stets symptomfrei. Abbildung 9 soll dies veranschaulichen. Zur besseren Übersicht und Vergleichbarkeit mit Abbildung 8 wurde der Zeitpunkt „vor dem Cushing-Syndrom“ mit einbezogen und bei allen 6 Patientinnen mit 1 bewertet (asymptomatisch). Auffallend ist, dass sowohl diese Asthma-Patientin als auch die 3 Patienten, deren Asthma bronchiale sich bereits vor deren Cushing-Syndrom manifestierte und deren Datensatz zur Symptombefragung vollständig ist, über eine konstant gleiche Symptomstärke dessen berichten.

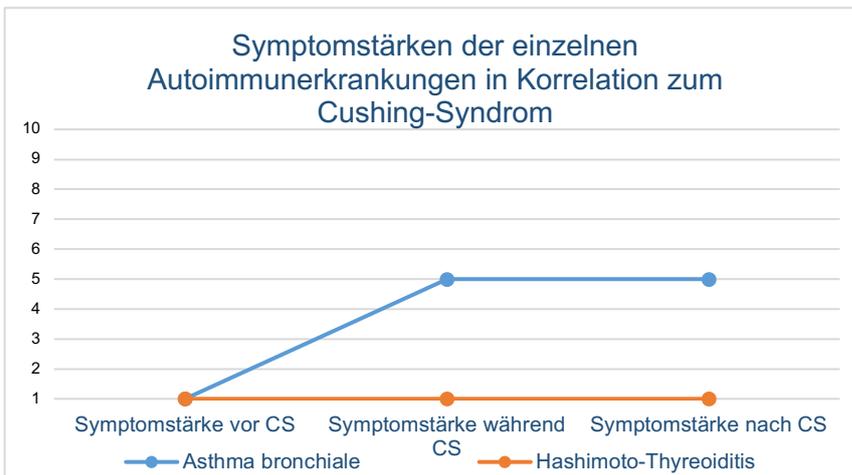


Abb. 9: Grafische Darstellung des Symptomverlaufs der einzelnen Autoimmunerkrankungen, die während des Cushing-Syndroms diagnostiziert worden sind, in zeitlicher Korrelation zum Verlauf des Cushing-Syndroms. Skalenwerte: 1 = asymptomatisch, 10 = unerträglich.

4.2.5.3 Patienten mit Erstdiagnose einer Autoimmunerkrankung nach dem Cushing-Syndrom

Bei einigen Patienten wurden Autoimmunerkrankungen nach erfolgreicher Therapie des Cushing-Syndroms erstdiagnostiziert. Dies trifft auf 25 Autoimmunerkrankungen bei 22 aller 158 befragten Patienten zu. 3 Patienten entwickelten 2 Autoimmunerkrankungen, darunter 2 Frauen und ein Mann. Hinsichtlich der Ausprägung der Klinik des Cushing-Syndroms litten insgesamt 20 Patienten an einer starken Symptomatik aufgrund des Hypercortisolismus. Ein Mann erkrankte an einem klinisch mildem Cushing-Syndrom, eine Frau an MACS. Deren Cushing-Symptomatik war gering bis gar nicht ausgeprägt. Bei Männern sowie den Patienten mit klinisch mildem Cushing-Syndrom beziehungsweise MACS erfolgte die Erstdiagnose der Autoimmunerkrankungen deutlich früher als bei Frauen und Patienten mit klinisch ausgeprägtem Cushing-Syndrom. Die durchschnittliche Zeitspanne vom Zeitpunkt der Operation bis zur Erstdiagnose der Autoimmunerkrankungen kann Tabelle 12 entnommen werden.

Patientenkollektiv	Zeitspanne zwischen operativer Therapie des CS und Erstdiagnose der AID in Jahren
Frauen mit Erstdiagnose AID nach CS (n=20)	6,15
Männer mit Erstdiagnose AID nach CS (n=2)	0,63
Patienten mit Erstdiagnose AID nach CS und starker klinischer Ausprägung des CS (n=20)	5,86
Patienten mit Erstdiagnose AID nach CS und milder klinischer Ausprägung des CS (n=1) + MACS (n=1)	0,75
Gesamtkollektiv (n=22)	5,59

Tab. 12: Dauer der Zeitspanne zwischen operativer Therapie des Cushing-Syndroms bis zur Erstdiagnose der Autoimmunerkrankung in Jahren. Verglichen werden die Geschlechter sowie Patienten mit unterschiedlicher klinischer Ausprägung des Cushing-Syndroms.

Tabelle 13 können sowohl die einzelnen Autoimmunerkrankungen als auch die Anzahl Betroffener sowie die durchschnittliche Zeitspanne zwischen finaler Therapie des Cushing-Syndroms und der Erstdiagnose ihrer Autoimmunopathie entnommen werden.

Autoimmunerkrankung	Anzahl	Durchschnittliche Zeitspanne zwischen Therapie des Cushing-Syndroms und Erstdiagnose der Autoimmunerkrankung in Jahren
Hashimoto-Thyreoiditis	12	8,9
Asthma bronchiale	2	1,5
Psoriasis vulgaris	1	8
Vitiligo	3	3
Atopische Dermatitis	1	0
Rheumatoide Arthritis	4	0,67
Sarkoidose	1	4
Multiple Sklerose	1	11
Gesamt	25	5,59

Tab. 13: Anzahl der Patienten, bei denen die Erstdiagnose der Autoimmunopathie im Zeitraum nach behandeltem Cushing-Syndrom gestellt wurde, sowie die dazugehörige durchschnittliche Zeitspanne (in Jahren) zwischen finaler Therapie des Cushing-Syndroms und Erstdiagnose der Autoimmunerkrankung.

Als Korrelation für die Dauer der Immunsuppression wurde die Zeitspanne zwischen dem anamnestisch angegebenen Datum des Symptombeginns des Cushing-Syndroms und dem der finalen Operation angenommen. Nur Daten von Patienten, welche nicht an einem MACS (aufgrund fehlenden Symptombeginns) erkrankt waren, sowie von Patienten, welche sich zum Befragungszeitpunkt in Remission befanden, wurden berücksichtigt. Tabelle 14 sind die Zeitspannen der einzelnen Subgruppen zu entnehmen.

Patientenkollektiv	Zeitspanne zwischen erstmaligem Auftreten von Symptomen des CS bis zu dessen finalen Therapie in Monaten
Gesamtkollektiv (n=136)	68,81
Patienten ohne Erstdiagnose AID nach CS (n=115)	67,05
Patienten mit Erstdiagnose AID nach CS (n=21)	64,57
Frauen (n=100)	73,52
Frauen ohne Erstdiagnose AID nach CS (n=81)	72,71
Frauen mit Erstdiagnose AID nach CS (n=19)	68,79
Männer (n=36)	55,09
Männer ohne Erstdiagnose AID nach CS (n=34)	53,41
Männer mit Erstdiagnose AID nach CS (n=2)	24,50

Tab. 14: Dauer der Zeitspanne zwischen erstmaligem Auftreten von Symptomen des Cushing-Syndroms bis zur Erstdiagnose dessen in Monaten. Verglichen werden das Gesamtkollektiv mit den einzelnen Subgruppen sowie mit den Patienten, die nach Therapie des Cushing-Syndroms die Erstdiagnose einer Autoimmunerkrankung erhalten haben. Patienten mit MACS werden nicht berücksichtigt.

Insgesamt waren die Patienten, bei denen nachfolgend eine Autoimmunerkrankung diagnostiziert wurde, geringfügig kürzer immunsupprimiert. Besonders deutlich war der Unterschied bei den Männern. Abbildung 10 soll dies noch einmal verdeutlichen.

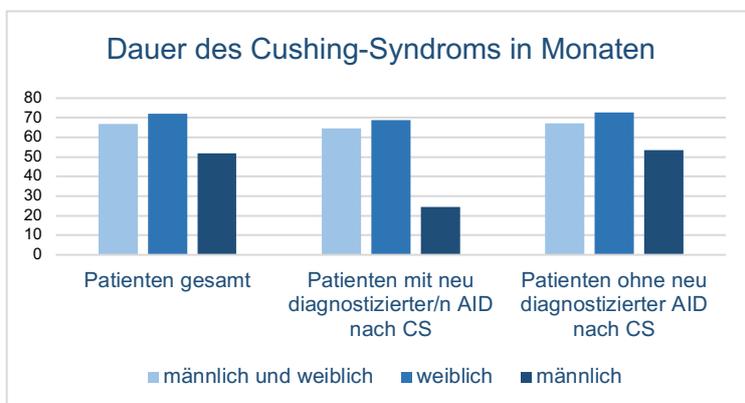


Abb. 10: Dauer des Cushing-Syndroms der Patienten in Monaten. Verglichen wurden die Daten der gesamten Fallgruppe mit Patienten mit neu entwickelter Autoimmunkrankheit nach finaler Therapie des Cushing-Syndroms sowie ohne - aufgeteilt nach Geschlecht.

Auch bei diesen Patienten wurde das Ausmaß der durch die Autoimmunerkrankung bedingten Symptomatik abgefragt. Die jeweiligen Werte sind Tabelle 15 zu entnehmen.

Patientenkollektiv	Durchschnittliche Symptomstärke nach CS
Patienten mit Erstdiagnose AID nach CS (n=22)	3,12
Frauen mit Erstdiagnose AID nach CS (n=20)	3
Männer mit Erstdiagnose AID nach CS (n=2)	4
Patienten mit Erstdiagnose AID nach CS und starker klinischer Ausprägung des CS (n=20)	2,95
Patienten mit Erstdiagnose AID vor CS und milder klinischer Ausprägung des CS (n=1) + MACS (n=1)	4,33

Tab. 15: Übersicht über die durchschnittlichen Symptomstärken der Autoimmunerkrankungen, welche nach dem Cushing-Syndrom diagnostiziert wurden. Verglichen wurden die Symptomstärken aller betroffenen Patienten sowie im Geschlechtervergleich und bei unterschiedlicher klinischer Ausprägung des Cushing-Syndroms. Skalenwerte: 1 = asymptomatisch, 10 = unerträglich.

Frauen sind symptomärmer als Männer, Patienten mit klinisch mildem Cushing-Syndrom beziehungsweise MACS haben ebenfalls weniger autoimmunbedingte Symptomatik als Patienten mit klinisch ausgeprägtem Cushing-Syndrom. Tabelle 16 bietet eine Übersicht über die einzelnen Autoimmunerkrankungen sowie deren Häufigkeit und Symptom-schwere bei den Patienten, deren Autoimmunopathie sich erst nach erfolgreicher Therapie des Cushing-Syndroms manifestierte.

Autoimmunerkrankung	Anzahl	Durchschnittliche Symptomstärke nach CS
Asthma bronchiale	2	5
Hashimoto-Thyreoiditis	12	1,67
Multiple Sklerose	1	4
Atopische Dermatitis	1	2
Psoriasis vulgaris	1	2
Rheumatoide Arthritis	4	7,5
Sarkoidose	1	5
Vitiligo	3	3,33

Tab. 16: Übersicht über die Symptomstärken der einzelnen Autoimmunerkrankungen, die erstmals nach dem Cushing-Syndrom diagnostiziert wurden, in zeitlicher Korrelation zum Verlauf des Cushing-Syndroms. Skalenwerte: 1 = asymptomatisch, 10 = unerträglich.

Abbildung 11 soll Tabelle 16 noch einmal veranschaulichen. Analog zu den Abbildungen 8 und 9 wurde die Symptomatik zu den Zeitpunkten vor der Erstmanifestation der Autoimmunopathie mit 1, also Beschwerdefreiheit, bewertet.

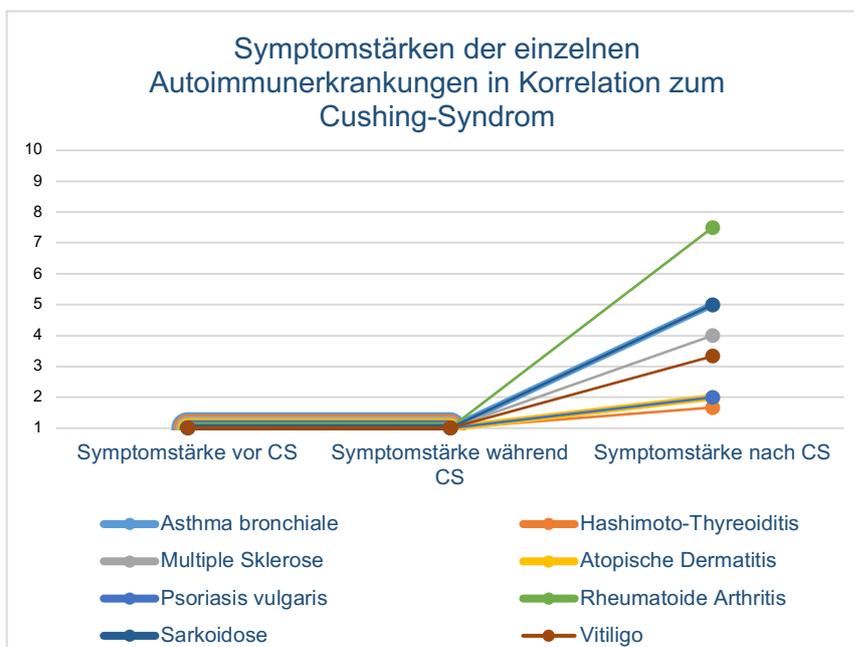


Abb. 11: Grafische Darstellung der Symptomverläufe der einzelnen Autoimmunerkrankungen, die nach dem Cushing-Syndrom diagnostiziert worden sind, in zeitlicher Korrelation zum Verlauf des Cushing-Syndroms. Skalenwerte: 1 = asymptomatisch, 10 = unerträglich.

Es wird ersichtlich, dass die Hashimoto-Thyreoiditis abermals kaum Symptomatik hervorruft. Lediglich eine Patientin gab Beschwerden an, alle anderen Patienten blieben asymptomatisch.

Vergleicht man die Symptomstärken dieser Patienten, die beim vorliegenden Erkrankungszeitpunkt Ausdruck der initialen Symptomatik sind, mit den initialen Symptomen

von Patienten, deren Autoimmunerkrankung sich vor dem Cushing-Syndrom, also ebenfalls in einer normocortisolen Phase, manifestierte, ergeben sich folgende Werte, dargestellt in Tabelle 17 (veranschaulicht in Abbildung 12).

Autoimmunerkrankung	Durchschnittliche Symptomstärke vor CS bei Erstdiagnose vor CS	Durchschnittliche Symptomstärke nach CS bei Erstdiagnose nach CS
Asthma bronchiale	6,67	5
Morbus Basedow	9,5	*
Colitis ulcerosa	6	*
Hashimoto-Thyreoiditis	2	1,67
Lichen ruber	-	-
Spondylitis ankylosans	6	*
Atopische Dermatitis	4,2	2
Psoriasis vulgaris	4	2
Rheumatoide Arthritis	8	7,5
Systemischer Lupus erythematodes	7	*
Vitiligo	9	3,33
Multiple Sklerose	*	4
Sarkoidose	*	5
Gesamt	5,38	3,12
* kein Patient - keine Angabe		

Tab. 17: Übersicht über die durchschnittlichen Symptomstärken der Autoimmunerkrankungen bei deren Erstdiagnose. Verglichen wurden Patienten, deren Erstdiagnose vor dem Cushing-Syndrom erfolgte, mit Patienten, die die Erstdiagnose nach dem Cushing-Syndrom erhielten. Skalenwerte: 1 = asymptotisch, 10 = unerträglich.

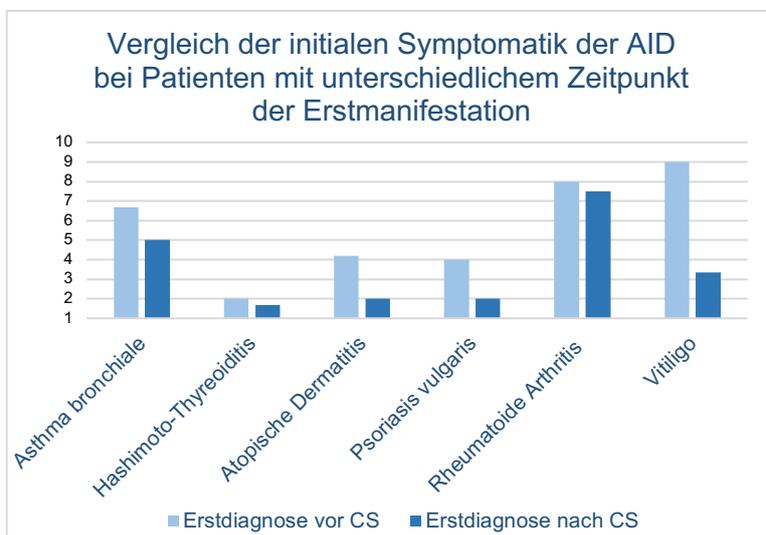


Abb. 12: Übersicht über die initialen Symptomstärken von Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit Erstdiagnose derer vor dem Cushing-Syndrom, verglichen mit Patienten, deren Erstdiagnose der Autoimmunerkrankung erst nach dem Cushing-Syndrom erfolgte. Skalenwerte: 1 = asymptotisch, 10 = unerträglich.

Patienten, deren Autoimmunerkrankung sich erst nach dem Cushing-Syndrom entwickelte, zeigen demnach bei der getesteten Fallgruppe eine niedrigere Symptomschwere zu Beginn ihrer Erkrankung als Patienten, deren Autoimmunerkrankung bereits vor dem

Cushing-Syndrom in Erscheinung trat. Wenn man die beiden Gruppen hinsichtlich ihrer Symptomstärken nach dem Cushing-Syndrom miteinander vergleicht, fällt auf, dass sich die Werte sehr ähneln. Lediglich die Rheuma-Patienten, deren Erstdiagnose zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgte, unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Symptomstärke nach dem Cushing-Syndrom. Tabelle 18 sind die einzelnen Symptomstärken zu entnehmen.

Autoimmunerkrankung	Durchschnittliche Symptomstärke nach CS bei Erstdiagnose vor CS	Durchschnittliche Symptomstärke nach CS bei Erstdiagnose nach CS
Asthma bronchiale	5,5	5
Morbus Basedow	1	*
Colitis ulcerosa	6	*
Hashimoto-Thyreoiditis	1	1,67
Lichen ruber	*	*
Spondylitis ankylosans	1	*
Atopische Dermatitis	2,75	2
Psoriasis vulgaris	4,5	2
Rheumatoide Arthritis	2,5	7,5
Systemischer Lupus erythematoses	7	*
Vitiligo	2	3,33
Multiple Sklerose	*	4
Sarkoidose	*	5
Gesamt	3,21	3,08

Tab. 18: Vergleich der durchschnittlichen Symptomstärken der Autoimmunerkrankungen nach dem Cushing-Syndrom von Patienten mit unterschiedlichem Zeitpunkt der Erstdiagnose derer. Skalenwerte: 1 = asymptomatisch, 10 = unerträglich.

4.3 Leitsymptome bestimmter Autoimmunerkrankungen

4.3.1 Leitsymptome und deren Bezug zu Autoimmunerkrankungen

Alle Patienten wurden hinsichtlich des Auftretens von Kardinalsymptomen einiger Autoimmunerkrankungen sowie der Frequenz deren Auftretens zu den Zeitpunkten vor Beginn der Cushing-Symptomatik, während des Cushing-Syndroms und nach erfolgreicher Therapie des Cushing-Syndroms befragt. Bei der Abfrage der einzelnen Symptome sollten die Patienten die Häufigkeit des Auftretens derer zu den Zeitpunkten vor, während und nach dem Cushing-Syndrom angeben. Dies erfolgte entweder mit „n“ für „niemals“, „s“ für „selten“ (Ausnahmen Bursitis, Gelenksentzündungen sowie Vaskulitis: hier bedeutet „s“ „einmalig“) oder „h“ für „häufig“ (Ausnahmen Bursitis, Gelenksentzündungen sowie Vaskulitis: hier bedeutet „h“ „mehr als einmal“). Tabelle 19 gibt einen Überblick über die Autoimmunerkrankungen und den zugehörigen, abgefragten Leitsymptomen.

Autoimmunerkrankung	Symptome
Hashimoto-Thyreoiditis (Symptome der Schilddrüsenunterfunktion)	<ul style="list-style-type: none"> - Obstipation - Appetitlosigkeit - verstärkte Kälteempfindlichkeit - brüchiges Haar
Morbus Basedow (Symptome der Schilddrüsenüberfunktion)	<ul style="list-style-type: none"> - Diarrhoe - Appetitsteigerung - Wärmeintoleranz - Haarausfall
Colitis ulcerosa	<ul style="list-style-type: none"> - Diarrhoe - Blut- oder Schleimbeimengungen im Stuhl - Bauchschmerzen
Zöliakie	<ul style="list-style-type: none"> - Bauchschmerzen
Morbus Crohn	<ul style="list-style-type: none"> - Bauchschmerzen - Diarrhoe
Diabetes mellitus	<ul style="list-style-type: none"> - Polyurie - Polydipsie - Appetitsteigerung - Sehinderung
Systemischer Lupus erythematodes	<ul style="list-style-type: none"> - Vaskulitis - Gelenksentzündungen - Rötung im Gesicht (Schmetterlingserythem) - Haarausfall
Rheumatoide Arthritis	<ul style="list-style-type: none"> - Nachtschweiß - Schmerzen in den kleinen Gelenken - Schmerzen in den großen Gelenken - Gelenksteife - Gelenkschwellungen - Gelenksentzündungen - Morgensteifigkeit der Gelenke - Druckschmerz an den Gelenken - Kraftlosigkeit in den Gelenken - Einschränkungen der Gelenkbeweglichkeit - Gelenksverformungen - Bursitis
Atopische Dermatitis	<ul style="list-style-type: none"> - Juckreiz - Ekzeme - lederartige Hautverdickungen
Psoriasis vulgaris	<ul style="list-style-type: none"> - Juckreiz - Ekzeme - trockene Haut

Tab. 19: Übersicht über die mittels Fragebogen abgefragten Symptome und deren Zuordnung zu den jeweiligen Autoimmunerkrankungen.

Berücksichtigt wurden die Angaben von 142 der 158 befragten Patienten, welche eine operative Therapie erhielten und sich in Remission befanden. Die übrigen 16 Patienten waren zum Zeitpunkt des Interviews noch nicht final therapiert, demnach konnten keine Werte für den Zeitraum nach abgeschlossener Therapie des Cushing-Syndroms erfasst werden. Die Abbildungen 18 bis 48 im Anhang C stellen die Ergebnisse der Symptomabfrage grafisch dar.

4.3.2 Autoimmunassoziierte Symptomatik in der Fallgruppe und deren Korrelation zum Cushing-Syndrom

Einige Patienten gaben für einzelne Symptome Verläufe an, welche auf die Entwicklung einzelner Autoimmunerkrankungen hinweisen könnten. Diese speziellen, verdächtigen Symptomsequenzen wurden zur Vereinfachung der Auswertung nummeriert und im Folgenden kurz erklärt (siehe Tabelle 20).

Verlaufsform (nummeriert)	Angabe der Auftretenshäufigkeit des Symptoms vor – während – nach dem Cushing-Syndrom	Erklärung
1	s – n – s bzw. h – n – h	„Das angegebene Symptom trat sowohl vor als auch nach dem Cushing-Syndrom gleich häufig auf, während des Cushing-Syndroms war der Patient diesbezüglich asymptomatisch.“
2	h – s – h	„Das angegebene Symptom trat während des Cushing-Syndroms nicht so häufig auf wie zuvor bzw. danach.“
3	s – n – h	„Der Patient war bezüglich des angegebenen Symptoms während des Cushing-Syndroms asymptomatisch, nachher trat es häufiger auf als zuvor.“
4	h – n – s	„Der Patient war bezüglich des angegebenen Symptoms während des Cushing-Syndroms asymptomatisch, nachher trat es seltener auf als zuvor.“
5	h – s – s	„Das angegebene Symptom reduzierte sich in seiner Auftretenshäufigkeit mit Beginn der Cushing-Symptomatik und blieb seitdem gleich häufig.“
6	s – n – n bzw. h – n – n	„Der Patient ist seit Beginn der Cushing-Symptomatik asymptomatisch bezüglich des angegebenen Symptoms“

Tab. 20: Übersicht über die wichtigsten, auffälligen Verläufe der Symptomstärken der autoimmunbedingten Symptomatik in Korrelation zum zeitlichen Verlauf des Cushing-Syndroms. n = niemals, s = selten, h = häufig.

Die Verlaufsformen 1 und 2 traten jeweils einmal auf. Bei beiden Patientinnen konnten keine Autoimmunerkrankungen diagnostiziert werden. Verlaufsform 3 kam ebenfalls bei 2 Patientinnen vor. Eine Patientin beschrieb den Symptomverlauf bezüglich der Obstipation, sie entwickelte 11 Jahre nach dem Cushing-Syndrom eine Hashimoto-Thyreoiditis, deren Verlauf sie sonst als asymptomatisch beschrieb. Die zweite Patientin beschrieb ihre multiple Gelenksymptomatik entsprechend Verlauf 3, vor allem an den Fingern: Gelenkschwellung sowie Druckschmerz, Kraftlosigkeit und Deformität der Gelenke. Zum Zeitpunkt des Interviews bestand weder die Diagnose einer Rheumatoiden Arthritis noch wurde diese bereits ausgeschlossen.

Eine Patientin gab einen Verlauf analog Nummer 5 in Bezug auf Gelenkbeschwerden an, speziell für Schmerzen der kleinen und großen Gelenke, Gelenksteifigkeit, -schwellung und -entzündung sowie Morgensteifigkeit und Druckschmerz. Diese Patientin erhielt bereits vor dem Cushing-Syndrom die Diagnose Rheumatoide Arthritis. Ein Rezidiv des Hypercortisolismus zum Zeitpunkt der Befragung war nach erfolgreicher Entfernung des ektopen Tumors, der für das Cushing-Syndrom ursächlich war, ausgeschlossen worden. Am häufigsten trat Verlaufsform 6 auf. Keiner der Patienten, die diesen Verlauf bezüglich eines Symptoms angaben, erkrankte an einer Autoimmunopathie, welche für die Beschwerden verantwortlich sein könnte. Zudem zeigte keiner der Betroffenen andere Symptome mit ähnlichem Verlauf, welche den Verdacht auf eine spezifische Erkrankung erhärten könnten.

4.4 Pollenbedingte allergische Rhinitis innerhalb der Fallgruppe

32 der 158 befragten Patienten, davon 25 Frauen (78%) und 7 Männer (22%), gaben anamnestisch eine Pollenallergie an. Abbildung 13 stellt dies grafisch dar.

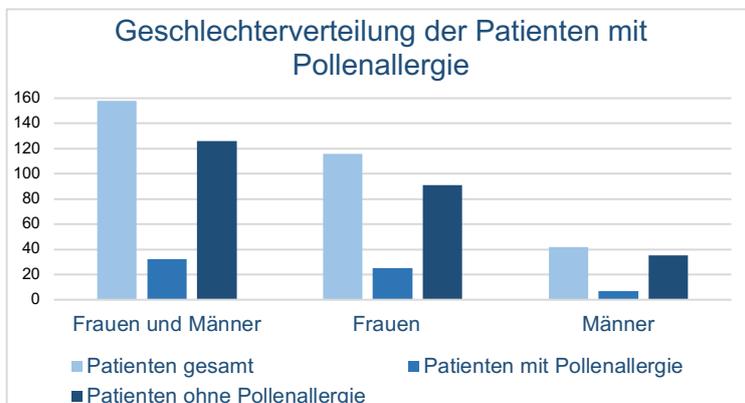


Abb. 13: Grafische Darstellung des Anteils der Pollenallergiker am Gesamtkollektiv sowie aufgeteilt nach Geschlecht.

66% (n=21) der Pollenallergiker litten an einem zentralen, 31% (n=10) an einem adrenalen Cushing-Syndrom, bei 3% (n=1) war die Ätiologie unklar.

In Tabelle 21 sowie Abbildung 14 erfolgt die Gegenüberstellung der Daten der Allergiker mit den Nichtallergikern sowie dem Gesamtkollektiv.

Patientenkollektiv	Gesamtkollektiv (n=158)	Patienten mit Pollenallergie (n=32)	Patienten ohne Pollenallergie (n=126)
Morbus Cushing	60%	66%	58%
adrenales Cushing-Syndrom	30%	31%	30%
ektopes Cushing-Syndrom	9%	0%	11%
Ätiologie unbekannt	1%	3%	1%

Tab. 21: Vergleich der unterschiedlichen Ätiologien des Cushing-Syndroms bei Patienten mit und ohne Pollenallergie sowie im Gesamtkollektiv.

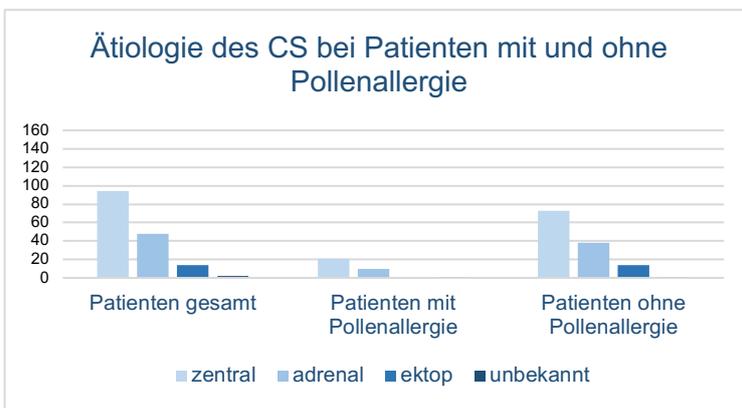


Abb. 14: Vergleich der unterschiedlichen Ätiologien des Cushing-Syndroms bei Patienten mit und ohne Pollenallergie sowie im Gesamtkollektiv.

91% (n=29) der Patienten mit Pollenallergie hatten ein klinisch ausgeprägtes Cushing-Syndrom, 6 % (n=2) ein klinisch mildes, 3% (n=1) ein MACS. Fasst man diese 3 Patienten in einer Gruppe zusammen, so ergibt sich eine Gruppe Pollenallergiker mit milder bis fehlender Cushing-Symptomatik mit 9% (n=3). In Tabelle 22 erfolgt der Vergleich mit dem Gesamtkollektiv sowie den Nichtallergikern, Abbildung 15 verdeutlicht dies grafisch.

	Gesamtkollektiv (n=158)		Patienten mit Pollenallergie (n=32)		Patienten ohne Pollenallergie (n=126)	
klinisch ausgeprägtes Cushing-Syndrom	82%		91%		79%	
klinisch mildes bis asymptomatisches Cushing-Syndrom	7%	18%	6%	9%	7%	21%
MACS	11%		3%		14%	

Tab. 22: Klinische Ausprägung des Cushing-Syndroms der gesamten Fallgruppe, verglichen mit den Patienten mit Pollenallergie sowie ohne.

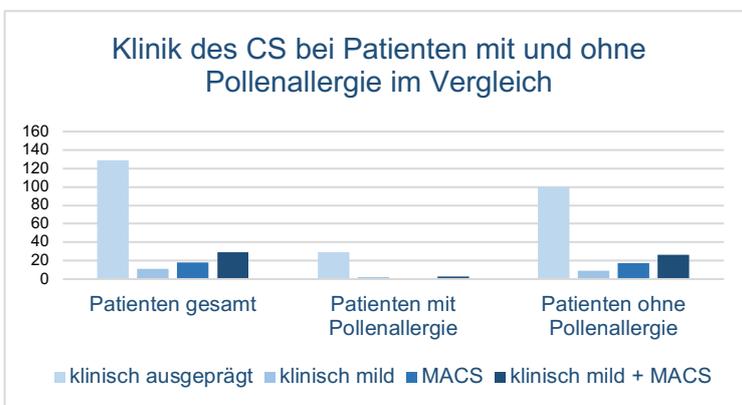


Abb. 15: Klinik des Cushing-Syndroms im Vergleich bei Patienten mit und ohne Pollenallergie sowie des gesamten Patientenkollektivs.

Trotz geringer Fallzahl wird ersichtlich, dass Patienten mit klinisch eher inapparenten Cushing-Symptomen beziehungsweise asymptomatischem Verlauf eine geringere Erkrankungshäufigkeit bezüglich der Pollenallergie zeigen als Patienten mit ausgeprägtem klinischen Cushing-Syndrom. Besonders Patienten mit MACS scheinen von einer Pollenallergie weniger stark betroffen zu sein.

Die Symptomstärke der Pollenallergie zu den Zeitpunkten vor Eintritt der Cushing-Symptomatik, während des Cushing-Syndroms und nach erfolgreicher Behandlung dessen wurde anhand einer Likert-Skala abgefragt. Alle Patienten entwickelten die pollenbedingte allergische Rhinitis bereits vor dem Cushing-Syndrom. 18 Patienten mit Pollenallergie waren zum Zeitpunkt ihres Cushing-Syndroms völlig beschwerdefrei, 6 dieser Patienten blieben bis zum Zeitpunkt des Interviews asymptomatisch. Vergleicht man die angegebenen Symptomstärken der weiblichen Patienten mit denen der männlichen sowie die der Patienten mit unterschiedlicher klinischer Ausprägung des Cushing-Syndroms, so ergeben sich folgende Werte, dargestellt in Tabelle 23.

Patientenkollektiv	Durchschnittliche Symptomstärke der Pollenallergie vor CS	Durchschnittliche Symptomstärke der Pollenallergie während CS	Durchschnittliche Symptomstärke der Pollenallergie nach CS
Frauen (n=25)	4,56	2,04	3,83
Männer (n=7)	6,0	4,57	4,43
Patienten mit klinisch ausgeprägtem CS (n=29)	4,59	2,45	3,93
Patienten mit klinisch mildem CS (n=2) + MACS (n=1)	7,67	4,0	4,5
Gesamt (n=32)	4,86	2,59	3,97

Tab. 23: Übersicht über die durchschnittliche Symptomstärke der Pollenallergie zu den Zeitpunkten vor, während und nach dem Cushing-Syndrom im Geschlechtervergleich sowie bei Patienten mit unterschiedlicher klinischer Ausprägung des Cushing-Syndroms. Skalenwerte: 1 = asymptomatisch, 10 = unerträglich.

Die Allergiebeschwerden während des Cushing-Syndroms werden von Patienten mit mildem bis asymptomatischem Verlauf deutlich stärker angegeben als von Patienten mit klinisch ausgeprägtem Cushing-Syndrom.

Die betroffenen Patientinnen waren zu jedem Zeitpunkt symptomärmer als die männlichen Patienten, im Gegensatz zu den Beobachtungen bei den Autoimmunerkrankungen. Bei den Männern war die Symptomatik nach Therapie des Cushing-Syndrom weiterhin rückläufig, bei den Frauen stieg diese wieder an. Analog zur autoimmunbedingten Symptomatik litten die Patienten vor dem Cushing-Syndrom am meisten unter der Pollenallergie. Abbildung 16 verdeutlicht dies, Abbildung 17 stellt die Symptomverläufe der einzelnen Subgruppen sowie des gesamten, an Pollenallergie leidenden Patientenkollektivs grafisch dar.

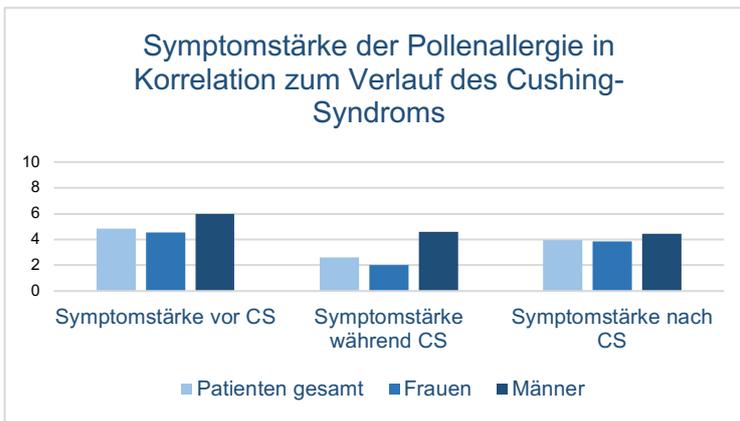


Abb. 16: Die durchschnittlichen Symptomstärken der Pollenallergie in Korrelation zum zeitlichen Verlauf des Cushing-Syndroms im Geschlechtervergleich. Skalenwerte: 1 = asymptotisch, 10 = unerträglich.

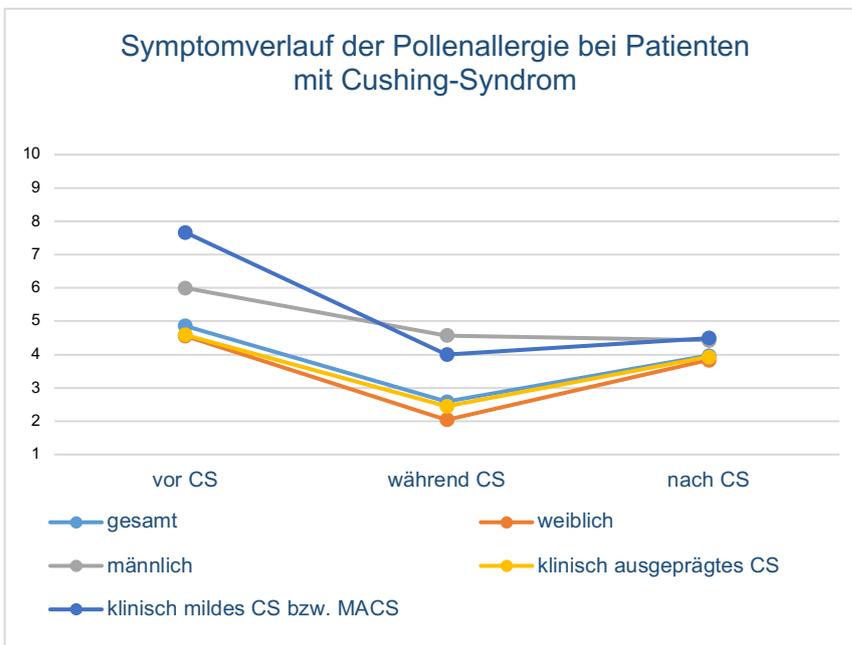


Abb. 17: Symptomverläufe aller Patienten mit Pollenallergie sowie folgender Subgruppen: weibliche Pollenallergiker, männliche Pollenallergiker, Pollenallergiker mit klinisch ausgeprägtem Cushing-Syndrom, Pollenallergiker mit klinisch mildem Cushing-Syndrom bzw. MACS

5 Diskussion

5.1 Statistische Repräsentativität der vorliegenden Studie

Neben vielen phänotypischen Symptomen sorgt der endogen induzierte Hypercortisolismus auch für eine Immunsuppression. Zum einen kommt es dadurch zu einer Verminderung von lymphatischem Gewebe und zum anderen werden Entzündungsprozesse unterdrückt. Diesen immunsuppressiven Effekt macht man sich bei der Therapie akuter oder chronischer Entzündungen, insbesondere von Autoimmunerkrankungen, zu Nutze. In einer Vielzahl von Studien wurden Patientenfälle beschrieben, bei denen es einen Zusammenhang zwischen dem endogen überproduzierten Cortisol im Rahmen eines Cushing-Syndroms und der Neuentwicklung beziehungsweise Exazerbation von Autoimmunerkrankungen nach erfolgreicher Therapie desselben zu geben scheint [133, 152].

In der vorliegenden Arbeit wurde das gehäufte Auftreten neudiagnostizierter sowie exazerbierter Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit Cushing-Syndrom untersucht. Hierfür wurden zunächst alle diagnostizierten Autoimmunerkrankungen der Patienten mittels Datenrecherche sowie anamnestisch mithilfe eines Fragebogens erfasst. Anschließend wurde deren Symptomschwere in Bezug auf den zeitlichen Verlauf des Cushing-Syndroms sowie das Auftreten und die Häufigkeit von Kardinalsymptomen einiger Autoimmunerkrankungen erfragt. Zudem wurden das Auftreten und die Beschwerden der Pollenallergie in zeitlicher Korrelation zum Cushing-Syndrom untersucht. Verglichen wurden die Werte der befragten Patienten, die von der Cushing-Ambulanz der Medizinischen Klinik IV der Ludwig-Maximilians-Universität München Standort Innenstadt betreut werden, mit epidemiologischen Daten der Allgemeinbevölkerung – bei Vorhandensein bevorzugt mit Daten der deutschen Gesamtbevölkerung. Außerdem wurden Patienten, deren Cushing-Syndrom eine starke Symptomatik hervorruft, mit Patienten, deren Cushing-Syndrom symptombezogen mild verlief oder bei welchen ein MACS diagnostiziert wurde, verglichen. Ebenfalls erfolgte ein Vergleich der Daten beider Geschlechter miteinander.

Das Patientenkollektiv umfasst 158 Patienten, davon 116 Frauen und 42 Männer. Dies mag zunächst nicht viel erscheinen, bei Betrachtung der Inzidenz des Cushing-Syndroms mit 0,7-2,4/1.000.000 Einwohner pro Jahr [3] (zitiert nach [4-6]) und einer Prävalenz von ca. 39,1/1.000.000 Einwohner [7] (zitiert nach [5]) ist diese Fallzahl jedoch sehr hoch. Die statistische Auswertung beschränkt sich aufgrund der insgesamt geringen Anzahl an Patienten auf deskriptive Methoden. Im Review von *Da Mota et al.* beispielsweise wurden ebenfalls lediglich deskriptiv Patientenfälle beschrieben, da die Schnittmenge an Patienten, die am Cushing-Syndrom und zusätzlich an einer Autoimmunopathie erkrankt sind oder waren, sehr klein ist [133].

Bezüglich des Cushing-Syndroms wurde in der vorliegenden Arbeit zwischen Symptombeginn und Erstdiagnose unterschieden. Drei grobe Zeitspannen wurden definiert: vor dem Cushing-Syndrom, bezeichnend für den Zeitraum vor Beginn der Cushing-Symptomatik, während des Cushing-Syndroms, also nach erstmals aufgetretener Symptomatik bis zur finalen Therapie, sowie nach therapiertem Cushing-Syndrom. Der eigentliche Zeitpunkt der Erstdiagnose spielt somit für die Datierung keine Rolle. Dieser Unterschied zwischen Symptombeginn und Erstdiagnose besteht theoretisch auch in der Anamnese der Autoimmunkrankheiten. Dennoch wurde in der vorliegenden Arbeit der Zeitpunkt der Erstdiagnose stellvertretend für den Beginn der Autoimmunopathie festgehalten. Dadurch verschwimmen präzise Angaben zum Erstaufreten einer Autoimmunerkrankung im zeitlichen Verlauf des Cushing-Syndroms durch folgende Einflussfaktoren: der Symptombeginn und somit der eigentliche Beginn der Erkrankung geht der Erstdiagnose oftmals weit voraus. Besonders bei Zufallsbefunden liegt die Vermutung nahe, dass der Zeitpunkt des eigentlichen Krankheitsbeginns von dem der Erstdiagnose deutlich differiert. Aber auch bei Erkrankungen, bei welchen aufgrund beispielsweise der Komplexität der Diagnostik oder aufgrund der Seltenheit ihres Auftretens eine deutlich längere Zeit bis zur finalen Diagnosestellung benötigt wird, kommt es dadurch zur Verzerrung des eigentlichen Krankheitsbeginns. Doch gerade weil viele Erkrankungen symptomärmer verlaufen, ist das Datum der Erstdiagnose eine weitaus exaktere Angabe als der ungefähr geschätzte, und somit schwer datierbare Symptombeginn. Dies gilt es bei der Betrachtung genauer Zeitspannen, wie beispielsweise der zwischen finaler Therapie des Cushing-Syndroms und der Erstdiagnose der im Anschluss neu diagnostizierten Autoimmunerkrankung, zu berücksichtigen. Besonders von Bedeutung ist dies bei der Planung und Durchführung von Vorsorgeuntersuchungen, welche zeitlich an einen etwaigen Erkrankungsgipfel angepasst werden sollten.

5.2 Vergleich des getesteten Patientenkollektivs mit der Allgemeinbevölkerung

Mit 116 Frauen von 158 Befragten liegt der Anteil der weiblichen Patienten bei 73%, der der Männer (n=42) somit bei 27%. Verglichen mit dem in der Literatur beschriebenen Verhältnis von Frauen zu Männern mit Cushing-Syndrom von 3:1 spiegelt sich dies in dem getesteten Gesamtkollektiv wider [7]. Die aktuellen Bevölkerungsdaten aus Deutschland, welche als Vergleichsdaten dienen, zeigen einen Frauenanteil von 50,65%, also weitaus geringer [153].

Die Gesamtprävalenz von Autoimmunerkrankungen beschrieben *Cooper et al.* mit 3.225/100.000, also etwa 3,23% [54]. Im befragten Patientenkollektiv ergaben sich anamnestisch sowie in ärztlichen Berichten dokumentiert bei 46 Patienten mindestens

eine Autoimmunerkrankung. Dies ergibt mit 29% Betroffenen eine nahezu 10-fach höhere Prävalenz als in der Normalbevölkerung. Patienten mit Cushing-Syndrom scheinen demzufolge deutlich anfälliger für die Entwicklung autoimmuner Erkrankungen zu sein. Bei Betrachtung der einzelnen Autoimmunerkrankungen des Patientenkollektivs hinsichtlich ihrer jeweiligen Prävalenz und Geschlechterprädisposition ergeben sich ähnliche Werte wie die in der Literatur für die Normalbevölkerung beschriebenen.

Im Review von *Da Mota* erkrankten lediglich Patienten mit ACTH-abhängigem Cushing-Syndrom an Autoimmunerkrankung [133]. In weiteren Studien wurden auch Fälle von Patienten geschildert, welche mit ACTH-unabhängigem Cushing-Syndrom Autoimmunerkrankungen entwickelten oder im Krankheitsverlauf eine Exazerbation verzeichneten [134, 135, 138, 144, 145]. Analog zum getesteten Patientenkollektiv wird in der Literatur die ACTH-abhängige Form mit 80-85% [3] aller endogen bedingten Cushing-Syndrome als die Häufigere beschrieben, wenngleich dieser Wert den unserer Fallgruppe weit übersteigt. Patienten ohne Autoimmunopathie, insgesamt 112, litten zu 69% an einem ACTH-abhängigen und zu 30% an einem ACTH-unabhängigen Cushing-Syndrom.

Betrachtet man nun die Verteilung der unterschiedlichen Ätiologien bei den 46 Patienten mit mindestens einer Autoimmunerkrankung, so erkrankten 67% dieser Patienten an einem ACTH-abhängigen und 30% an einem ACTH-unabhängigen Cushing-Syndrom. Die Zahlen sind demzufolge ähnlich derer von Patienten ohne Autoimmunerkrankung. Es konnte daher auch in der vorliegenden Studie keiner Genese des Cushing-Syndroms ein prädisponierender Einfluss auf Entwicklung von Autoimmunerkrankungen zugeschrieben werden.

5.3 Vergleich der Ergebnisse von Patienten mit klinisch ausgeprägtem Cushing-Syndrom mit Patienten mit mildem Cushing-Syndrom oder MACS

Die Patienten wurden anhand ihrer klinischen Beschwerden im Rahmen des Cushing-Syndroms in drei Gruppen eingeteilt und miteinander verglichen. Vermutet werden kann, dass bei Patienten, deren Hypercortisolismus nicht ausreichend ist, schwere Cushing-Symptome hervorzurufen, dieser außerdem zu wenig immunsuppressiv wirkt, um die Ausbildung oder Exazerbation von Autoimmunerkrankungen verhindern zu können. Folglich wäre anzunehmen, dass Patienten mit einem klinisch milden Verlauf beziehungsweise MACS häufiger Autoimmunerkrankungen entwickeln, als Patienten, deren Cushing-Syndrom schwere Symptome hervorruft. 82% der Patienten litten unter einem Cushing-Syndrom mit klinisch stark ausgeprägten Symptomen, 7% zeigten einen klinisch milden Verlauf, 11% der Patienten hatten ein MACS. Die letzten beiden Gruppen wurden, aufgrund der dadurch aussagekräftigeren höheren Zahl, zu einer Gruppe von

Patienten mit geringen bis fehlenden Cushing-Symptomen zusammengefasst (18%). 16% aller Patienten ohne Autoimmunerkrankung litten an einem milden Cushing-Syndrom beziehungsweise unter MACS, bei Patienten mit mindestens einer Autoimmunopathie beträgt dieser Anteil 22%. Dies liegt vor allem an den Patienten mit MACS (11% vs. 15%). Eine Patientin litt zum Befragungszeitpunkt an 3 Autoimmunopathien, auch sie hatte ein MACS. Demzufolge scheinen diese Patienten etwas häufiger von Autoimmunerkrankungen betroffen zu sein, wenngleich die Ergebnisse nicht signifikant sind.

Die Patienten mit milder oder asymptomatischer Klinik des Cushing-Syndroms scheinen zudem eher zur Entwicklung von Autoimmunerkrankungen während des Cushing-Syndroms zu neigen. Der endogene Hypercortisolismus dieser Patienten imponiert als unzureichend, um eine autoimmune Neuerkrankung zu verhindern. Kritisch betrachtet werden muss jedoch die geringe Fallzahl von 6, ausschließlich weiblichen Patienten. Von diesen 6 Patientinnen hatten eine ein mildes Cushing-Syndrom, eine ein MACS. Damit hatten insgesamt 2 Patientinnen (33%) einen milden bis asymptomatischen Verlauf. 4 Patientinnen litten unter einem klinisch ausgeprägten Cushing-Syndrom (67%). Zum Vergleich: in der gesamten Fallgruppe (n=158) waren dies 18% vs. 82%.

Patienten mit milder bis fehlender Cushing-Symptomatik entwickelten nach erfolgreicher Therapie ihres Cushing-Syndroms wesentlich schneller eine Autoimmunerkrankung als Patienten, die unter einem klinisch ausgeprägten Cushing-Syndrom litten. Die Diagnostik erfolgte durchschnittlich noch im Jahr der Operation des Cushing-verursachenden Tumors, bei Patienten mit starker Cushing-Klinik lag eine Zeitspanne von 5,86 Jahren zwischen Operation und Erstdiagnose. Dies lässt den Schluss zu, dass sich das weniger stark supprimierte Immunsystem wesentlich schneller erholt als das stark supprimierte und es im Anschluss an diese Phase im Rahmen eines Rebound-Phänomens schneller zur Entwicklung von Autoimmunerkrankungen kommen könnte.

Betrachtet man die angegebenen Symptomstärken für die einzelnen Autoimmunerkrankungen, die bereits vor dem Cushing-Syndrom diagnostiziert wurden, und vergleicht diesbezüglich die Patienten, aufgeteilt nach Klinik des Cushing-Syndroms, miteinander, ergibt sich folgendes Ergebnis: Patienten mit milder bis fehlender Cushing-Symptomatik gaben während des Cushing-Syndroms die autoimmunbedingten Beschwerden mit durchschnittlich 3,14 auf einer Skala von 1 bis 10 an. Bei Patienten mit klinisch ausgeprägtem Cushing-Syndrom liegt dieser Wert bei 2,12. Der Hypercortisolismus scheint bei jenen Patienten zu schwach ausgeprägt zu sein, um eine Cushing-typische Symptomatik oder deren besondere Schwere hervorzurufen. Dies bezieht sich nicht nur auf die phänotypischen Stigmata, sondern insbesondere auch auf die durch Cortisol bedingte Immunsuppression. Der Hypercortisolismus imponiert hier als unzureichend, um die Symptomatik der Autoimmunerkrankungen so stark zu lindern, wie es bei Patienten mit starker Cushing-Symptomatik der Fall zu sein scheint.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Fallzahlen sehr gering sind. Da die Früherkennung beziehungsweise das gezielte verfrühte Screening auf Autoimmunerkrankungen ebendieser Patienten allerdings einen hohen Wert in Bezug auf eine Verbesserung derer Therapiemöglichkeiten haben kann, gewinnen die Erkenntnisse dieser Arbeit trotzdem an Wert. Weitere Studien, insbesondere mit einer noch größeren Fallzahl, sollten erfolgen, um noch gezielter Strategien zur Früherkennung besonders häufig auftretender Autoimmunerkrankungen zu entwickeln.

5.4 Dauer des Hypercortisolismus als prädisponierender Faktor für die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen

Des Weiteren galt es herauszufinden, weshalb Patienten mit Cushing-Syndrom im Anschluss an die erfolgreiche Therapie dessen zur Entwicklung von Autoimmunerkrankungen neigen. Neben der klinischen Schwere des Hypercortisolismus wurde auch die Länge dessen als ursächlich für eine Prädisposition vermutet. Die Gesamtdauer des Hypercortisolismus war bei Patienten mit mindestens einer Autoimmunerkrankung mit durchschnittlich 64,57 Monaten um ca. 2,5 Monaten kürzer als bei Patienten ohne (67,05 Monate). Bei den Frauen mit Entwicklung einer Autoimmunerkrankung nach erfolgreich therapiertem Cushing-Syndrom waren es mit 68,79 Monaten insgesamt fast 4 Monate (72,71 Monate), bei den Männern mit 24,50 Monaten über 2 Jahre weniger (53,41 Monate). Insgesamt lässt sich sagen, dass die Dauer des Cushing-Syndroms bei diesen Patienten, wenn auch nur geringfügig, kürzer war, wenngleich auch die Datenlage der Männer nicht repräsentativ ist. Eine kürzer andauernde Immunsuppression im Rahmen des Cushing-Syndroms und eine dadurch eventuell schnellere Erholung und Wiederkehr in den normocortisolen Bereich kann somit ebenfalls als Grund für eine erhöhte Prädisposition für Autoimmunerkrankungen im Anschluss diskutiert werden.

Bei einigen Autoimmunerkrankungen, wie beispielsweise die Rheumatoide Arthritis oder Atopische Dermatitis, erfolgte die Diagnosestellung in der Cushing-Remissionsphase wesentlich früher als bei anderen, zum Beispiel der Hashimoto-Thyreoiditis. Hier zu beachten ist die zeitliche Diskrepanz zwischen dem erstmaligen Auftreten von Symptomen und der definitiven Erstdiagnose. Anzunehmen ist, dass Erkrankungen mit starker Begleitsymptomatik, wie beispielsweise multiple Gelenkbeschwerden im Rahmen einer Rheumatoiden Arthritis, welche die Patienten zum Teil ohnehin im Rahmen ihres Cushing-Syndroms erleiden, bei Persistenz oder Progredienz zeitnah zum Arztbesuch führen, dennoch mit geringer zeitlicher Verzögerung dann erst zur Diagnosestellung. Ebenso verhält es sich mit Erkrankungen, die äußerlich „auffällig“ sind, auf welche der

Patient selbst schneller aufmerksam wird. Hier zu nennen sind beispielsweise die Vitiligo oder Ekzeme im Rahmen einer Atopischen Dermatitis.

Die Hashimoto-Thyreoiditis wurde durchschnittlich erst spät diagnostiziert. Bei sorgfältigem, jährlichem Screening im Rahmen der Follow-Ups in der Cushing-Ambulanz ist davon auszugehen, dass der Diagnosezeitpunkt nahe dem Zeitpunkt der Krankheitsentstehung liegt. Unterstützt wird diese These dadurch, dass der Großteil der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose asymptomatisch bezüglich dessen war. Folglich scheint dies ein sehr realistischer Wert bezüglich des Peaks einer Neuerkrankung an Hashimoto-Thyreoiditis nach therapiertem Cushing-Syndrom zu sein.

5.5 Endogener Hypercortisolismus als Therapie von Autoimmunerkrankungen

Angenommen werden kann, dass Patienten während der aktiven Phase ihres Cushing-Syndroms durch die endogene Immunsuppression ein geringeres Risiko haben, erstmals an einer Autoimmunopathie zu erkranken als vor beziehungsweise nach dem Cushing-Syndrom. Dies zeigte sich auch bei der Fallgruppe: Bei 46 Patienten wurden 58 Autoimmunerkrankungen diagnostiziert, davon 27 erstmals vor, 6 während und 25 nach dem Cushing-Syndrom. Betrachtet man die einzelnen Autoimmunopathien hinsichtlich des Zeitpunkts ihrer Erstdiagnose, fällt auf, dass sich beispielsweise die Hashimoto-Thyreoiditis bevorzugt erst in der Remissionsphase des Cushing-Syndroms manifestiert. Dies kann, auch in Anbetracht des gehäuften Auftretens in der Fallgruppe und der Symptomlosigkeit, an Zufallsbefunden liegen, erhoben im Rahmen der regelmäßigen Follow-Up-Untersuchungen in der Cushing-Ambulanz. Die Atopische Dermatitis, deren Erstmanifestationsalter in der Kindheit bis Adoleszenzphase liegt, hingegen tritt erwartungsgemäß häufiger vor dem Cushing-Syndrom erstmals auf. Die Rheumatoide Arthritis zeigte sich hinsichtlich ihres Erstauftretens relativ ausgeglichen sowohl vor als auch nach dem Cushing-Syndrom. Ein Erklärungsansatz für die Häufung in der Remissionsphase des Cushing-Syndroms wäre das steigende Alter. Zusammenfassend korreliert der Zeitraum der Erstdiagnose aller abgefragten Autoimmunerkrankungen im Durchschnitt mit den in der Literatur beschriebenen Altersgipfeln der jeweiligen Erkrankungen.

Patienten, die vor dem Cushing-Syndrom bereits an einer Autoimmunerkrankung litten, gaben während des Cushing-Syndroms mit einem durchschnittlichen Skalenwert von 2,42 eine geringere Symptomstärke an als zuvor (5,38) beziehungsweise danach (3,21). Diskutiert werden muss neben dem immunsupprimierenden Effekt des endogenen Hypercortisolismus auch die eventuell verminderte Wahrnehmung der gegebenenfalls geringer ausgeprägten, autoimmunbedingten Symptome im Vergleich zur möglicherweise

stärkeren und progredienten Symptomatik des Cushing-Syndroms. Viel wahrscheinlicher erscheint es jedoch, dass das körpereigene, übermäßig produzierte Cortisol als therapeutisch wirksames Glucocorticoid fungiert, welches das Immunsystem supprimiert und somit die Symptome von Autoimmunerkrankungen mindert. Unterstützt wird diese Annahme dadurch, dass vor allem Autoimmunerkrankungen wie die Colitis ulcerosa, Atopische Dermatitis, Spondylitis ankylosans, Rheumatoide Arthritis, Systemischer Lupus erythematodes oder auch die Vitiligo, deren Behandlungsregimes allesamt die systemische Anwendung von Glucocorticoiden umfassen, eine deutliche Abnahme der Symptomstärken während des Cushing-Syndroms verzeichnen, verglichen mit der Symptomatik zu den Zeitpunkten davor und/oder danach. Einzig das Asthma bronchiale scheint hier eine Ausnahme zu sein. Alle 5 Patienten, deren Angaben zu den Symptomstärken zu den unterschiedlichen Zeitpunkten der Cushing-Erkrankung vollständig sind, zeigen – unabhängig von der Erstmanifestation ihres Asthmas – eine konstant gleiche Symptomstärke ohne Anstiege oder Abfälle. Da die Leistungsfähigkeit während des Cushing-Syndroms deutlich beeinträchtigt ist, besteht die Möglichkeit, dass zwar das übermäßige Cortisol die Asthmabeschwerden lindert, die Symptomatik jedoch, bedingt durch das Cushing-Syndrom, auf dem Ausgangsniveau gehalten wird.

5.6 Screening von Autoimmunerkrankungen als Standarduntersuchung bei Patienten mit Cushing-Syndrom

Kritisch diskutiert werden muss die höhere Rate des Erstauftretens von Autoimmunerkrankungen während der Remissionsphase des Cushing-Syndroms. Aufgrund gehäufter Nachkontrollen und Follow-Up-Untersuchungen kommt es zu einer Beobachtungsverzerrung. Dies wird besonders deutlich bei Betrachtung der Autoimmunthyreoiditiden. Bei Erstvorstellung sowie bei den jährlichen Follow-ups in der Cushing-Ambulanz München zählt ein ausführliches Schilddrüsen-Screening zur Standarddiagnostik. Hierunter fallen die laborchemische Bestimmung von TSH, fT3 und fT4, sowie der Schilddrüsenantikörper Anti-TPO, TRAK und Anti-Tg. Außerdem erfolgt die Durchführung einer Schilddrüsen-Sonographie. Im Rahmen dessen wurden 7 aller 22 Hashimoto-Erkrankungen, welche bei Cushing-Patienten der Gesamtkohorte dokumentiert waren, erstdiagnostiziert. Kritisch betrachtet werden muss zudem die ohnehin im Vergleich zu anderen Autoimmunopathien hohe Inzidenz (8-46/1.000 [46], zitiert nach [47] und [48]) und Prävalenz (1/1.000/Jahr [46]) der Hashimoto-Thyreoiditis in der Allgemeinbevölkerung. Da die meisten der Patienten diesbezüglich stets symptomfrei waren, liegt die Vermutung nahe, dass die hohe Fallzahl der Erkrankung auf Zufallsbefunden beruht. Die Diagnosestellung

erfolgte daher aufgrund der ausführlichen Untersuchung, nicht aber aufgrund einer ausgeprägten Symptomatik. Damit liefern die Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis einen wertvollen Beitrag zu dieser Studie und zeigen den Vorteil eines Screenings auf Autoimmunerkrankungen bei einer so prädisponierten Patientengruppe wie der vorliegenden auf. Anhand der hohen Fallzahl konnte ein genauer Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des Erstauftretens betreffend untersucht werden, da sie – bei der Regelmäßigkeit der Kontrollen – zeitnah erfasst und nicht übersehen wurden. Aufgrund der frühzeitigen Diagnostik entfällt jedoch die Untersuchung des Symptomverhaltens, da einer durch Hashimoto-bedingten Funktionsstörung der Schilddrüse bereits frühzeitig mit der entsprechenden hormonellen Therapie entgegnet wurde.

Es bleibt die Frage, ob auch andere Autoimmunerkrankungen so überproportional häufig im Patientenkollektiv entdeckt worden wären, würde man sie mit ähnlicher Sorgfalt screenen. Beispielsweise könnten hierfür Rheumafaktoren sowie Lupus-Antikörper laborchemisch bestimmt werden, interventionelle Untersuchungen wie zum Beispiel eine Gastro- oder Koloskopie zur Diagnostik einer Zöliakie oder chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen eingesetzt werden oder auch bildgebende Verfahren zur Detektion einer Sarkoidose oder einer Spondylitis ankylosans.

5.7 Kardinalsymptome von Autoimmunerkrankung als frühzeitiger Marker zur Diagnostik

Die Symptomabfrage hatte das Ziel, für Autoimmunerkrankungen typische Symptome und deren Häufigkeit des Auftretens in der Kohorte aufzudecken. Bestimmte Symptomverläufe sowie deren unterschiedlicher Schweregrad in Korrelation zum Verlauf des Cushing-Syndroms könnten erste Hinweise für eine möglich entstehende Autoimmunopathie sein. Dadurch können betroffene Patienten gegebenenfalls frühzeitig zu weiterführender Diagnostik beraten und möglichst rasch therapeutische Schritte eingeleitet werden. Ein Problem dieser Abfrage ist die Subjektivität der Datengewinnung, welche bei dieser Art des Informationsgewinns eine zentrale Rolle spielt. Da keine objektiven Methoden zur Evaluation des Schweregrades verschiedener Symptome verwendet wurden, ergaben sich die Daten lediglich aus der eigenen Einschätzung der Patienten. Die Wahrnehmung von körperlichen Beschwerden ist jedoch interindividuell, es wurde auf eine gesunde Selbsteinschätzung und Compliance der Befragten vertraut.

Ein weiterer Konflikt bestand in der Bewertung der aufgetretenen Symptome, entweder als Ausdruck einer sich anbahnenden beziehungsweise exazerbierenden Autoimmunerkrankung oder aber des Cushing-Syndroms. Da das Cushing-Syndrom ein Krankheitsbild mit einer sehr vielgestaltigen Symptomatik ist, kommt es zu Überschneidungen mit

Symptomen von Autoimmunopathien. Ausdruck dessen ist beispielsweise das gehäufte Auftreten sämtlicher Gelenk- sowie den Bewegungsapparat betreffenden Symptome während des Cushing-Syndroms, welche in Korrelation zur Rheumatischen Arthritis zu diesem Zeitpunkt aufgrund der endogenen Cortisoltherapie deutlich vermindert sein sollten. Auch die diabetestypischen Symptome, welche zum Zeitpunkt des Cushing-Syndroms hochfrequenter angegeben wurden, sind am ehesten Ausdruck der durch den Hypercortisolismus bestehenden diabetogenen Stoffwechsellage. Das Schmetterlingserythem, ein pathognomonisches Symptom des Systemischen Lupus erythematoses, wurde von vielen Patienten zum Zeitpunkt des Cushing-Syndroms angegeben. Die Vermutung liegt nahe, dass es sich hierbei eher um die Cushing-typische Plethora handelt, welche von den Patienten fehlinterpretiert wurde. Weitere Symptome, welche nicht nur mit Autoimmunerkrankungen in Verbindung gebracht werden, sondern auch Zeichen des Hypercortisolismus sein können, sind brüchige Haare, Haarausfall oder Nachtschweiß. Letzterer, als unspezifisches Symptom einer rheumatischen Erkrankung, kann auch im Rahmen karzinomtypischer B-Symptomatik auftreten.

Auch postoperative Komplikationen können sich ähnlich äußern wie bestimmte Autoimmunerkrankungen. Dies muss bei der Auswertung der Symptomangaben berücksichtigt werden. Beispielsweise kamen abdominelle Schmerzen sowie Diarrhoen zum Zeitpunkt nach der Operation häufiger vor. Dies kann Ausdruck einer Nebennierenrindeninsuffizienz sein. Die Symptome Polyurie sowie -dipsie häufen sich ebenfalls in der Cushing-Remissionsphase, eventuell als Zeichen eines passageren postoperativen Diabetes insipidus. Nicht zuletzt muss beachtet werden, dass das Auftreten einiger Symptome, wie beispielsweise ein Visusverlust, trockene Haut sowie sämtliche Gelenkbeschwerden, nach abgeschlossener Therapie des Cushing-Syndroms nicht nur Ausdruck möglicher (Autoimmun-)Erkrankungen sein können, sondern auch altersbedingt in Erscheinung treten.

Es lässt sich zusammenfassend sagen, dass die Abfrage dieser Kardinalsymptome nur geringfügig hilfreiche Hinweise auf sich anbahnende Autoimmunerkrankungen liefert. Ein Verschwimmen der autoimmunbedingten mit der Cushing-bedingten Symptomatik macht eine klare Aussage diesbezüglich schwer. Lediglich einer Patientin konnte aufgrund ausgeprägter Gelenkssymptomatik, vor allem auch des Symptomverhaltens in Korrelation zum Cushing-Syndrom, eine weitere rheumatische Abklärung empfohlen werden.

5.8 Pollenallergie bei Patienten mit Cushing-Syndrom

Die Frage nach Pollenallergikern und deren Symptomatik in Bezug auf die Krankengeschichte des Cushing-Syndroms ergab ein ähnliches Ergebnis wie die Abfrage nach der Symptomatik von Autoimmunerkrankungen. Insgesamt lässt sich sagen, dass die Prävalenz der Pollenallergie im getesteten Patientenkollektiv mit 20% deutlich höher ist als die Lebenszeitprävalenz der deutschen Durchschnittsbevölkerung mit 14,8% [65].

66% der Pollenallergiker litten an einem ACTH-abhängigen und 31% an einem ACTH-unabhängigen Cushing-Syndrom. Alle ACTH-abhängigen Cushing-Syndrome waren hypophysär bedingt. Verglichen mit den Zahlen der Nichtallergiker (69% waren ACTH-abhängig, 30% ACTH-unabhängig) konnte auch hier keiner Genese des Cushing-Syndroms eine Prädisposition zugesprochen werden. Im Gegensatz zu den Pollenallergikern waren hierunter auch Patienten mit ektopem Cushing-Syndrom.

Auch bei Patienten mit Pollenallergie scheint der Cortisolüberschuss während des Cushing-Syndroms potent genug zu sein, um die allergische Symptomatik zu reduzieren. Betroffene Patientinnen gaben zu den Zeitpunkten vor, während und nach behandeltem Cushing-Syndrom durchschnittliche Skalenwerte von 4,56, 2,04 und 3,83 an. Bei den Männern ergaben sich Skalenwerte von 6,00, 4,57 und 4,43 zu oben genannten Zeitpunkten. Das bedeutet, im Vergleich zu den Autoimmunerkrankungen scheint die Symptomatik der Pollenallergie Männer schwerer zu treffen.

Anders als bei den Autoimmunerkrankungen besteht bei Patienten mit klinisch wenig apparentem bis asymptomatischem Cushing-Syndrom eine geringere Erkrankungshäufigkeit: nur etwa 10% aller Pollenallergiker, jedoch 21% aller Patienten ohne Pollenallergie hatten ein mildes Cushing-Syndrom oder erkrankten an MACS. Diese Patienten gaben, analog zur Symptomatik der Autoimmunerkrankungen, zum Zeitpunkt während des Cushing-Syndroms deutlich stärkere Beschwerden an (Skalenwert 4,0) als Patienten mit klinisch schwer verlaufendem Cushing-Syndrom (Skalenwert 2,45). Analog zu den Autoimmunerkrankungen scheinen auch Patienten mit Pollenallergie bei klinisch stärker ausgeprägtem Cushing-Syndrom deutlich mehr von dessen begleitender Immunsuppression zu profitieren als Patienten mit milder beziehungsweise asymptomatischer Erkrankung. Ähnlich den Autoimmunerkrankungen sind auch hier die Fallzahlen sehr gering. Ein gehäuftes Auftreten sowie ein immunsuppressiver Effekt des Cortisols konnten gezeigt werden, weiterführende Studien mit höheren Fallzahlen könnten diesen Zusammenhang verdeutlichen.

5.9 Limitationen der Arbeit

Wie eingangs erwähnt ist eine Fallgruppe mit 158 Patienten bei geringer Inzidenz des Cushing-Syndroms eine beachtliche Kohortengröße. Autoimmunerkrankungen im Allgemeinen zeigen ebenfalls geringe Inzidenzen sowie Prävalenzen. Schnell wird ersichtlich, dass die Schnittmenge der Patienten, welche an beiden Erkrankungen leiden, klein ist – so klein, dass eine statistische Signifikanz bei Betrachtung einzelner Fragestellungen nicht gegeben ist und sich in dieser Studie auf eine deskriptive Auswertung beschränkt wurde.

Das vorliegende Studiendesign entspricht einer Querschnittstudie. Die Patienten wurden im Zeitraum von November 2016 bis einschließlich Mai 2017 anhand eines Fragebogens befragt. Das Ziel sollte sein, sowohl prospektiv mittels gezielter Nachfrage Symptome als auch retrospektiv mittels Datenrecherche und Anamnese bereits diagnostizierte Autoimmunopathien zu erfassen. Durch Integration möglicher Screeningmethoden beispielsweise in die jährlichen Untersuchungen der Patienten in der Cushing-Ambulanz könnten zukünftig frühzeitige Maßnahmen zur weiterführenden Diagnostik von Autoimmunerkrankungen eingeleitet sowie adäquate Therapiemaßnahmen ergriffen werden. Um dies zu etablieren wäre eine Längsschnittstudie, welche Ergebnisse regelmäßiger klinischer Follow-ups sowie die wiederholte Durchführung des Fragebogens auch hinsichtlich neu aufgetretener Symptome einschließt, sinnvoll. Hierdurch könnte beispielsweise der Zeitpunkt der Erstmanifestation möglicher Autoimmunopathien noch präziser festgestellt werden und folglich der Termin detektiert werden, ab wann eine gezielte Vorsorge sinnvoll erscheint.

Alle Befragten wurden bezüglich ihres Cushing-Syndroms ausnahmslos von der Cushing-Ambulanz der Medizinischen Klinik IV der Ludwig-Maximilians-Universität München Standort Innenstadt betreut. Somit ist die vorliegende Studie monozentrisch. Eine Ausweitung auf weitere Standorte, die Durchführung einer multizentrischen Studie, würde zum einen zur Vergrößerung des Patientenkollektivs verhelfen und zum anderen zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse beitragen.

Als Vergleichsgruppe wurden einerseits epidemiologische Daten gewählt, andererseits Subgruppen gebildet. Eine Kontrollgruppe, welche aus einer ähnlich großen Kohorte und ähnlichem Geschlechterverhältnis besteht, sowie im Durchschnittsalter und -BMI der Fallgruppe ähnelt, konnte aus Patienten, bei welchen in der Cushing-Ambulanz München ein Cushing-Syndrom ausgeschlossen werden konnte, nicht gebildet werden. Daher wurde der Vergleich mit epidemiologischen Daten bevorzugt, wenngleich auch die deutsche Bevölkerung sich in einigen Eigenschaften von der Fallgruppe unterscheidet. Bei geringer Inzidenz sowie Prävalenz des Cushing-Syndroms ist dieser Vergleich durchführbar, die Anzahl an Patienten mit Cushing-Syndrom in der Weltbevölkerung ist

sehr gering und damit vernachlässigbar. Insgesamt war die Datenlage bezüglich Inzidenzen und Prävalenzen von Autoimmunopathien in der deutschen Bevölkerung, insbesondere in Bezug auf deren Aktualität, mangelhaft. Es wurden dann Daten aus Nachbarländern, europaweit und schließlich weltweit herangezogen – in dieser Reihenfolge. Eine optimale Vergleichbarkeit war jedoch dadurch nicht gegeben.

Die Datenerhebung zur Durchführung der vorliegenden Studie erfolgte zum einen aus Patientenakten und Arztbriefen. Hierbei wurde auf die Vollständigkeit der dargelegten Krankengeschichte der einzelnen Patienten vertraut. Dennoch waren die Angaben teils lückenhaft. Zum anderen wurden die Patienten nach Erkrankungen und auch Symptomen befragt. Dies waren subjektive Angaben der Patienten, welche mithilfe von Skalen zu objektivieren versucht wurden. Bei einigen Patienten lagen die Zeitpunkte, zu denen symptombezogene Angaben gemacht wurden, weit in der Vergangenheit, die Validität dieser retrospektiven, subjektiven Angaben ist zweifelhaft. Zudem ist das Cushing-Syndrom eine Erkrankung mit vielfältiger und den Schweregrad betreffend ebenfalls vielgestaltiger Symptomatik: eine anamnestiche, subjektive Abfrage der zum Teil exakt identischen Leitsymptome häufig vorkommender Autoimmunerkrankungen scheint nicht zielführend.

6 Zusammenfassung

Das gehäufte Auftreten von Erstmanifestationen beziehungsweise Exazerbationen bestehender Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit Cushing-Syndrom wurde mehrfach beschrieben. Bei geringer Inzidenz des Cushing-Syndroms finden sich weniger Studien als ausführliche Fallberichte. Die hohe Patientenzahl, die in der Cushing-Ambulanz München betreut wird, ermöglichte eine Studie mit einer größeren Fallgruppe als bereits in der Literatur beschrieben.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass Patienten mit Cushing-Syndrom ein deutlich höheres Risiko haben, im Laufe ihres Lebens eine Autoimmunerkrankung zu entwickeln als die Allgemeinbevölkerung. Durch den Vergleich der Patienten untereinander hinsichtlich des Auftretens von Autoimmunerkrankungen bei unterschiedlicher Klinik konnte gezeigt werden, dass sowohl die Länge des vorbestehenden Hypercortisolismus als auch die Schwere der Immunsuppression, dargestellt durch die Klinik des Cushing-Syndroms, sowohl einen Einfluss auf den Zeitpunkt des Erstauftretens als auch auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit einer Autoimmunopathie haben können. Die Ätiologie des Cushing-Syndroms hingegen scheint eine untergeordnete Rolle zu spielen. So waren Patienten jeglicher Genese betroffen, ein deutlicher Unterschied zu den bereits existierenden Studien.

Trotz vermeintlich geringer Fallzahl, wenngleich diese bei Betrachtung der Inzidenz des Cushing-Syndroms sehr hoch ist, kann eine therapeutische Wirkung des körpereigenen Cortisols bei dessen Überproduktion bei Autoimmunerkrankungen sowie auch bei der Pollenallergie angenommen werden.

Eine Abfrage autoimmunbedingter Leitsymptome scheint bei der Vielfalt der Cushing-Syndrom-bedingten Symptomatik sowie der Subjektivität der Patientenangaben kein zielführendes Mittel zur Früherkennung von Autoimmunopathien zu sein. Bei langfristiger Beschwerdepersistenz oder -progredienz etwaiger Symptome nach erfolgreicher Therapie des Cushing-Syndroms sollte jedoch ein Rezidiv dessen ausgeschlossen werden beziehungsweise eine weitere diagnostische Abklärung bezüglich eventueller Autoimmunerkrankungen erfolgen.

Anhand der Hashimoto-Thyreoiditis wird deutlich, wie wertvoll die Früherkennung bei Patienten mit vermeintlicher Prädisposition sein kann. Bei einer hohen Anzahl an Zufallsbefunden konnte ein asymptomatischer Verlauf, vermutlich durch den frühzeitigen Behandlungsbeginn im Anfangsstadium der Erkrankung, generiert und ein hoher Leidensdruck von den Betroffenen abgewandt werden.

Bei der hier gezeigten deutlich erhöhten Prävalenz von Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit Cushing-Syndrom scheint eine Ausweitung der Screening-Methoden, vor

allem der häufigen Autoimmunopathien, ein anzustrebendes Ziel zu sein, um Patienten eine frühmögliche Diagnostik sowie Therapie anbieten zu können.

Literaturverzeichnis

1. Lacroix, A., et al., *Cushing's syndrome*. Lancet, 2015. **386**(9996): p. 913-27.
2. Cushing, H., *The Pituitary Body and Its Disorders: Clinical States Produced by Disorders of the Hypophysis Cerebri*. 1912: J. B. Lippincott Company.
3. Newell-Price, J., et al., *Cushing's syndrome*. Lancet, 2006. **367**(9522): p. 1605-17.
4. 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.
5. Etxabe, J. and J.A. Vazquez, *Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach*. (0300-0664 (Print)).
6. Ambrosi B Fau - Bochicchio, D., et al., *Screening tests for Cushing's syndrome*. (0300-0664 (Print)).
7. Steffensen, C., et al., *Epidemiology of Cushing's syndrome*. Neuroendocrinology, 2010. **92 Suppl 1**: p. 1-5.
8. Pecori Giraldi, F., M. Moro, and F. Cavagnini, *Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(4): p. 1554-8.
9. Isidori, A.M., et al., *The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up*. (0021-972X (Print)).
10. Ilias, I., et al., *Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health*. (0021-972X (Print)).
11. Wajchenberg, B.L., et al., *Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome*. (0163-769X (Print)).
12. Lonser, R.R., L. Nieman, and E.H. Oldfield, *Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management*. J Neurosurg, 2016: p. 1-14.
13. Morris, D.G., et al., *Identification of adrenocorticotropin receptor messenger ribonucleic acid in the human pituitary and its loss of expression in pituitary adenomas*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(12): p. 6080-7.
14. Korbonits, M., et al., *Expression of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase isoenzymes in the human pituitary: induction of the type 2 enzyme in corticotropinomas and other pituitary tumors*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(6): p. 2728-33.
15. Arnaldi, G., et al., *Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(12): p. 5593-602.
16. Paschke, R., *Glucocorticoide (Cortisol) regeln vitale Funktionen*, in *Physiologie*, H.-C. Pape, et al., Editors. 2014, Georg Thieme Verlag. p. 614.
17. Nieman, L.K., *Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening*. Eur J Endocrinol, 2015. **173**(4): p. M33-8.

18. Deutzmann, R., *Molekulare Wirkungen*, in *Duale Reihe Physiologie*, J. Behrends, et al., Editors. 2016, Georg Thieme Verlag.
19. Coutinho, A.E. and K.E. Chapman, *The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights*. *Mol Cell Endocrinol*, 2011. **335**(1): p. 2-13.
20. Perretti, M. and A. Ahluwalia, *The microcirculation and inflammation: site of action for glucocorticoids*. *Microcirculation*, 2000. **7**(3): p. 147-61.
21. Barnes, P.J., *Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms*. *Clin Sci (Lond)*, 1998. **94**(6): p. 557-72.
22. Clark, A.R., *Anti-inflammatory functions of glucocorticoid-induced genes*. *Mol Cell Endocrinol*, 2007. **275**(1-2): p. 79-97.
23. 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.
24. Mericq, M.V. and G.B. Cutler, Jr., *High fluid intake increases urine free cortisol excretion in normal subjects*. (0021-972X (Print)).
25. Reincke, M. and g.m.O.-A. Müller, *Cushing-Syndrom*, in *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*, H. Lehnert, Editor. 2015, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. p. 57-62.
26. Invitti, C., et al., *Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis*. (0021-972X (Print)).
27. Pappachan, J.M., et al., *Cushing's syndrome: a practical approach to diagnosis and differential diagnoses*. *J Clin Pathol*, 2017.
28. Fassnacht, M., et al., *Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors*. (1479-683X (Electronic)).
29. Delivanis, D.A., S. Athimulam, and I. Bancos, *Modern Management of Mild Autonomous Cortisol Secretion*. (1532-6535 (Electronic)).
30. 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.
31. Kelly, P.A., et al., *Neurosurgical treatment of Nelson's syndrome*. (0021-972X (Print)).
32. van der Pas, R., et al., *New developments in the medical treatment of Cushing's syndrome*. *Endocr Relat Cancer*, 2012. **19**(6): p. R205-23.
33. Feelders, R.A., et al., *The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects*. *Eur J Endocrinol*, 2012. **167**(3): p. 311-26.
34. Katsorida, M.E. and H.M. Moutsopoulos, *Autoimmunity and autoimmune disease*. *Nephrol Dial Transplant*, 2001. **16 Suppl 6**: p. 48-51.

35. Hansen, M. and G. Kahaly, *Autoimmune polyglanduläre Syndrome*. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2013. **138**(07): p. 319-330.
36. Maurer, A., A. Schwarting, and G.J. Kahaly, *Polyglanduläre Autoimmunsyndrome*. Zeitschrift für Rheumatologie, 2011. **70**(9): p. 752-759.
37. Kamradt, T. and N.A. Mitchison, *Tolerance and autoimmunity*. N Engl J Med, 2001. **344**(9): p. 655-64.
38. Kamradt, T., et al., *[T-cell tolerance and autoimmunity]*. Internist (Berl), 2003. **44**(2): p. 146-52.
39. Rose, N.R., *Autoimmune disease 2002: an overview*. J Investig Dermatol Symp Proc, 2004. **9**(1): p. 1-4.
40. Zandman-Goddard, G., E. Peeva, and Y. Shoenfeld, *Gender and autoimmunity*. Autoimmun Rev, 2007. **6**(6): p. 366-72.
41. Flammer, J.R. and I. Rogatsky, *Minireview: Glucocorticoids in autoimmunity: unexpected targets and mechanisms*. Mol Endocrinol, 2011. **25**(7): p. 1075-86.
42. Gärtner, R., *Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen–Ätiologie, Epidemiologie und klinische Relevanz in der Frauenheilkunde*.
43. McLeod, D.S. and D.S. Cooper, *The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity*. Endocrine, 2012. **42**(2): p. 252-65.
44. Vanderpump, M.P., *The epidemiology of thyroid disease*. Br Med Bull, 2011. **99**: p. 39-51.
45. Hashimoto, H., *Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderungen der Schilddrüse (Struma lymphomatosa)*. Archiv für klinische Chirurgie, 1912. **97**: p. 219-248.
46. Caturegli, P., A. De Remigis, and N.R. Rose, *Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria*. Autoimmun Rev, 2014. **13**(4-5): p. 391-7.
47. Jacobson, D.L., et al., *Epidemiology and Estimated Population Burden of Selected Autoimmune Diseases in the United States*. Clinical Immunology and Immunopathology, 1997. **84**(3): p. 223-243.
48. Hollowell, J.G., et al., *Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. **87**(2): p. 489-499.
49. Feldkamp, J., *Autoimmunthyreoiditis: Diagnostik und Therapie*. Dtsch Med Wochenschr, 2009. **134**(49): p. 2504-2509.
50. Pyzik, A., et al., *Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far?* J Immunol Res, 2015. **2015**: p. 979167.

51. Pinchera, A., M.G. Pinchera, and J.B. Stanbury, *THYROTROPIN AND LONG-ACTING THYROID STIMULATOR ASSAYS IN THYROID DISEASE*. J Clin Endocrinol Metab, 1965. **25**: p. 189-208.
52. De Leo, S., S.Y. Lee, and L.E. Braverman, *Hyperthyroidism*. Lancet, 2016. **388**(10047): p. 906-918.
53. Schumm-Dräger, P.M. and J. Feldkamp, *Schilddrüsenkrankheiten in Deutschland*. Prävention und Gesundheitsförderung, 2007. **2**(3): p. 153-158.
54. Cooper, G.S. and B.C. Stroehla, *The epidemiology of autoimmune diseases*. Autoimmun Rev, 2003. **2**(3): p. 119-25.
55. Kuhn, A., et al., *The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus*. Dtsch Arztebl Int, 2015. **112**(25): p. 423-32.
56. Brinks, R., et al., *Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030*. Lupus, 2014. **23**(13): p. 1407-11.
57. Gaubitz, M., *Epidemiology of connective tissue disorders*. Rheumatology (Oxford), 2006. **45 Suppl 3**: p. iii3-4.
58. Moll, I., *Pemphigus vulgaris*, in *Duale Reihe Dermatologie*, I. Moll, Editor. 2016, Georg Thieme Verlag.
59. Nast Alexander PD Dr. med., B.S.D.m., Margitta Worm Prof. Dr. med. , *Pemphigus vulgaris und bullöses Pemphigoid, Diagnostik und Therapie, S2k-Leitlinie, Registernummer 013-071*. 18.12.2014.
60. Hahn-Ristic, K., et al., *Increased incidence of pemphigus vulgaris in southern Europeans living in Germany compared with native Germans*. (0926-9959 (Print)).
61. Hübner, F., et al., *Prevalence and Age Distribution of Pemphigus and Pemphigoid Diseases in Germany*. (1523-1747 (Electronic)).
62. Fiehn, C. and K. Krüger, *Management der rheumatoiden Arthritis*. Der Internist, 2016. **57**(11): p. 1042-1051.
63. Doran, M.F., et al., *Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period*. (0004-3591 (Print)).
64. Jung, A., *Tag 2: Allergien und Intoleranzreaktionen*, in *Augenheilkunde, Dermatologie, HNO in 5 Tagen*, M. Goebeler, P. Walter, and M. Westhofen, Editors. 2018, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 145-173.
65. Bergmann, K.C., J. Heinrich, and H. Niemann, *Current status of allergy prevalence in Germany: Position paper of the Environmental Medicine Commission of the Robert Koch Institute*. Allergo J Int, 2016. **25**: p. 6-10.
66. Langen, U., R. Schmitz, and H. Steppuhn, *Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2013. **56**(5): p. 698-706.

67. Werfel, T., et al., *Leitlinie Neurodermitis*. (1610-0387 (Electronic)).
68. Benn, C.S., et al., *Breastfeeding and risk of atopic dermatitis, by parental history of allergy, during the first 18 months of life*. *Am J Epidemiol*, 2004. **160**(3): p. 217-23.
69. Schild, M. and M. Meurer, *Vitiligo*. *Der Hautarzt*, 2016. **67**(2): p. 173-189.
70. Moll, I., *Hypopigmentierungen*, in *Duale Reihe Dermatologie*, I. Moll, Editor. 2016, Georg Thieme Verlag.
71. Ezzedine, K., et al., *Vitiligo*. *Lancet*, 2015. **386**(9988): p. 74-84.
72. Krüger, C. and K.U. Schallreuter, *A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults*. (1365-4632 (Electronic)).
73. Alikhan, A., et al., *Vitiligo: A comprehensive overview: Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2011. **65**(3): p. 473-491.
74. Dogra, S., et al., *Late onset vitiligo: a study of 182 patients*. (0011-9059 (Print)).
75. Behl Pn Fau - Bhatia, R.K. and R.K. Bhatia, *400 cases of vitiligo. A clinico-therapeutic analysis*. (0019-5154 (Print)).
76. Aumann, I., et al., *[Epidemiology and costs of asthma in Germany - a systematic literature review]*. (1438-8790 (Electronic)).
77. Buhl, R., et al., *[Guideline for the Diagnosis and Treatment of Asthma - Guideline of the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Paediatric Respiratory Society and the Austrian Society of Pneumology]*. *Pneumologie*, 2017. **71**(12): p. e2.
78. To, T., et al., *Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey*. *BMC Public Health*, 2012. **12**: p. 204.
79. Schmitz, R., et al., *Verbreitung häufiger Allergien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland*. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 2014. **57**(7): p. 771-778.
80. Bauer, B.A., et al., *Incidence and outcomes of asthma in the elderly. A population-based study in Rochester, Minnesota*. (0012-3692 (Print)).
81. Schuppan, D., *[Celiac disease : Pathogenesis, clinics, epidemiology, diagnostics, therapy]*. (1437-1588 (Electronic)).
82. Felber, J., et al., *[Results of a S2k-Consensus Conference of the German Society of Gastroenterology, Digestive- and Metabolic Diseases (DGVS) in conjunction with the German Coeliac Society (DZG) regarding coeliac disease, wheat allergy and wheat sensitivity]*. *Z Gastroenterol*, 2014. **52**(7): p. 711-43.
83. Kratzer, W., et al., *Prevalence of celiac disease in Germany: a prospective follow-up study*. *World J Gastroenterol*, 2013. **19**(17): p. 2612-20.

84. Gujral, N., H.J. Freeman, and A.B. Thomson, *Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment*. World J Gastroenterol, 2012. **18**(42): p. 6036-59.
85. Thomas, H.J., et al., *Contribution of histological, serological, and genetic factors to the clinical heterogeneity of adult-onset coeliac disease*. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2009. **44**(9): p. 1076-1083.
86. Bode, S. and E. Gudmand-Hoyer, *Incidence and prevalence of adult coeliac disease within a defined geographic area in Denmark*. (0036-5521 (Print)).
87. Tsianakas, A., *Grundlagen*, in *Duale Reihe Dermatologie*, I. Moll, Editor. 2016, Georg Thieme Verlag.
88. Schafer, I., et al., *[Epidemiology of psoriasis in Germany--analysis of secondary health insurance data]*. Gesundheitswesen, 2011. **73**(5): p. 308-13.
89. Mrowietz, U. and K. Reich, *Psoriasis--new insights into pathogenesis and treatment*. (1866-0452 (Electronic)).
90. Henseler T Fau - Christophers, E. and E. Christophers, *Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris*. (0190-9622 (Print)).
91. Parisi, R., et al., *Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence*. Journal of Investigative Dermatology, 2013. **133**(2): p. 377-385.
92. Vena, G.A., et al., *Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database*. (1167-1122 (Print)).
93. World Health, O., *Global report on psoriasis*. 2016: World Health Organization.
94. Prasse, A., *The Diagnosis, Differential Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis*. (1866-0452 (Electronic)).
95. Pfeifer, M. and M. Schmidt, *Sarkoidose*, in *Duale Reihe Innere Medizin*, K. Arastéh, et al., Editors. 2018, Georg Thieme Verlag. p. 416-418.
96. Pabst, S., D. Skowasch, and C. Grohe, *[Sarcoidosis]*. Pneumologie, 2012. **66**(2): p. 96-109, quiz 110.
97. Pietinalho, A., et al., *The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative epidemiological study*. (0393-1447 (Print)).
98. Rybicki, B.A., et al., *Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization*. (0002-9262 (Print)).
99. Hillerdal G Fau - Nöu, E., et al., *Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study*. (0003-0805 (Print)).
100. Mann, W.A., K.-H. Usadel, and P. Wahl, *Diabetologie*, in *Duale Reihe Innere Medizin*, K. Arastéh, et al., Editors. 2018, Georg Thieme Verlag. p. 691-718.

101. Rosenbauer, J.e.a., *Typ-1-Diabetes bei Erwachsenen (Alter > 18 Jahre) ; Typ-2-Diabetes bei Jugendlichen (Alter 11-18 Jahre)*. 2017.
102. Gold, R., *Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose*. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 2012. **5**: p. 430-475.
103. Rohkamm, R. and P. Kermer, *Multiple Sklerose*, in *Taschenatlas Neurologie*, R. Rohkamm and P. Kermer, Editors. 2017, Georg Thieme Verlag.
104. Petersen, G., et al., *[Epidemiology of multiple sclerosis in Germany: regional differences and drug prescription in the claims data of the statutory health insurance]*. *Nervenarzt*, 2014. **85**(8): p. 990-8.
105. Koch-Henriksen, N. and P.S. Sørensen, *The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology*. (1474-4465 (Electronic)).
106. Hein, T. and W. Hopfenmuller, *[Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany]*. *Nervenarzt*, 2000. **71**(4): p. 288-94.
107. Zeuzem, S., M. Schöffauer, and W. Rösch, *Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED)*, in *Duale Reihe Innere Medizin*, K. Arastéh, et al., Editors. 2018, Georg Thieme Verlag. p. 561-596.
108. Preiss, J.C., et al., *[Updated German clinical practice guideline on "Diagnosis and treatment of Crohn's disease" 2014]*. *Z Gastroenterol*, 2014. **52**(12): p. 1431-84.
109. Dignass, A., et al., *[Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011]*. *Z Gastroenterol*, 2011. **49**(9): p. 1276-341.
110. Ott, C., et al., *The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2008. **20**(9): p. 917-23.
111. Molodecky, N.A., et al., *Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review*. *Gastroenterology*, 2012. **142**(1): p. 46-54.e42; quiz e30.
112. Loftus, C.G., et al., *Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–2000*. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2007. **13**(3): p. 254-261.
113. Adams, S.M. and P.H. Bornemann, *Ulcerative colitis*. (1532-0650 (Electronic)).
114. Piper, W., *Krankheiten der Verdauungsorgane*, in *Innere Medizin*. 2013, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 327-437.
115. Authors, et al., *S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen*. *Z Gastroenterol*, 2017. **55**(11): p. 1135-1226.
116. Ana Rath, S.N.W., *Prävalenz seltener Krankheiten*. Orphanet Berichtsreihe Januar 2018(Seltene Krankheiten Datenerhebung, Nummer 2: Krankheiten gelistet nach absteigender Prävalenz oder Anzahl veröffentlichter Fälle).

117. Puchner, R., *Spondyloarthritiden*, in *Rheumatologie aus der Praxis: Entzündliche Gelenkerkrankungen – mit Fallbeispielen*, R. Puchner, Editor. 2017, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 41-73.
118. Braun, J. and J. Sieper, *Ankylosing spondylitis*. *The Lancet*, 2007. **369**(9570): p. 1379-1390.
119. Braun, J., et al., *Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors*. (0004-3591 (Print)).
120. Kiltz, U., et al., *Langfassung zur S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, Update 2019*. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 2019. **78**(1): p. 3-64.
121. Zink, A., K. Minden, and S. List, *Themenheft 49" Entzündlich-rheumatische Erkrankungen"*. 2010.
122. Feldtkeller, E., et al., *Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis*. *Rheumatology International*, 2003. **23**(2): p. 61-66.
123. Mau, W. and A. Zink, *Epidemiologie rheumatischer Erkrankungen*, in *Rheumaorthopädie*. 2005, Steinkopff: Darmstadt. p. 12-20.
124. Abeck, D., *Lichen ruber*, in *Häufige Hautkrankheiten in der Allgemeinmedizin: Klinik Diagnose Therapie*. 2012, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 59-61.
125. Coors, E., *Lichen ruber*, in *Duale Reihe Dermatologie*, I. Moll, Editor. 2016, Georg Thieme Verlag. p. 391-393.
126. Schilling, L. and T. Vogt, *Lichen ruber planus*. *Der Hautarzt*, 2018. **69**(2): p. 100-108.
127. Le Cleach, L. and O. Chosidow, *Clinical practice. Lichen planus*. (1533-4406 (Electronic)).
128. Bork, K., W. Burgdorf, and N. Hoede, *Mundschleimhaut und Lippenkrankheiten: Klinik, Diagnostik und Therapie Atlas und Handbuch*. 2012: Schattauer.
129. Pezzutto, A., T. Ulrichs, and G.-R. Burmester, *Taschenatlas der Immunologie: Grundlagen, Labor, Klinik*. 2007: Georg Thieme Verlag.
130. von Mutius, E., *Allergie und Asthma*. *Der Internist*, 2008. **49**(11): p. 1295-1301.
131. Huurre, T.M., J.J.K. Aro Hm Fau - Jaakkola, and J.J. Jaakkola, *Incidence and prevalence of asthma and allergic rhinitis: a cohort study of Finnish adolescents*. (0277-0903 (Print)).
132. Thiel, C., *Lebensmittelallergien und -intoleranzreaktionen*. *Zeitschrift für Ernährungswissenschaft*, 1991. **30**(3): p. 158-173.

133. da Mota, F., C. Murray, and S. Ezzat, *Overt immune dysfunction after Cushing's syndrome remission: a consecutive case series and review of the literature*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(10): p. E1670-4.
134. Sahli, R., P. Diem, and E.R. Christ, *[Endogenous hypercortisolism and immunologically-mediated disease: three cases]*. Dtsch Med Wochenschr, 2005. **130**(41): p. 2316-8.
135. Awazawa, R., et al., *Case of pemphigus foliaceus that shifted into pemphigus vulgaris after adrenal tumor resection*. J Dermatol, 2007. **34**(8): p. 549-55.
136. Candrina, R. and O. Di Stefano, *Exacerbation of celiac disease after cure of Cushing's disease*. Am J Med, 1993. **95**(3): p. 341.
137. Noguchi, Y., et al., *Systemic lupus erythematosus after pituitary adenectomy in a patient with Cushing's disease*. Clin Endocrinol (Oxf), 1998. **48**(5): p. 670-2.
138. Steuer, A., D.A. Cavan, and C. Lowy, *Sarcoidosis presenting after resection of an adrenocortical adenoma*. BMJ, 1995. **310**(6979): p. 567-8.
139. Yakushiji, F., et al., *Exacerbation of rheumatoid arthritis after removal of adrenal adenoma in Cushing's syndrome*. Endocr J, 1995. **42**(2): p. 219-23.
140. Uthman, I. and J.L. Senecal, *Onset of rheumatoid arthritis after surgical treatment of Cushing's disease*. J Rheumatol, 1995. **22**(10): p. 1964-6.
141. Colao, A., et al., *Increased prevalence of thyroid autoimmunity in patients successfully treated for Cushing's disease*. Clin Endocrinol (Oxf), 2000. **53**(1): p. 13-9.
142. Kasperlik-Zatuska, A.A. and W. Zgliczynski, *Increased prevalence of thyroid autoimmunity in patients successfully treated for Cushing's disease*. Clin Endocrinol (Oxf), 2001. **54**(3): p. 411; author reply 411.
143. Raccach, D., et al., *[Inflammatory rheumatism flare-up after surgical treatment of Cushing's disease: two cases]*. Rev Med Interne, 1992. **13**(4): p. 302-4.
144. Haraguchi, K., K. Hiramatsu, and T. Onaya, *Transient thyrotoxicosis after unilateral adrenalectomy in two patients with Cushing's syndrome*. Endocrinol Jpn, 1984. **31**(5): p. 577-82.
145. Takasu, N., et al., *Exacerbation of autoimmune thyroid dysfunction after unilateral adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome due to an adrenocortical adenoma*. N Engl J Med, 1990. **322**(24): p. 1708-12.
146. Takasu, N., et al., *Development of autoimmune thyroid dysfunction after bilateral adrenalectomy in a patient with Carney's complex and after removal of ACTH-producing pituitary adenoma in a patient with Cushing's disease*. J Endocrinol Invest, 1993. **16**(9): p. 697-702.
147. Yamakita, N., et al., *Case report: silent thyroiditis after adrenalectomy in a patient with Cushing's syndrome*. Am J Med Sci, 1993. **305**(5): p. 304-6.

148. Colombo, P., et al., *Autoimmune thyroid disease after successful treatment of Cushing's syndrome*. J Endocrinol Invest, 1994. **17**(4): p. 289-90.
149. Morita, H., et al., *Transient Graves disease developing after surgery for Cushing disease*. Am J Med Sci, 2002. **323**(3): p. 162-5.
150. Niepomnische, H., et al., *Primary thyroid disorders in endogenous Cushing's syndrome*. Eur J Endocrinol, 2002. **147**(3): p. 305-11.
151. Mussig, K., et al., *Manifestation of thyroid autoimmunity in patients successfully treated for hypercortisolism*. Clin Endocrinol (Oxf), 2004. **61**(2): p. 284.
152. Petramala, L.A.-O., et al., *Autoimmune Diseases in Patients with Cushing's Syndrome after Resolution of Hypercortisolism: Case Reports and Literature Review*. (1687-8337 (Print)).
153. Deutschland, S.B. *Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit*. 2019 [cited 2019 28.11.2019]; Available from:
<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2019.html>.



KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Medizinische Klinik & Poliklinik IV
Endokrinologische Ambulanz
Patientenbefragung zum Auftreten von
Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit
Cushing-Syndrom



**Fragenkatalog zur Durchführung eines Telefoninterviews mit
Patienten der Cushing-Ambulanz des Klinikums der Universität
München**



Medizinische Klinik & Poliklinik IV
Endokrinologische Ambulanz
Patientenbefragung zum Auftreten von
Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit
Cushing-Syndrom



Persönliche Daten:

Nachname: _____
Vorname: _____
Telefonnummer:
(am besten erreichbar) _____
E-Mail-Adresse: _____

Behandelnder Hausarzt:

Nachname: _____
Vorname: _____
Straße: _____
PLZ, Ort: _____
Telefonnummer: _____
Datum:

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

Tag / Monat / Jahr

1. Geschlecht: männlich weiblich
2. Geburtsdatum:

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

Tag / Monat / Jahr
3. Erstdiagnose des Cushing-Syndroms:

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

Tag / Monat / Jahr
4. Symptombeginn des Cushing-Syndroms:

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

Tag / Monat / Jahr
5. Art der Erkrankung: zentral adrenal ektop andere
6. Subklassifikation: _____
7. Klinik: klinisch subklinisch
8. OP erfolgt? ja nein
Wenn ja, wann? _____ und wo? _____
9. Rezidive? ja nein
Wenn ja, wann? _____
10. Größe:

--	--	--	--

 cm
11. Gewicht:

--	--	--	--

 ,

--

 kg

12. Überprüfung der **vorliegenden Medikamentenliste** auf Vollständigkeit und eventuelle Korrekturen:



13. Auflistung **aller** Krankenhausaufenthalte sowie die **Gründe** für den stationären Aufenthalt!

14. Überprüfung der **vorliegenden Vorerkrankungen** auf Vollständigkeit und eventuelle Korrekturen

Vorliegende Autoimmunerkrankungen: _____

Leidet der Patient unter einer der folgenden **Erkrankungen?**

	Ja	Nein
Hashimoto-Thyreoiditis		
Morbus Basedow		
Systemischer Lupus erythematodes		
Pemphigus vulgaris		
Rheumatoide Arthritis		
Neurodermitis		
Vitiligo (Weißfleckenkrankheit)		
Asthma		
Zöliakie		
Psoriasis (Schuppenflechte)		
Sarkoidose		
Insulinpflichtiger Diabetes mellitus (Diabetes mellitus Typ I)		
Multiple Sklerose		
Morbus Crohn		
Colitis ulcerosa		
Autoimmunhepatitis		

Dann wird mit **Frage 15** fortgefahren, sonst **direkt** mit **Frage 19!!**

15. Ist/Sind die oben genannte/n Erkrankung/en jemals von einem ja nein
Facharzt behandelt worden?

Wenn ja, von **welchem** (Fachrichtung, Name und Anschrift des Arztes/der Klinik)?

16. Hat oben genannter **Facharzt** die Diagnose der Erkrankung gestellt? ja nein

Wenn nein, wer hat die Erkrankung/en **diagnostiziert** (**Name** und **Anschrift** des Arztes/Klinikums)

17. Sind abgesehen von **oben genanntem Facharzt** noch einer oder mehrere der folgenden Fachärzte konsultiert worden? (auch unabhängig von oben angegebener Erkrankung?)

Endo- krinologe	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja, wegen: _____	wann? _____	Name, Kontaktdaten des Facharztes: _____
Gastro- entero- loge	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja, wegen: _____	wann? _____	Name, Kontaktdaten des Facharztes: _____
Diabeto- loge	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja, wegen: _____	wann? _____	Name, Kontaktdaten des Facharztes: _____
Rheuma- tologe	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja, wegen: _____	wann? _____	Name, Kontaktdaten des Facharztes: _____
Pulmo- loge	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja, wegen: _____	wann? _____	Name, Kontaktdaten des Facharztes: _____
Derma- tologe	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja, wegen: _____	wann? _____	Name, Kontaktdaten des Facharztes: _____
Neuro- loge	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja, wegen: _____	wann? _____	Name, Kontaktdaten des Facharztes: _____
Nephro- loge	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja, wegen: _____	wann? _____	Name, Kontaktdaten des Facharztes: _____
Kardio- loge	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> ja, wegen: _____	wann? _____	Name, Kontaktdaten des Facharztes: _____

18. Nun erfolgt eine genauere Befragung zum (erneuten) Auftreten der oben genannten Autoimmunerkrankung in Korrelation zum Cushing-Syndrom des Patienten/der Patientin.

Angegebene Erkrankung: _____

- a. Trat die Erkrankung **erstmalig vor** oder **während** des Cushing-Syndroms auf oder **nachdem** das Cushing-Syndrom erfolgreich therapiert wurde?

vor während nachdem

- b. Bewertung der **Stärke** der Symptomatik der oben genannten Erkrankung **vor** bzw. **während** des Cushing-Syndroms und **nach erfolgreicher Therapie** des Cushing-Syndroms auf einer Skala von **1** bis **10**.
(**1** bedeutet **gar keine Symptome**, **10** bedeutet **extrem schlimme Symptomatik**).

vor Auftreten des
Cushing-Syndroms

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

während des
Cushing-Syndroms

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

nach erfolgreicher Therapie
des **Cushing Syndroms**

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

- c. Erfolgt **aktuell** eine **Medikamenteneinnahme** für die oben genannte Erkrankung?

ja nein

Wenn ja, welche Medikamente und in **welcher Dosis**?

Wurden diese Medikamente auch **während** des Cushing-Syndroms eingenommen?

ja nein

Wenn ja, hat sich die Dosis **während** des Cushing-Syndroms verändert im Gegensatz zu **davor/danach**?

nein ja, nämlich:

vorher: _____

während: _____

nachher: _____

- d. Wurde **jemals** ein **anderes** Medikament für die oben genannte Erkrankung eingenommen?

ja nein

wenn ja, **welches Medikament** und **warum** erfolgte die Umstellung?

wann erfolgte die Umstellung? _____

- e. Erfolgte **jemals** eine **Dosisanpassung** des oben genannten **Medikaments**?

ja nein

wenn ja, welche war die alte Dosis und warum erfolgte die Anpassung?

wann erfolgte die Anpassung? _____

Sollte der/die Patient/in an einer weiteren der oben aufgeführten Erkrankungen leiden, werden die Fragen 18a bis 18e für dieses Krankheitsbild wiederholt.

Angegebene Erkrankung: _____

a. Trat die Erkrankung **erstmalig vor** oder **während** des Cushing-Syndroms auf oder **nachdem** das Cushing-Syndrom erfolgreich therapiert wurde?

- bevor während nachdem

b. Bewertung der **Stärke** der Symptomatik der oben genannten Erkrankung **vor** bzw. **während** des Cushing-Syndroms und **nach erfolgreicher Therapie** des Cushing-Syndroms auf einer Skala von **1 bis 10**.
(**1** bedeutet **gar keine Symptome**, **10** bedeutet **extrem schlimme Symptomatik**).

vor Auftreten des Cushing-Syndroms

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

während des Cushing-Syndroms

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

nach erfolgreicher Therapie des Cushing Syndroms

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

c. Erfolgt **aktuell** eine **Medikamenteneinnahme** für die oben genannte Erkrankung?

- ja nein

Wenn ja, welche Medikamente und in welcher Dosis?

Wurden diese Medikamente auch **während** des Cushing-Syndroms eingenommen?

- ja nein

Wenn ja, hat sich die Dosis **während** des Cushing-Syndroms verändert im Gegensatz zu **davor/danach**?

- nein ja, nämlich:

vorher: _____

während: _____

nachher: _____

d. Wurde **jemals** ein **anderes** Medikament für die oben genannte Erkrankung eingenommen?

- ja nein

wenn ja, welches Medikament und **warum** erfolgte die Umstellung?

wann erfolgte die Umstellung? _____

e. Erfolgte **jemals** eine **Dosisanpassung** des oben genannten **Medikaments**?

- ja nein

wenn ja, welche war die alte Dosis und **warum** erfolgte die Anpassung?

wann erfolgte die Anpassung? _____

19. Nun erfolgt eine Abfrage typischer Symptome oben genannter Autoimmunerkrankungen sowie deren zeitliches Auftreten in Korrelation zum Cushing-Syndrom des Patienten/der Patientin.

Hinweise zum Ausfüllen der Tabelle:

Sollte der Patient **nie** unter dem abgefragten Symptom gelitten haben, wird die Spalte „**nein, nie**“ angekreuzt (x).

Sollte der Patient vor, während und/oder nach erfolgreicher Therapie unter dem abgefragten Symptom leiden, wird in jeweiliger Spalte der zutreffende Buchstabe vermerkt:

n: der Patient leidet/litt in dieser Phase **nicht** unter diesem Symptom

s: der Patient leidet/litt in dieser Phase **selten** unter diesem Symptom

h: der Patient leidet/litt in dieser Phase **häufig** unter diesem Symptom

	nein, nie	vor dem Cushing- Syndrom	während des Cushing- Syndroms	nach dem Cushing- Syndrom
Verstopfung				
Durchfall				
Blutiger/schleimiger Stuhlgang				
Vermehrtes Wasserlassen				
Bauchschmerzen				
Appetitlosigkeit				
Vermehrter Appetit				
starker Durst				
Vermehrtes Schwitzen/Wärmeintoleranz				
Starkes Kältegefühl/Frieren				
Nächtliches Schwitzen				



	nein, nie	vor dem Cushing- Syndrom	während des Cushing- Syndroms	nach dem Cushing- Syndrom
Brüchige Haare				
Haarausfall				
Gefäßentzündungen				
Schmerzen in den kleinen Gelenken (Finger, Zehen)				
Schmerzen in den großen Gelenken (Knie, Hüfte, Schulter)				
Gelenksteifigkeit				
Gelenkschwellungen				
Gelenkentzündungen				
Morgensteifigkeit der Fingergelenke				
Druckschmerz an den Gelenken				
Kraftverlust in den Gelenken				
Eingeschränkte Beweglichkeit in den Gelenken				
Äußerliche Veränderungen an den Gelenken (Deformitäten, Verformungen)				
Schleimbeutelentzündungen				
Gefäßentzündungen				
Gesichtsrötung im Nasen-Wangen-Bereich				
Juckreiz				
Hautekzeme				
Trockene Haut				
Lederartige Hautverdickung				
Verminderte Sehkraft				

20. Traten **nach erfolgreicher Therapie** des Cushing-Syndroms **erstmalig Allergien oder Nahrungsmittelunverträglichkeiten** auf?

ja

nein

wenn ja, welche?



21. Besteht eine Pollenallergie/Heuschnupfen?

ja

nein

Wenn ja, soll nun auf Skala von **1** bis **10** bewertet werden, wie **stark** die Symptome der Pollenallergie/des Heuschnupfens **vor** bzw. **während** des Cushing-Syndroms und **nach erfolgreicher Therapie** des Cushing-Syndroms waren.
(**1** bedeutet **gar keine Symptome**, **10** bedeutet **extrem schlimme Symptomatik**).

Vor Auftreten des
Cushing-Syndrom



während des
Cushing-Syndroms



nach erfolgreicher Therapie
des **Cushing Syndroms**



Anhang B

Nr.	w/m	Alter	Größe	Gewicht	aHT	DM	Ä	K	OP	Re-zidiv	Co-Sub	Inter-view	AID
1	w	53	160	87	+	+	MC	kl	TSS	-	-	n	1
2	w	55	160	74	+	-	MC	kl	TSS	-	-	n	1
3	m	69	172	90	+	-	adr	MACS	-	-	-	c	-
4	w	39	168	86	-	-	MC	kl	TSS	+	+	n	1
5	w	34	159	55	-	-	adr	kl	BADx	-	+	n	-
6	w	45	162	52	-	-	adr	kl	BADx	-	+	n	-
7	w	41	180	79	-	-	MC	kl	BADx	-	+	n	-
8	m	70	177	95	+	-	adr	MACS	-	-	-	c	-
9	w	52	162	69	-	-	MC	kl	TSS	-	-	n	-
10	w	72	148	50	+	-	MC	kl	BADx	-	+	n	-
11	w	50	173	114	-	-	MC	kl	TSS	+	+	n	1
12	w	46	162	57	-	-	MC	kl	TSS	-	+	n	-
13	w	75	160	52	-	-	ekt	kl	BADx	+	+	n	-
14	w	62	162	71	+	-	MC	kl	TSS	-	+	n	1
15	m	76	186	128	+	+	unkl	kl	BADx	-	-	n	-
16	w	66	169	73	-	-	adr	kl	ADx	-	-	n	2
17	w	49	164	54	-	-	MC	kl	TSS	-	-	n	-
18	w	57	163	96	+	-	MC	kl	TSS	-	+	n	-
19	m	70	164	72	+	-	MC	kl	BADx	-	+	n	1
20	m	51	188	100	+	-	ekt	kl	TSS	-	-	n	-
21	w	73	155	85	-	-	ekt	kl	LKRes	-	+	n	-
22	w	56	160	80	-	-	adr	kl	BADx	-	+	n	1
23	m	57	160	108	-	-	MC	kl	BADx	-	+	n	1
24	w	55	163	87	+	+	MC	kl	BADx	+	+	n	2
25	w	54	163	77	-	-	adr	kl	ADx	-	-	n	2
26	m	17	190	111	-	-	MC	kl	TSS	-	+	n	-
27	w	46	175	67	-	-	MC	kl	TSS	-	+	n	-
28	w	63	170	73	-	+	adr	MACS	ADx	-	-	n	1
29	w	60	163	72	-	-	adr	kl	ADx	-	-	n	-
30	w	59	160	80	+	+	adr	kl	ADx	-	-	n	1
31	m	34	181	113	+	-	adr	kl	ADx	-	+	n	-
32	m	67	176	114	+	+	adr	kl	ADx	-	+	n	-
33	m	68	170	72	+	+	MC	kl	TSS	-	+	n	-
34	w	51	170	66	-	-	adr	kl	ADx	-	+	n	-
35	w	26	170	74	-	-	MC	kl	TSS	-	+	n	-
36	w	69	166	72	-	-	adr	kl	BADx	-	+	n	-
37	w	64	166	86	+	+	MC	kl	TSS	-	-	n	-
38	w	67	160	77	-	-	adr	MACS	-	-	-	c	1
39	w	46	167	57	-	-	MC	kl	TSS	-	-	n	2
40	w	74	174	90	+	+	adr	MACS	-	-	-	c	3
41	w	59	163	74	-	-	MC	kl	TSS	-	-	n	-
42	m	59	180	77	+	-	adr	MACS	-	-	-	c	-
43	m	49	175	82	-	-	MC	kl	BADx	+	+	n	-
44	w	63	160	71	-	-	adr	kl	ADx	-	-	n	-
45	w	36	165	68	-	-	adr	kl	ADx	-	-	n	1
46	w	63	137	53	+	+	MC	kl	TSS	-	-	n	-
47	w	56	168	86	+	+	MC	kl	TSS	-	+	n	-
48	w	37	171	63	-	-	MC	mi	TSS	+	-	n	-
49	w	60	163	99	+	-	adr	MACS	-	-	-	c	-
50	w	61	154	67	-	-	MC	kl	TSS	-	+	n	-
51	w	23	169	84	-	+	MC	kl	BADx	-	+	n	-
52	w	26	167	59	-	-	MC	kl	TSS	+	+	n	1
53	m	28	186	81	-	-	ekt	kl	LKRes	-	-	n	-
54	w	50	157	61	-	-	MC	kl	BADx	-	+	n	-
55	w	66	163	90	+	-	ekt	kl	LKRes	-	-	n	2
56	w	52	170	109	+	-	MC	kl	TSS	-	-	n	1
57	w	57	170	77	-	-	MC	kl	TSS	-	-	n	2
58	m	49	189	100	-	-	MC	kl	TSS	-	-	n	-
59	w	76	158	84	+	+	MC	kl	BADx	-	+	n	-
60	w	51	167	68	+	-	adr	MACS	-	-	-	c	-
61	w	56	165	57	-	-	ekt	mi	BADx	-	+	n	-
62	w	70	164	94	+	+	MC	kl	BADx	-	+	n	-
63	w	66	164	62	-	-	adr	kl	ADx	-	+	n	-
64	w	68	158	61	+	-	adr	mi	ADx	-	-	n	-
65	m	52	175	67	-	-	MC	kl	TSS	-	-	n	-
66	w	44	165	87	-	-	MC	kl	TSS	-	+	n	-
67	w	80	154	46	+	-	MC	mi	-	-	-	c	-
68	w	54	167	55	+	-	MC	kl	TSS	-	+	n	1
69	w	74	151	64	-	-	ekt	kl	LKRes	-	-	n	1
70	w	56	153,5	75	+	+	MC	kl	TSS	-	-	n	-
71	w	66	164	62	+	-	ekt	kl	LKRes	-	-	n	-
72	m	43	174	72	-	-	MC	kl	TSS	-	+	n	-

Nr.	w/m	Alter	Größe	Gewicht	aHT	DM	Ä	K	OP	Re-zidiv	Co-Sub	Inter-view	AID
73	m	60	168	71	+	-	MC	kl	BADx	-	+	n	-
74	w	59	168	83	-	-	MC	kl	BADx	+	+	n	1
75	w	72	152	61	-	-	adr	kl	ADx	-	+	n	-
76	w	47	159	54	-	-	adr	kl	ADx	-	+	n	-
77	w	64	163	81	+	-	MC	kl	TSS	-	-	n	2
78	w	70	156	70	+	-	MC	kl	BADx	-	+	n	1
79	w	55	167	80	-	-	MC	kl	TSS	-	+	n	-
80	w	28	172	88	-	-	adr	kl	ADx	-	+	n	-
81	w	60	167	62	-	-	ekt	kl	-	-	+	c	-
82	w	44	172	70	-	-	MC	kl	TSS	-	+	n	-
83	w	55	165	106	-	+	MC	kl	TSS	-	+	n	-
84	w	79	155	61	-	-	adr	kl	ADx	-	+	n	-
85	w	28	163	56	-	-	MC	kl	TSS	-	-	n	-
86	w	66	166	70	-	-	adr	MACS	ADx	-	-	n	1
87	w	44	169	113	-	-	MC	kl	TSS	-	-	n	-
88	w	59	158	65	+	-	MC	kl	TSS	-	-	n	-
89	w	59	161	67	-	-	MC	kl	TSS	-	-	n	-
90	m	73	172	88	-	-	MC	kl	BADx	-	+	n	-
91	w	31	172	62	-	-	MC	mi	-	-	-	c	1
92	m	47	182	69	-	-	MC	mi	TSS	-	-	n	-
93	m	61	171	72	+	+	MC	kl	TSS	-	+	n	-
94	w	36	165	56	-	+	MC	kl	TSS	-	-	n	-
95	w	82	151	92	+	-	adr	kl	ADx	-	-	n	-
96	m	35	176	85	-	-	MC	kl	TSS	-	-	n	1
97	w	55	164	73	-	-	MC	mi	TSS	-	-	n	-
98	w	72	172	79	+	-	adr	MACS	-	-	-	c	-
99	m	52	171	71	+	-	MC	kl	BADx	-	+	n	-
100	w	37	174	92	-	-	ekt	kl	ThRes	-	-	n	-
101	w	45	165	79	-	-	MC	kl	TSS	-	-	n	-
102	w	61	156	49	-	-	adr	kl	ADx	-	-	n	2
103	w	52	157	70	-	-	MC	kl	TSS	-	+	n	-
104	m	31	152	52	-	-	MC	kl	TSS	-	-	n	1
105	m	78	172	72	+	+	MC	mi	TSS	+	-	n	-
106	m	67	164	82	-	-	MC	kl	TSS	-	+	n	1
107	w	65	162	94	+	+	MC	kl	TSS	-	-	n	1
108	w	36	162	57	-	-	MC	kl	TSS	-	-	n	1
109	m	42	184	80	-	-	MC	mi	BADx	-	+	n	2
110	w	49	169	127	+	-	ekt	kl	LKRes	+	-	n	-
111	m	40	169	67	+	-	MC	kl	TSS	-	-	n	-
112	m	48	165	70	+	-	MC	kl	TSS	-	+	n	-
113	w	37	167	72	-	-	MC	kl	TSS	-	-	n	-
114	w	72	162	117	+	+	adr	kl	ADx	-	-	n	1
115	w	64	158	93	+	+	adr	kl	BADx	-	+	n	-
116	m	48	170	60	-	-	MC	kl	TSS	-	+	n	-
117	w	72	159	81	+	+	adr	MACS	-	-	-	c	-
118	w	62	158	84	+	-	MC	kl	TSS	+	-	n	-
119	w	51	178	77	-	-	MC	kl	TSS	+	-	n	1
120	w	58	164	75	-	-	adr	kl	ADx	-	-	n	-
121	w	39	156	53	-	-	MC	kl	TSS	-	-	n	-
122	w	38	172	129	-	-	MC	kl	TSS	-	+	n	-
123	w	52	168	117	+	-	MC	kl	TSS	-	-	n	1
124	w	29	172	98	-	-	MC	kl	TSS	-	-	n	-
125	w	63	137	72	+	-	MC	kl	TSS	-	+	n	-
126	w	62	150	57	+	-	MC	kl	TSS	-	+	n	-
127	m	39	174	70	-	-	ekt	kl	LKRes	-	-	n	-
128	m	21	177	62	-	-	MC	kl	TSS	-	+	n	-
129	m	42	183	94	-	-	MC	kl	TSS	-	+	n	-
130	w	70	162	70	+	-	MC	mi	BADx	-	+	n	-
131	w	52	146	66	-	-	MC	kl	TSS	-	-	n	-
132	w	66	165	78	+	-	MC	kl	TSS	+	+	n	-
133	m	26	160	75	-	-	MC	kl	TSS	-	+	n	-
134	w	43	172	61	-	-	MC	kl	TSS	-	-	n	-
135	w	39	159	74	-	-	MC	kl	BADx	-	+	n	-
136	w	47	163	87	-	-	MC	kl	TSS	-	+	n	1
137	w	70	163	96	+	+	adr	MACS	-	-	-	c	-
138	w	54	167	80	+	-	adr	MACS	ADx	-	-	n	-
139	w	64	158	44	+	-	adr	MACS	ADx	-	-	n	1
140	w	49	165	70	+	-	MC	mi	BADx	-	+	n	1
141	w	46	165	74	-	-	adr	kl	ADx	-	+	n	-
142	w	47	161	78	+	+	MC	kl	TSS	-	-	n	-
143	m	56	176	99	-	+	adr	MACS	ADx	-	+	n	-
144	w	70	167	54	-	-	ekt	kl	LKRes	-	-	n	-
145	m	77	178	57	+	-	MC	kl	BADx	-	+	n	-
146	m	56	180	82	-	-	adr	MACS	ADx	-	-	n	1
147	w	77	143	68	+	+	ekt	kl	LKRes	-	+	n	1
148	m	47	191	83	-	-	MC	kl	TSS	-	-	n	-
149	w	71	161	70	+	-	unkl	kl	-	-	-	c	1

Nr.	w/m	Alter	Größe	Gewicht	aHT	DM	Ä	K	OP	Re-zidiv	Co-Sub	Inter-view	AID
150	m	53	174	75	-	-	adr	kl	BADx	-	+	n	-
151	w	66	175	102	+	+	adr	kl	ADx	-	-	n	-
152	m	32	164	72	-	-	adr	kl	BADx	-	+	n	-
153	w	43	159	57	-	-	MC	kl	BADx	-	+	n	-
154	m	57	175	122	+	-	adr	kl	ADx	-	-	n	-
155	w	60	151	62	+	-	adr	MACS	-	-	-	c	-
156	w	40	171	85	-	-	MC	kl	BADx	-	+	n	2
157	m	61	175	71	+	+	adr	kl	ADx	-	+	n	-
158	m	72	177	81	+	-	adr	MACS	-	-	-	c	1

Tab. 24: Patientenkollektiv. Angaben von Alter in Jahren, Größe in cm und Gewicht in kg. w/m = weiblich/männlich. aHT = arterielle Hypertonie. DM = Diabetes mellitus. Ä = Ätiologie. K = Klinik. +/- = ja/nein. CoSub = Cortison-Substitution/Nebennierenrindeninsuffizienz zum Zeitpunkt der Befragung. MC = Morbus Cushing. adr = adrenales Cushing-Syndrom. ekt = ektopes Cushing-Syndrom. unkl = Ätiologie unklar. kl = klinisch ausgeprägt. mi = milde Klinik. ADx = unilaterale Adrenalektomie. BADx = bilaterale Adrenalektomie. TSS = Transspenoidale OP. LKRes = Resektion eines Lungenkarzinoids. ThRes = Resektion eines Thymus-Tumors. n = nach erfolgreicher Therapie des Cushing-Syndroms. c = während des Cushing-Syndroms. Die Zahlen 1-3 in der Spalte AID stehen für die Anzahl der Autoimmunerkrankungen, welche bei den Patienten bis zum Befragungszeitpunkt diagnostiziert wurden.

Anhang C

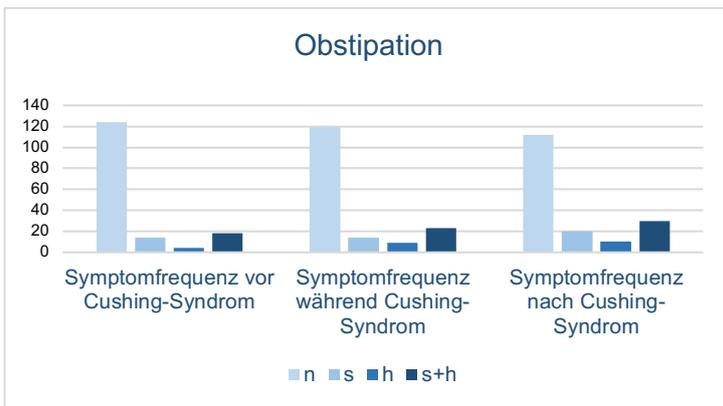


Abb. 18: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an Obstipation leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.

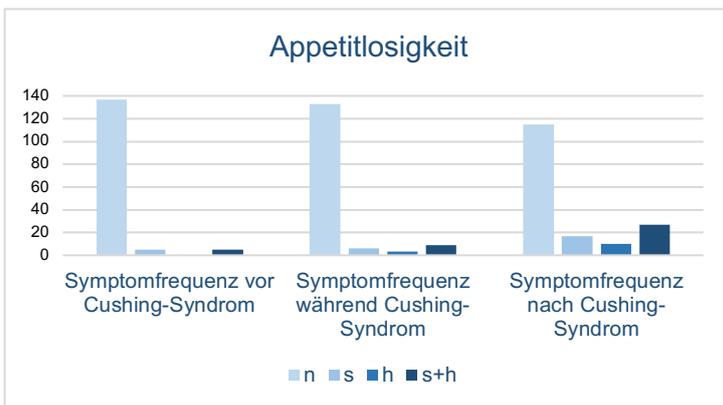


Abb. 19: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an Appetitlosigkeit leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.

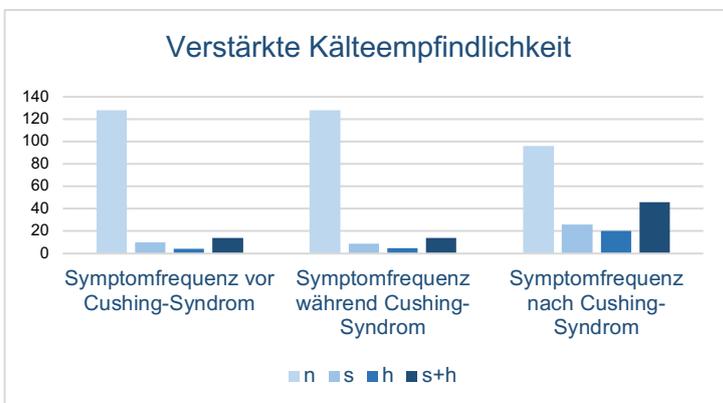


Abb. 20: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an verstärkter Kälteempfindlichkeit leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.

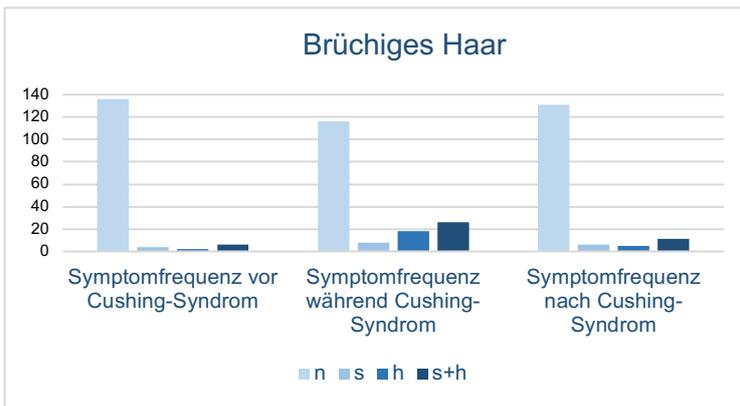


Abb. 21: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom brüchiges Haar beklagen/beklagten. n = niemals, s = selten, h = häufig.

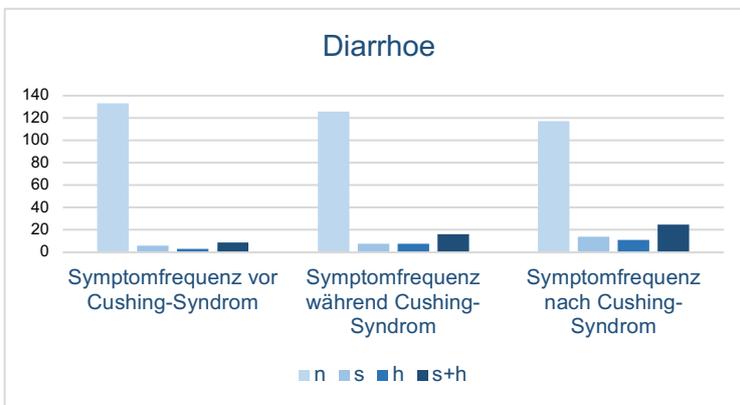


Abb. 22: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an Diarrhoe leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.

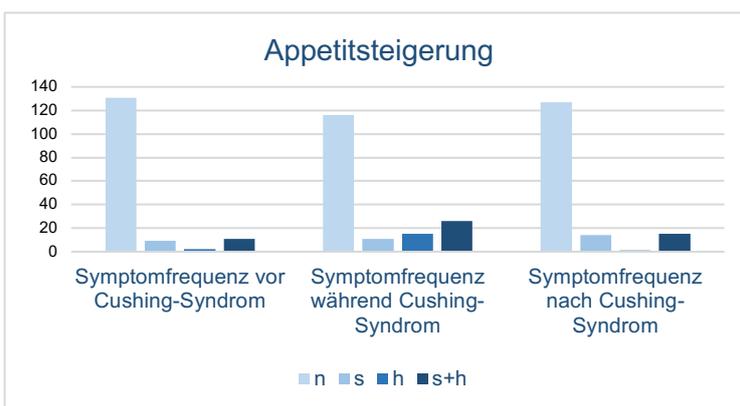


Abb. 23: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an verstärktem Appetit leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.

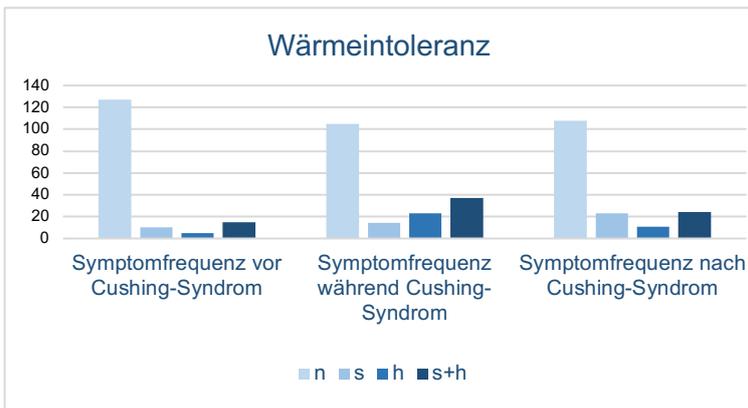


Abb. 24: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom eine Wärmeintoleranz beklagen/beklagten. n = niemals, s = selten, h = häufig.

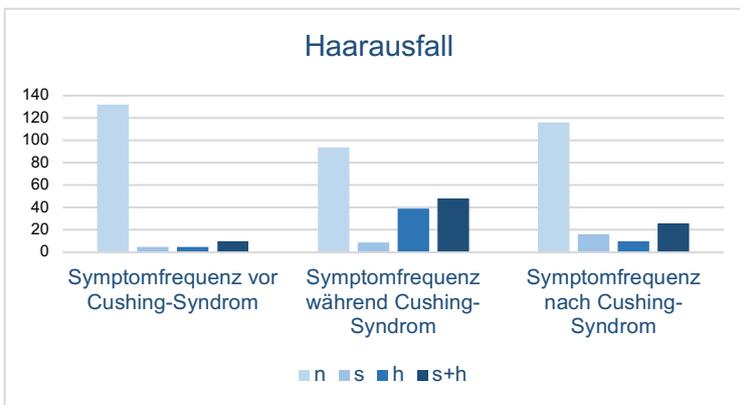


Abb. 25: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an Haarausfall leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.

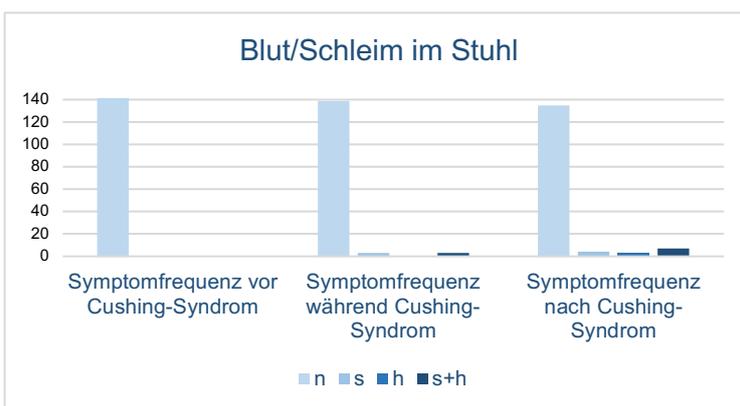


Abb. 26: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom Blut/Schleim im Stuhl beklagen/beklagten. n = niemals, s = selten, h = häufig.

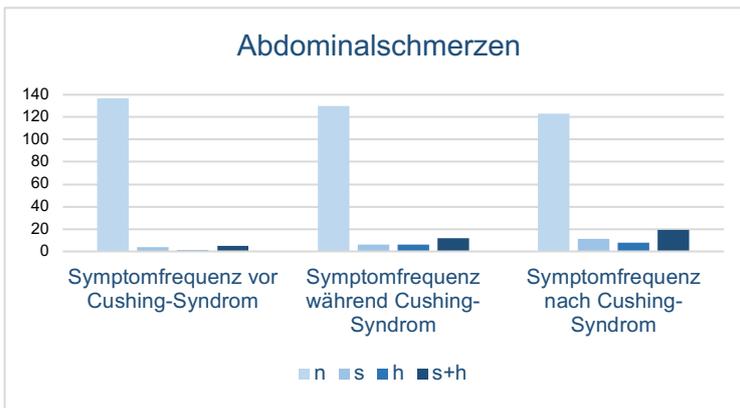


Abb. 27: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom unter Abdominalschmerzen leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.

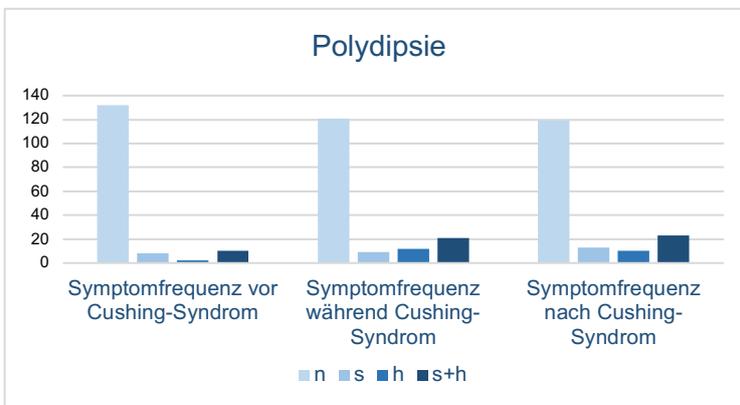


Abb. 28: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom eine Polydipsie beklagen/beklagten. n = niemals, s = selten, h = häufig.

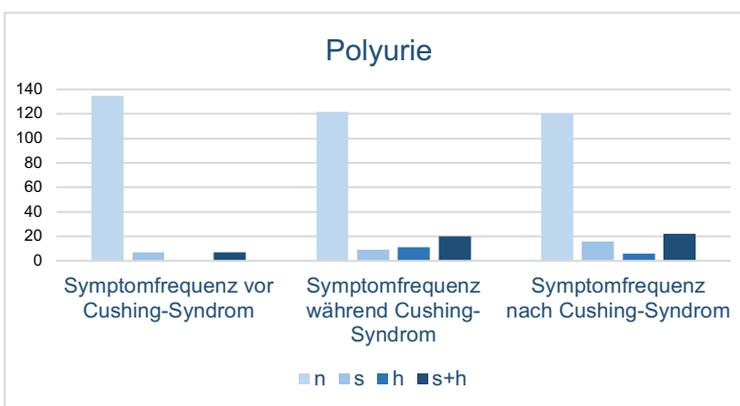


Abb. 29: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom eine Polyurie beklagen/beklagten. n = niemals, s = selten, h = häufig.

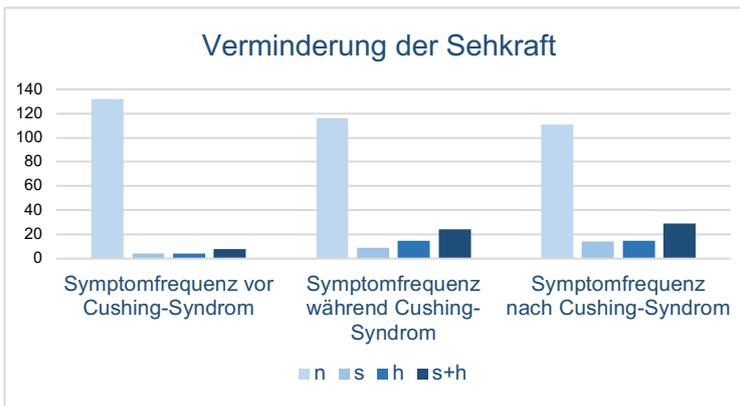


Abb. 30: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom eine Verminderung der Sehkraft beklagen/beklagten. n = niemals, s = selten, h = häufig.

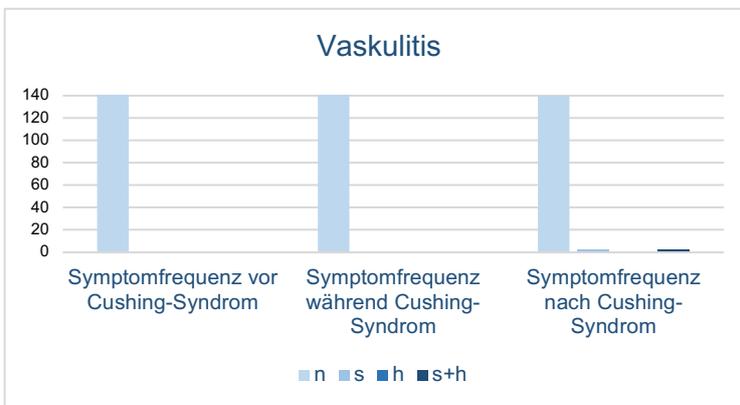


Abb. 31: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an einer Vaskulitis leiden/litten. n = niemals, s = einmalig, h = mehr als einmal.

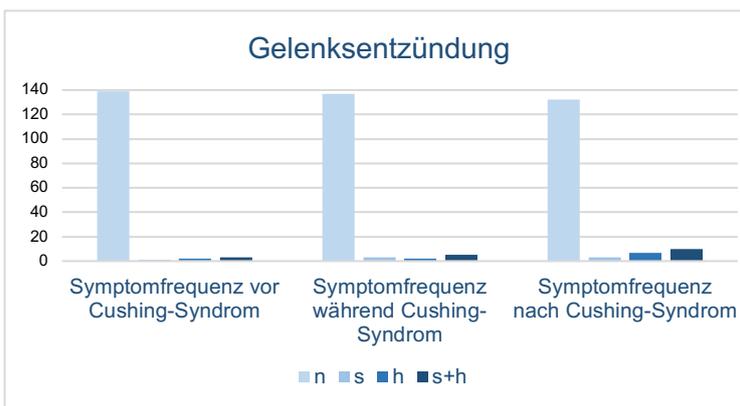


Abb. 32: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an einer Gelenkentzündung leiden/litten. n = niemals, s = einmalig, h = mehr als einmal.

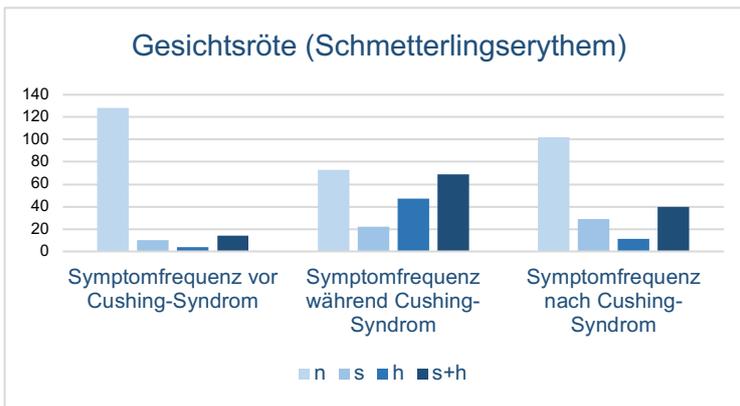


Abb. 33: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom eine verstärkte Gesichtsrote beklagen/beklagten. n = niemals, s = selten, h = häufig.

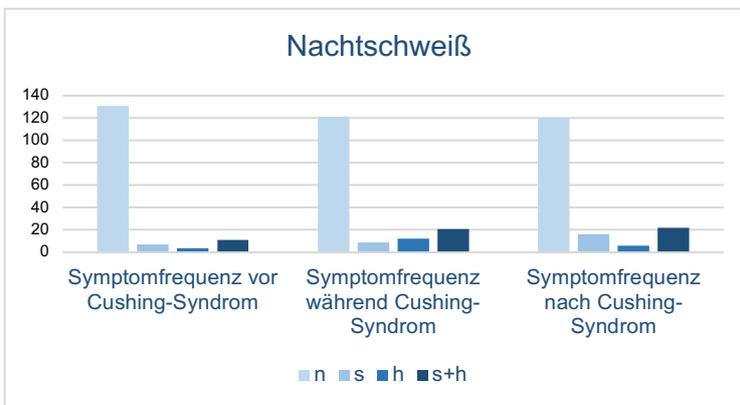


Abb. 34: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom unter Nachtschweiß leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.

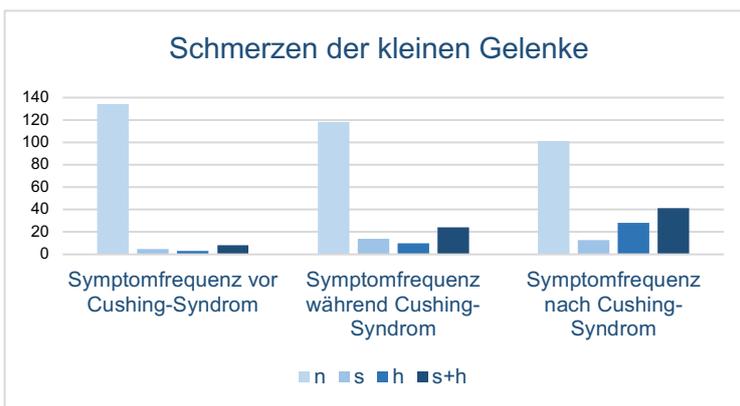


Abb. 35: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom unter Schmerzen in den kleinen Gelenken leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.

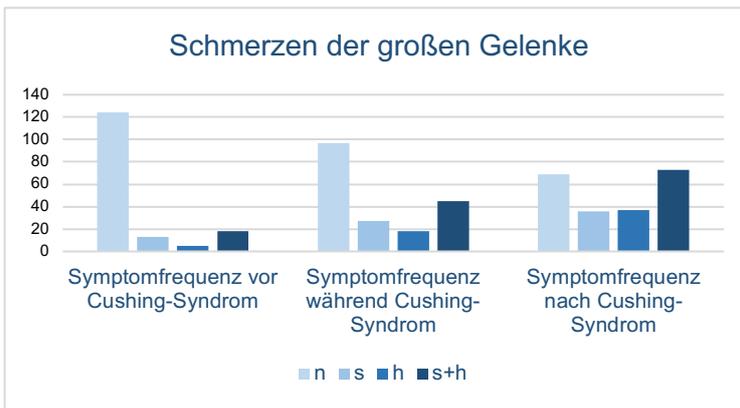


Abb. 36: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom unter Schmerzen in den großen Gelenken leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.

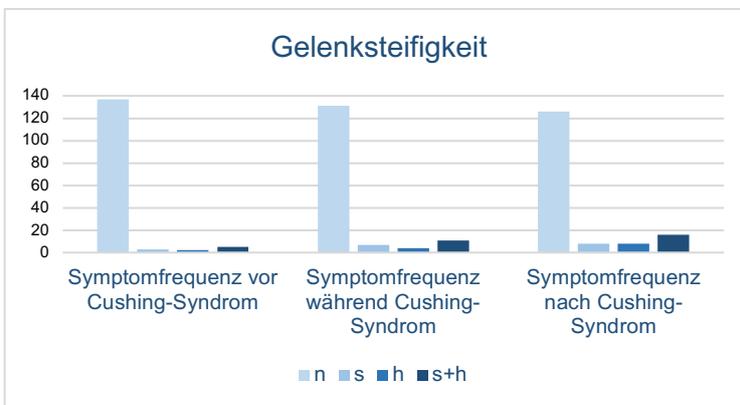


Abb. 37: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an Gelenksteifigkeit leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.

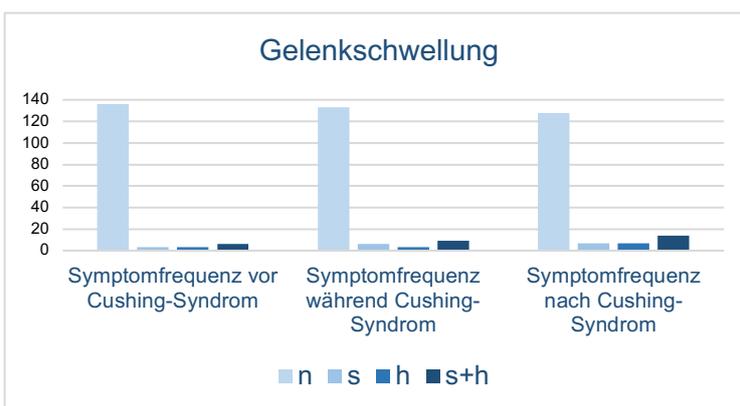


Abb. 38: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an Gelenkschwellungen leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.

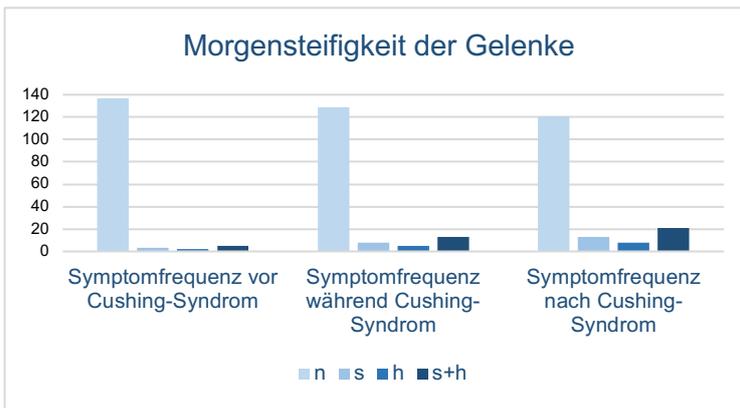


Abb. 39: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom unter einer Morgensteifigkeit der Gelenke leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.

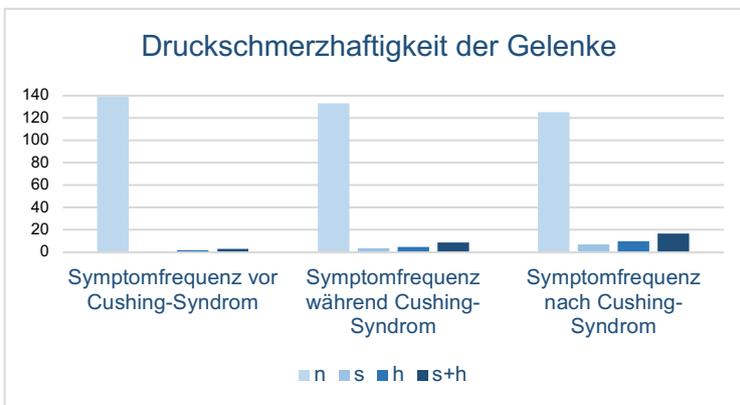


Abb. 40: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an einer Druckschmerzhaftigkeit der Gelenke leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.

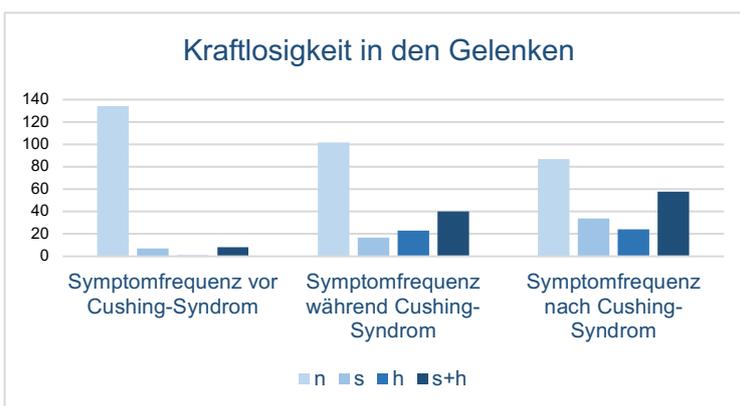


Abb. 41: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an Kraftlosigkeit in den Gelenken leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.

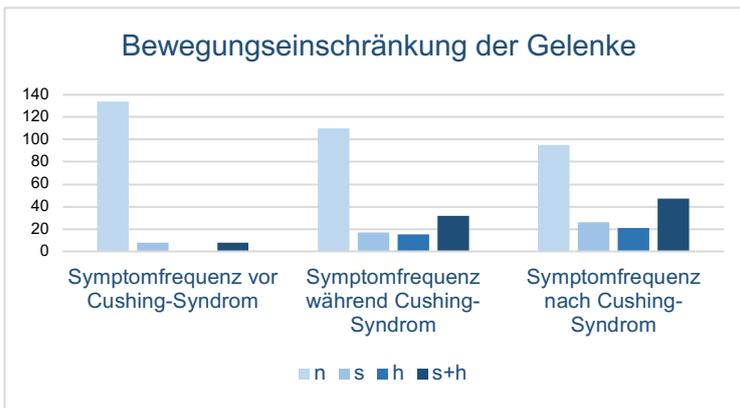


Abb. 42: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an Bewegungseinschränkungen der Gelenke leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.

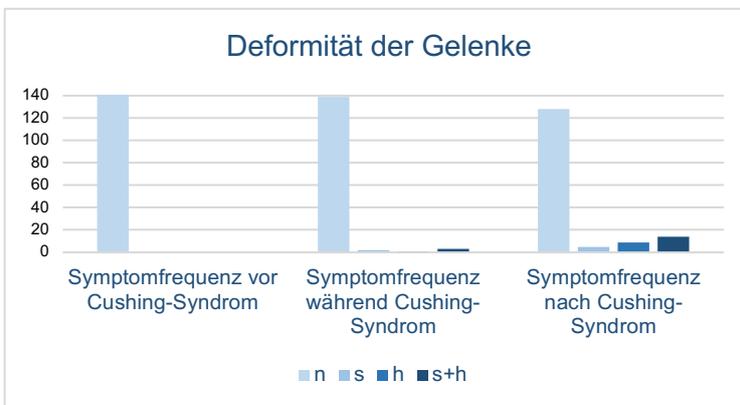


Abb. 43: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an Deformitäten der Gelenke leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.

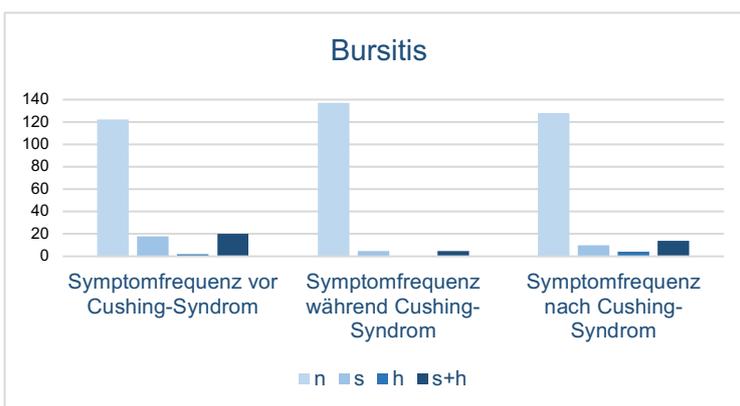


Abb. 44: Häufigkeit des Auftretens von Bursitiden bei den befragten Patienten zu den Zeitpunkten vor, während und nach dem Cushing-Syndrom. n = niemals, s = einmalig, h = mehr als einmal.

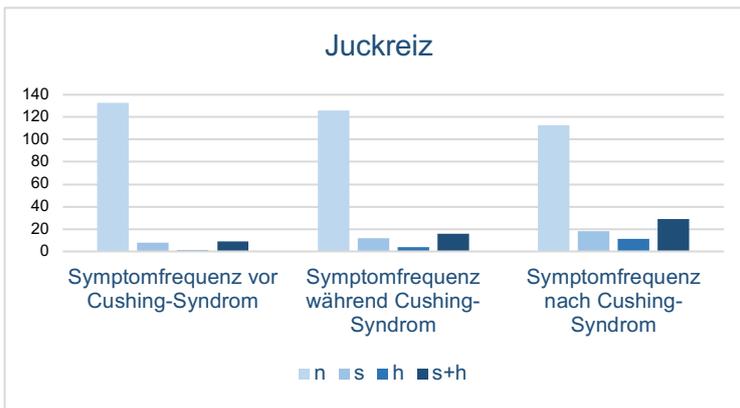


Abb. 45: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an Juckreiz leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.

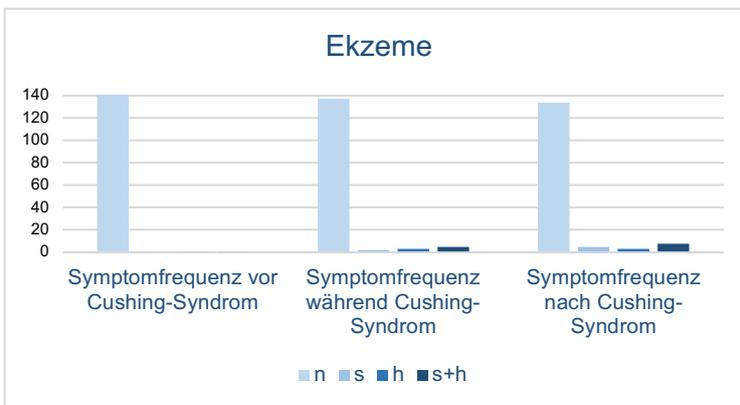


Abb. 46: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an Ekzemen leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.

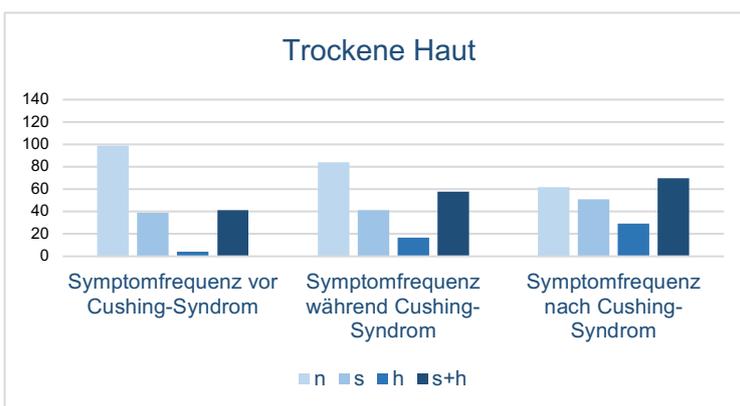


Abb. 47: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an trockener Haut leiden/litten. n = niemals, s = selten, h = häufig.

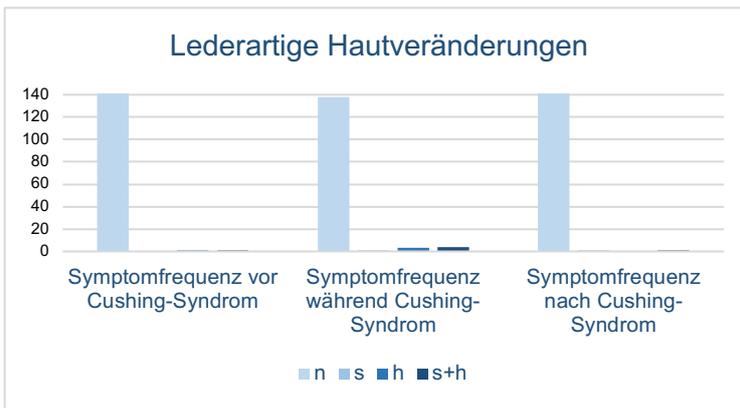


Abb. 48: Anzahl an Patienten, die zu den Zeitpunkten vor, während und/oder nach dem Cushing-Syndrom an lederartigen Hautveränderungen leiden/litten. *n* = niemals, *s* = selten, *h* = häufig.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Martin Reincke, für die freundliche Überlassung des spannenden Dissertationsthemas, sowie die stets engagierte Betreuung und die hervorragende Hilfsbereitschaft in allen Belangen.

Ebenso möchte ich meiner Betreuerin, Frau Dr. med. Julia Fazel-Rix, danken für ihre unermüdliche Hilfe und ihre stets konstruktiven Vorschläge.

Ein großer Dank gilt auch dem Team der Cushing-Ambulanz, Frau Stephanie Zopp sowie Herrn Dr. med. Finn Stradling, für die freundschaftliche und lehrreiche Zusammenarbeit während meiner 8-monatigen Tätigkeit in der Ambulanz.

Mein herzlicher Dank für ihre Zeit und Geduld geht an die Patienten des Cushing-Registers, die sich bereit erklärt haben, mir Ihre Daten zur Anfertigung dieser Dissertation zur Verfügung zu stellen.

Vielen Dank an meine Mädels Melanie Köppel, Agatha Gattringer und Franziska Lux für die Hilfe bei statistischen Fragestellungen sowie das Korrekturlesen und die stets aufmunternden Worte.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern danken, die immer ein offenes Ohr für mich hatten und ohne deren Zuspruch und Unterstützung mein Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Affidavit

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

Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit Cushing-Syndrom

selbstständig 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.

Olching, den 13.10.2022

Kathleen Neumeyr

Lebenslauf