

**AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK IV
Lehrstuhl.: Endokrinologie & Diabetologie**

KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. Martin Reincke

**Das ektope Cushing-Syndrom: Klinik,
Diagnostik und Prognose 1990-2012 an der
Medizinischen Klinik**

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

vorgelegt von
Anne Elsishans, geb. Mickisch
aus
Heidelberg

2023

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

Berichterstatter: **Prof. Dr. Martin Reinke**

Mitberichterstatter: PD Dr. George Vlotides
Prof. Dr. Günter Stalla

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: **Nicole Reisch**

Dekan: **Prof. Dr. med. Thomas Gudermann**

Tag der mündlichen Prüfung: **26.01.2023**

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	05 – 34
1.1	Cushing Syndrom.....	05 – 30
1.1.1	Epidemiologie und Physiologie	05 – 06
1.1.2	Ätiologie	06 – 07
1.1.3	Glukortikoide	07 – 13
1.1.3.1	Biosynthese und Biochemie.....	07 – 08
1.1.3.2	Wirkung auf das Immunsystem.....	09
1.1.3.3	Wirkung auf das Kardiovaskularsystem	09 – 10
1.1.3.4	Wirkung auf den Stoffwechsel.....	10 – 11
1.1.3.5	Wirkung auf das muskuloskelettale System	11 – 12
1.1.3.6	Wirkung auf die Psyche und das neuronale System	12
1.1.3.7	Wirkung auf weitere Organfunktionen	12 – 13
1.1.4	Klinik	13 – 17
1.1.5	Diagnostik	17 – 25
1.1.5.1	<i>First-line</i> biochemischer Testverfahren	18 – 21
1.1.5.2	<i>Second-line</i> biochemischer Testverfahren	21 – 22
1.1.5.3	Kausale Diagnostik	22 – 25
1.1.6	Therapie	25 – 30
1.1.6.1	Operative Therapie	25 – 26
1.1.6.2	Somatostatinanaloga	26 – 27
1.1.6.3	Cabergolin	27
1.1.6.4	Etomidat	27
1.1.6.5	Glitazone	28
1.1.6.6	Metyrapon.....	28 – 29
1.1.6.7	Ketoconazol.....	29
1.1.6.8	Mifepriston	30
1.1.6.9	Mitotan.....	30
1.1.6.10	Temozolomid	30
1.2	Ektopes Cushing Syndrom.....	31 – 33
1.3	Zielsetzung der Arbeit.....	34
2.	Material und Methoden.....	35 – 40
2.1	Patientenkollektiv und Einschlusskriterien.....	35 – 36
2.2	Exzellenznetzwerk für neuroendokrine Tumoren (NeoExNET) ..	36
2.3	Datenerfassung	36
2.3.1	Allgemeine Parameter	37
2.3.2	Symptome	37 – 38
2.3.3	Biochemische Diagnostik	38
2.3.4	Radiologische Diagnostik	38 – 39
2.3.5	Therapie	39
2.3.5.1	Pharmakotherapie.....	39
2.3.5.2	Operative Therapie	39
2.3.5.3	Radiatio	39
2.3.6	<i>Prognose</i>	40

3.	Ergebnisse	41 – 57
3.1	Epidemiologie.....	41 – 43
3.1.1	Nummerische Verteilung der CS-Patienten	41
3.1.2	Alters- und Geschlechtsverteilung bei Erstdiagnose	41
3.1.3	Alter bei Symptombeginn	41 – 42
3.1.4	Ursache des ECS.....	42 – 43
3.1.5	Rauchgewohnheiten.....	43
3.2	Symptome	44 – 47
3.3	Biochemische Diagnostik.....	48 – 51
3.4	Radiologische Diagnostik.....	51 – 52
3.5	Therapie	52 – 56
3.5.1	Pharmakotherapie	52 – 53
3.5.2	Operative Therapien.....	53 – 55
3.5.3	Radiatio	55 – 56
3.6	Prognose.....	56 – 57
3.6.1	Biochemische Remission	56
3.6.2	Vollremission	56
3.6.3	Ausbleibende Remission	56 – 57
3.6.4	Tod.....	57
4.	Diskussion.....	58 – 66
4.1	Vor- und Nachteile retrospektiver Studien	58 – 59
4.2	Epidemiologie.....	59
4.3	Ätiologie.....	59 – 60
4.4	Klinik	60 – 62
4.4.1	Osteoporose und pathologische Frakturen	60
4.4.2	Thrombembolische Ereignisse	61
4.4.3	Psychische Erkrankungen und Beeinflussung des Phänotyps.....	61 – 62
4.4.4	Abgrenzung zum metabolischen Syndrom	62
4.5	Diagnostik.....	62 – 63
4.6	Therapie	63 – 64
4.7	Prognose.....	64
4.8	Okkultes ECS.....	65
4.9	Schlussfolgerung	66
5.	Zusammenfassung	67
6.	Abkürzungsverzeichnis.....	68 – 69
7.	Abbildungen und Tabellen.....	70
7.1	Abbildungen	70
7.2	Tabellen.....	70
8.	Literatur	71 – 82
9.	Danksagung	83

1. Einleitung

1.1 Cushing Syndrom

1.1.1 Epidemiologie und Physiologie

Das Cushing Syndrom (CS) ist ein seltenes Krankheitsbild mit einer Inzidenz von 0,7 bis 2,4 pro Millionen pro Jahr [1, 11]. Die meisten Patienten sind bei Diagnosestellung zwischen 20 und 50 Jahre alt [3]. Frauen sind 5-mal häufiger betroffen als Männer [3]. Es resultiert aus einem chronischen Hypercortisolismus, der unterschiedlicher Genese sein kann [3].

Unter physiologischen Bedingungen erfolgen Biosynthese und Freisetzung von Glukokortikoiden unter Kontrolle der Hypothalamus-Hypophysen-Adrenocorticalen (*hypothalamic-pituitary-adrenocortical*, HPA) -Achse [36]. Die kontrollierte Hormonfreisetzung erfolgt hierbei im Sinne einer negativen Rückkopplung [3, 4]. Erste Instanz bildet hierbei der Hypothalamus. Hier wird das Peptid *Corticotropin-Releasing-Hormone* (CRH) zum Beispiel aufgrund niedriger Glukokortikoid-Plasmaspiegel, Stress oder emotionaler Stimuli freigesetzt [6, 7, 8]. CRH bewirkt wiederum über eine Erhöhung des *second-messenger*-Moleküls cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) in den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens (HVL) die vermehrte Biosynthese und Sekretion von Adrenocorticotropem Hormon (ACTH) [3, 7, 8]. ACTH ist ein Peptidhormon, welches mittels limitierter Proteolyse aus dem Prohormon Proopiomelanocortin (POMC) gebildet wird [2, 4, 8]. Im Rahmen dieser Prozessierung entstehen aus POMC, teilweise über mehrere Zwischenstufen, neben ACTH eine Reihe weiterer aktiver Peptidhormone [2, 4, 5]. Unter anderem zählen hierzu Melanozyten-stimulierende Hormone (MSH), Lipotropine und Endorphine [4, 5]. Das freigesetzte ACTH gelangt auf dem Blutweg zur Nebennierenrinde (NNR) und fördert dort durch Bindung an spezifische Rezeptoren von Zellen der *Zona fasciculata* [36] die Biosynthese und Sekretion von Glukokortikoiden wie Cortisol [4, 8]. Glukokortikoide selbst hemmen wiederum Biosynthese und Sekretion von CRH und ACTH im Sinne einer negativen Rückkopplung [3, 4, 8]. Unter physiologischen Bedingungen unterliegt der Glukokortikoidspiegel einem zirkadianen Rhythmus mit maximalen Plasmaspiegeln am Morgen und minimalen Werten um Mitternacht [3, 9, 10]. Abbildung (Abb.) 1 zeigt schematisch und vereinfacht die Regulation der HPA-Achse.

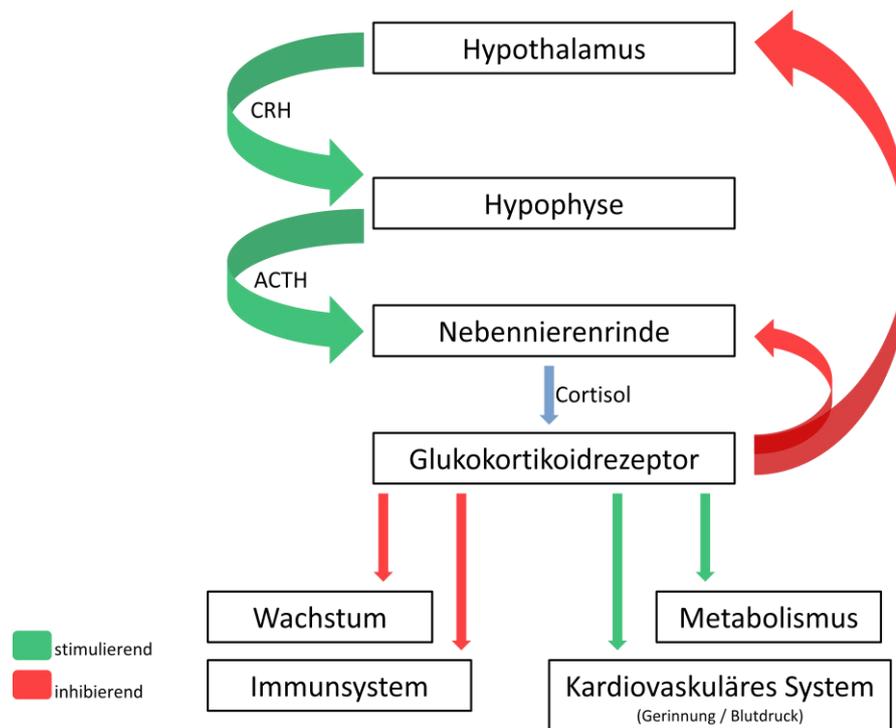


Abb. 1: Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Adrenocorticalen-Achse

1.1.2 Ätiologie

Das CS ist ein übergeordneter Terminus, der einen langanhaltenden Hypercortisolismus und die daraus resultierenden pathophysiologischen Konsequenzen unerachtet seiner Ätiologie zusammenfasst [3, 11]. Die weitaus häufigste Ursache hierfür ist die exogene Zufuhr supraphysiologischer Mengen von Glukokortikoiden und seltener auch von ACTH oder CRH (iatrogenes CS). Da Glukokortikoidpräparate im Rahmen der Therapie von bspw. Autoimmunerkrankungen oder Allergien häufig zum Einsatz kommen, ist in den meisten Fällen eine Dosierung der selbigen über die sogenannte Cushing-Schwelle ursächlich [2]. Die Cushing-Schwellendosis variiert je nach Patient und Präparat. Sie liegt zum Beispiel für Cortison bei 40 mg/dl und für Betamethason bei 1 mg/dl. Abseits des iatrogenen CS, welches exogener Natur ist, werden eine Reihe endogener Ursachen des CS unterschieden. Innerhalb der endogenen Ursachen wird wiederum zwischen einer ACTH-abhängigen und -unabhängigen Form unterschieden [2, 3, 12].

In 15-20 % der Fälle ist die Genese des CS ACTH-unabhängig [3, 14]. Hier sind insbesondere adrenocorticale Adenome (10 %) und Karzinome (5 %) zu nennen. Mit weniger als jeweils 2 % sind die makronoduläre Hyperplasie, das *primary pigmented nodular adrenocortical disease* (PPND) und das McCune-Albright Syndrom seltene Ursachen eines ACTH-unabhängigen CS [2].

In 80-85 % der Fälle ist die Ursache eines CS jedoch ACTH-abhängig. Hiervon sind 70 % dem klassischen Morbus Cushing zuzuordnen. Diese Entität des Hypercortisolismus kommt beim weiblichen Geschlecht 3,5-mal häufiger vor als beim männlichen und ist als Vorhandensein eines ACTH-produzierenden Hypophysenadenoms definiert [2, 3, 12]. In 10 % der Fälle ist ein ACTH-abhängiges CS durch eine ektope ACTH-Produktion bedingt. Hierbei sind insbesondere Tumorentitäten außerhalb der HPA-Achse, wie bspw. das kleinzellige Bronchialcarcinom (*small cell lung cancer*, SCLC) oder das Phäochromozytom zu nennen. In 5 % der Fälle bleibt die Ursache eines ACTH-abhängigen CS ungeklärt [2, 3, 12].

Da in dieser Arbeit insbesondere das ektope CS inhaltlich behandelt werden soll, werden dessen Ursachen unter 1.2 erneut aufgegriffen und genauer beleuchtet. Tabelle (Tab.) 1 fasst die Ätiologie des CS nochmals übersichtlich zusammen.

	Anteil	weiblich:männlich
Adrenocorticotropes Hormon-abhängig		
Morbus Cushing	70 %	3,5:1
Ektopes Cushing Syndrom	10 %	1:1
Unbekannte ACTH-Produktion	5 %	5:1
Adrenocorticotropes Hormon-unabhängig		
Nebennierenadenom	10 %	4:1
Nebennierencarcinom	5 %	1:1
Makronoduläre Hyperplasie	< 2 %	1:2
<i>Primary pigmented nodular adrenal disease</i>	< 2 %	1:3
McCune Albright Syndrom	< 2 %	1:4

Tab. 1: Ätiologie des Cushing-Syndroms

Ursachen des Adrenocorticotropes-Hormon (ACTH)-abhängigen und ACTH-unabhängigen CS.

1.1.3 Glukokortikoide

1.1.3.1 Biosynthese und Biochemie

Die eigentliche Glukokortikoidsynthese erfolgt auf Grundlage von Cholesterin in den Zellen der *Zona fasciculata* der NNR [36]. Dieses kann zwar in Zellen der NNR selbst aus Acetat synthetisiert werden, es wird jedoch zum weit überwiegenden Teil in der Leber produziert und in Form von *low-density lipoproteins* (LDL) zur NNR transportiert [15]. Auch hier greifen weitere Mechanismen in die komplexe Regulation der Glukokortikoidsynthese ein. So stimuliert ACTH bspw. die Aktivität extrazellulärer LDL-Rezeptoren wodurch vermehrt Cholesterin zur Cortisol synthese bereitgestellt werden kann [15]. Da das Augenmerk dieser Arbeit auf der klinischen Relevanz des ektopen

CS liegt, wird aus Gründen der Übersichtlichkeit jedoch nicht detailliert auf die komplexe Synthese und Regulation von Glukokortikoiden eingegangen.

Aus Cholesterol erfolgt mithilfe verschiedener Enzyme der Cytochrom-P450 (CYP)-Gruppe über die Zwischenprodukte Pregnenolon, 17OH-Pregnenolon, 17OH-Progesteron und 11-Deoxycortisol die Synthese von Cortisol [15]. Dieses wird mit Hilfe des Transportproteins *corticosteroid-binding globulin* (CBG) auf dem Blutweg zum jeweiligen Effektorort transportiert [79]. Dort kann es als lipophiles Hormon durch die Plasmamembran diffundieren. Der Glukokortikoidrezeptor (GR) liegt in einem Komplex mit dem Hitzeschockprotein (HSP) 90 frei im Zytosol der Zielzelle [24]. Durch Rezeptorbindung dissoziiert HSP ab und es wird eine nukleäre Lokalisierungssequenz (NLS) am Rezeptor frei, welche intranukleär an spezifische regulatorische Gensequenzen, so genannte glukokortikoidresponsive Elemente (GRE), auf der Desoxyribonukleinsäure (DNS) binden kann und als Transkriptionsfaktor fungiert [16, 24]. Dies ermöglicht oder blockiert wiederum die Transkription spezifischer Gensequenzen [16, 24]. Die Vielseitigkeit der biochemischen Wirkung entsteht aufgrund multipler Rezeptor Isoformen, die wiederum bspw. durch alternatives *splicing* und posttranslationale Modifizierung wie Phosphorylierung oder Acetylierung zustande kommen [37]. Glukokortikoide entfalten ihre biochemische Wirkung somit indirekt indem sie die Synthese der eigentlichen Effektorproteine stimulieren oder inhibieren. Somit erklärt sich ebenfalls die im Stundenbereich verzögerte Wirkung systemisch applizierter Glukokortikoide.

Glukokortikoide nehmen Einfluss auf nahezu alle wesentlichen physiologischen Funktionen des Organismus. Insbesondere sind hier die Regulation des Immun- und Kardiovaskularsystems, sowie des Metabolismus zu nennen. Zusätzlich üben sie entscheidenden Einfluss auf das muskuloskelettale System aus. Eine Vielzahl von Studien machen eine Funktion für die Psyche und das neuronale System sehr wahrscheinlich. Entsprechend geht das Krankheitsbild des CS mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einher [26]. Um Symptomatik und Therapie des CS zu verstehen ist es unerlässlich die biochemischen Konsequenzen eines persistierenden Hypercortisolismus zu verstehen. Obwohl aktuell nicht alle Signalwege und biochemischen Mechanismen zufriedenstellend erforscht sind, sollen im Folgenden die wichtigsten biochemischen Funktionen von Glukokortikoiden ohne Anspruch auf Vollständigkeit erläutert werden.

1.1.3.2 Wirkung auf das Immunsystem

Insbesondere ihr immunsuppressiver und antiphlogistischer Effekt haben Glukokortikoide in der modernen Medizin unverzichtbar gemacht. Wegbereiter für den klinischen Einsatz von Glukokortikoiden war der US-amerikanische Arzt Philip Hench, dem es 1948 erstmals gelang die Symptome der rheumatoiden Arthritis durch den Einsatz von Glukokortikoiden zu behandeln, wofür ihm 1950 der Nobelpreis für Medizin verliehen wurde [36]. Der therapeutische Einsatz reicht heute von milden Allergien über Autoimmunerkrankungen bis hin zur Anaphylaxie und Transplantationsmedizin. Die immunmodulierende Wirkung ist komplex und immer noch Gegenstand aktueller Forschung. Ein wesentlicher Signalweg ist die inhibierende Bindung von freiem *nuclear-factor- κ B* (NFKB) [17, 18, 24]. NFKB ist ein ubiquitär vorkommender Transkriptionsfaktor für zahlreiche proinflammatorische Proteine wie z.B. Interleukin (IL) -1 [17, 19, 24]. Zusätzlich induzieren Glukortikoide die Expression des NFKB-Inhibitors Inhibitorprotein- κ B (IKB) [18, 21, 24]. Die Inhibierung von NFKB erzielt nicht nur einen antiinflammatorischen, sondern auch einen antiphlogistischen Effekt, da NFKB u.a. auch als Transkriptionsfaktor für die Phospholipase-A₂ (PLA₂) fungiert. Diese katalysiert die Umsetzung von Phospholipiden zu Arachidonsäure [23], welche wiederum durch die Cyclooxygenasen (COX) zu Prostaglandinen umgesetzt wird, oder durch die Lipoxygenase (LOX) zu Leukotrienen.

Glukokortikoide inhibieren über die Induktion des PLA₂-Inhibitors Lipokortin letztendlich die Synthese von Prostaglandinen und Leukotrienen [22, 32], während NFKB die Aktivität der PLA₂ stimuliert. Freigesetzte Zytokine, wie Tumornekrosefaktor (TNF) - α und IL-1 stimulieren wiederum über verschiedene Rückkopplungsmechanismen die Biosynthese von Glukokortikoiden um eine überschießende Immunantwort zu verhindern [24]. So konnten Costas et al bereits 1996 zeigen, dass TNF- α in Mäusefibroblasten zu einer erhöhten Aktivität von glukokortikoidinduzierter Transkription führt, wohingegen dieser Effekt in Zelllinien ausblieb, die keinen GR exprimierten [25].

1.1.3.3 Wirkung auf das Kardiovaskularsystem

Die Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System sind von besonderer Bedeutung, da derartige Komplikationen zu den häufigsten Todesursachen unter Cushing Patienten zählen [27]. Insbesondere eine glukokortikoidinduzierte Hypertonie kann Organe und Gefäße potentiell nachhaltig schädigen.

Biochemisch liegt der Hypertonie der sog. mineralokortikoide Effekt von Glukokortikoiden zugrunde. Prinzipiell sind Glukokortikoide in der Lage am Mineralokortikoidrezeptor (MR) zu wirken und somit eine dem Aldosteron ähnliche

Wirkung zu entfalten [31]. Ähnlich dem GR ist der MR ein intrazellulärer Rezeptor, der nach Ligandenbindung als Transkriptionsfaktor wirkt [31]. Nachfolgend werden Natriumkanäle in Tubulusepithelzellen aktiviert und auch vermehrt Natriumkanäle synthetisiert und in die Zellmembran eingebaut [33]. Zusätzlich werden Natrium/Kalium-Adenosintriphosphat (ATP)-asen aus dem Zytoplasma mobilisiert und in die Zellmembran von Tubulusepithelzellen integriert [33]. Die vermehrte Natriumrückresorption erzeugt einen osmotischen Druckgradienten nach intrazellulär, sodass Wasser nachfließt. Das intravasale Volumen erhöht sich womit auch der Blutdruck ansteigt. Des Weiteren kommt es aufgrund des vermehrten Austausches von Natrium gegen Kalium zu einem Kaliumverlust. Dieser kann im Extremfall zu einer potentiell lebensbedrohlichen Hypokaliämie führen. Unter physiologischen Bedingungen ist die mineralokortikoide Wirkung von Glukokortikoiden aufgrund des u.a. auch von Tubulusepithelzellen exprimierten Enzyms 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase (11 β -HSD) bedeutungslos. Dieses Enzym katalysiert die Umwandlung von Cortisol in das biochemisch unwirksame Cortison und umgekehrt [13, 33]. Im Falle eines Hypercortisolismus übersteigt die Substratkonzentration jedoch die Enzymleistung, sodass ein mineralokortikoider Effekt eintreten kann. Zusätzlich stimulieren Glukortikoide im Sinne eines permissiven Effektes die Expression α -adrenerger Rezeptoren, wodurch das vaskuläre System empfänglicher für die vasokonstriktorische Wirkung von Katecholaminen wird [34]. Zugleich wird die Expression vasodilatatorischer Faktoren wie Stickstoff und Prostacyclin inhibiert [36]. Des Weiteren kann ein Hypercortisolismus zu Störungen der Hämostase im Sinne einer Hyperkoagulabilität führen [26]. Fatti et al konnten zeigen, dass CS-Patienten gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe signifikant erhöhte Plasmakonzentrationen von thrombinogenen Faktoren wie von-Willebrand-Faktor (VWF) und Thrombin aufweisen [35]. Innerhalb der CS Patienten zeigten hypertensive Patienten wiederum gegenüber normotensiven Patienten ebenfalls signifikant erhöhte Werte prothrombotischer Faktoren [35].

1.1.3.4 Wirkung auf den Stoffwechsel

Als klassische Stresshormone [36] üben Glukortikoide umfangreichen Einfluss auf den Metabolismus aus. So stimulieren sie in Hungerphasen die Glukoneogenese und Glykogenolyse [36, 39]. Unter physiologischen Bedingungen stimuliert Insulin die Aufnahme von Glukose in Leber-, Muskel- und Fettzellen [39]. Der wesentliche Stimulus für Insulinsekretion ist ein erhöhter Blutglukosespiegel, während ein niedriger Blutglukosespiegel die Sekretion des hormonellen Gegenspielers Glukagon und von adrenalen Glukokortikoiden stimuliert [39]. In der Leber stimulieren Glukokortikoide

direkt die Expression von Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase (PEPCK), welches das wesentliche Schlüsselenzym der Glukoneogenese ist [39]. Zusätzlich wird indirekt die Expression von Glukose-6-Phosphatase (G6Pase) stimuliert [39]. G6Pase katalysiert die Umsetzung von Glukose-6-Phosphat zu freier Glukose, was dem letzten Schritt der Glukoneogenese entspricht [39]. Des Weiteren ist G6Pase das entscheidende Enzym der hepatischen Glykogenlyse [39]. Beide Signalwege führen zu elevierten Blutglukosespiegeln.

Glukokortikoide üben des Weiteren Einfluss auf den Fettstoffwechsel aus. In verschiedenen Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass erhöhte Glukortikoidspiegel signifikant mit Dyslipoproteinämie, Fettleber und Adipositas korrelieren [39, 40, 41]. Während der Einfluss von Glukokortikoiden auf den Glukosestoffwechsel sehr detailliert erforscht ist, ist die Beeinflussung des Lipidstoffwechsels in weiten Teilen unverstanden und weiterhin Gegenstand aktueller Forschung. Eindeutig geklärt ist hingegen, dass sich der lipolytische Effekt von Glukokortikoiden auf periphere Fettdepots beschränkt und sich in stammnahen Fettdepots ein gänzlich entgegengesetzter Effekt zeigt. Der lipolytische Effekt in peripheren Fettdepots wird im Wesentlichen durch die Aktivierung einer hormonsensitiven Lipase (HLP) und Inhibierung der Lipoprotein-Lipase (LPL) erzielt [39, 42]. In stammnahen Fettdepots stellt sich hingegen ein konträrer Effekt im Sinne einer lipozytären Hypertrophie und Unterstützung der lipogenen Signalwege ein [39]. Klassischerweise entsteht durch supraclaviculäre Fettakkumulation das Phänomen eines „Büffelnackens“ [79]. Die periphere Lipolyse führt zu erhöhter Verfügbarkeit von freien Fettsäuren (*free fatty acids*, FFA), welche zum Einen als Energielieferant für die oben beschriebene hepatische Glukoneogenese genutzt werden und zum Anderen wieder in das stammnahe Fettgewebe integriert werden [39]. Glukortikoide begünstigen somit eine Umverteilung der Fettdepots von peripher nach zentral.

Die biochemische Wirkung von Glukokortikoiden äußert sich im Falle des CS insbesondere aufgrund der Stoffwechselbeeinflussung sehr eindrücklich durch Stammfettsucht, Hyperglykämie, Hypercholesterinämie und Fettleber [39]. Ebenso eindrücklich ist der Vergleich mit Patienten, die an einer primären NNR-Insuffizienz, dem sog. Morbus Addison, und somit einem Glukokortikoidmangel leiden. Hier ergibt sich eine konträre Symptomatik mit z.B. Gewichtsverlust und Hypoglykämie [38].

1.1.3.5 Wirkung auf das muskuloskeletale System

Als Substrat für die unter 1.1.3.4 beschriebene glukokortikoidinduzierte Glukoneogenese dienen insbesondere Aminosäuren. Deren Bereitstellung wird ebenfalls durch einen glukokortikoidinduzierten Skelettmuskelabbau gewährleistet. Auch

die exakten Signalwege des Muskelkatabolismus sind noch nicht vollständig verstanden. Von zentraler Bedeutung ist die Akt-Kinase, welche eine wesentliche Zielstruktur des anabol wirkenden *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) ist. Akt stimuliert die Proteinsynthese und inhibiert die Proteinolyse. Glukokortikoide antagonisieren und inhibieren den Akt-Signalweg auf verschiedenen Ebenen [39, 43]. Damit die aufgrund der gesteigerten Proteolyse vermehrt verfügbaren Aminosäuren nicht wieder sofort in die Skelettmuskulatur eingebaut werden, inhibieren Glukokortikoide deren Aufnahme in quergestreifte Muskelzellen [44]. Des Weiteren inhibieren Glukokortikoide Myostatin, welches den Aufbau der Skelettmuskulatur unterstützt [36, 39].

Eine der häufigsten Nebenwirkungen einer systemischen Langzeittherapie mit Glukokortikoiden ist die glukokortikoidinduzierte Osteoporose, welche insbesondere Patienten fortgeschrittenen Alters betrifft. Glukokortikoide sind in der Lage die Osteoklastenaktivität direkt zu steigern und zugleich deren Überleben zu prolongieren [45]. Die erhöhte Osteoklastenaktivität führt zu einem gesteigerten Knochenabbau. Letzteres wird durch die zusätzliche glukortikoidvermittelte Apoptose knochenbauender Zellen, wie Osteoblasten und Osteozyten, noch verstärkt [46].

1.1.3.6 Wirkung auf die Psyche und das neuronale System

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass ein Hypercortisolismus signifikant mit verschiedenen psychiatrischen Krankheitsbildern, insbesondere mit schweren Depressionen und Angststörungen, korreliert [26, 47, 48, 49]. Hinweise aus tierexperimentellen Studien unterstützen die Ergebnisse klinischer Studien. Tronche et al [49] konnten zeigen, dass eine gehirnspezifischer *knock-out* des GR in Mäusen zu einem reduzierten Angst- und Fluchtverhalten der Tiere führt. Entsprechend zeigten Mäuse mit einer Vorderhinüberexpression des GR ein gesteigertes Angstverhalten und interessanterweise auch eine erhöhte Affinität gegenüber psychotroper Substanzen [50]. Bourdeau et al [48] konnten gar eine Korrelation zwischen zerebraler Atrophie und Hypercortisolismus nachweisen. Die biochemischen Signalwege sind für neuropsychische Pathologien jedoch nahezu unerforscht.

1.1.3.7 Wirkungen auf weitere Organfunktionen

Neben den oben genannten Auswirkungen wirkt sich ein Hypercortisolismus auch auf zahlreiche andere Organfunktionen aus, deren ausführliche Erläuterung den Rahmen dieser Arbeit übersteigen würde. So führt die unkontrollierte ACTH-Sekretion in der NNR nicht nur zur vermehrten Synthese von Glukokortikoiden, sondern, wenn auch in deutlich geringerem Ausmaß, auch von Androgenen in der *zona reticularis*. Hierdurch können bei der Frau Zyklusstörungen und Virilisierungserscheinungen, wie Hirsutismus

auftreten. Da Glukokortikoide die Freisetzung von Luteinisierendem Hormon (LH) inhibieren, kann es bei Männern zu Libidoverlust und Impotenz kommen [130]. Des Weiteren kann es aufgrund einer antiproliferativen Wirkung auf Keratinozyten zu ausgeprägter Hautatrophie und verzögerter Wundheilung kommen [36, 51]. Faggiano et al konnten zeigen, dass CS-Patienten ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Urolithiasis haben [52]. Dies ist wohl hauptsächlich auf den erhöhten Calciumumsatz aufgrund des oben erwähnten Einflusses auf den Knochenmetabolismus zurückzuführen. Obwohl bis zu 50% aller CS-Patienten eine Urolithiasis aufweisen, wird diese jedoch nur in den seltensten Fällen klinisch relevant [52].

1.1.4 Klinik

Aus den oben genannten biochemischen Funktionen der Glukokortikoide ergeben sich die zahlreichen klinischen Konsequenzen eines chronischen Hypercortisolismus. So ist eine durch Büffelnacken, Stammfettsucht, Vollmondgesicht und Striae gekennzeichnete Physiognomie für ein ausgeprägtes CS pathognomisch. Die Bandbreite möglicher Symptome ist groß. Häufig kommt es zu Depressionen und Angststörungen, Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie, Adipositas, arterieller Hypertonie, Blutgerinnungsstörungen, Osteoporose und Hypokaliämie. [2, 3, 26, 36] Kardiovaskuläre Komplikationen, wie eine frühzeitige Arteriosklerose, koronare Herzkrankheit (KHK), Myokardinfarkt und Apoplex stellen hierbei die häufigsten Todesursachen unter Cushing Patienten dar [26, 27, 53]. Mancini et al [54] untersuchten eine Population von 49 CS Patienten. Hierbei lag dem Hypercortisolismus in 27 Fällen ein Hypophysenadenom, in 15 Fällen ein adrenales Adenom, in 4 Fällen ein adrenales Carcinom und in 3 Fällen eine ektope ACTH-Produktion zugrunde. 80 % aller Patienten zeigten in dieser Studie ein hohes oder sehr hohes kardiovaskuläres Risikoprofil. Unabhängig von der Ursache des Hypercortisolismus, haben CS-Patienten verglichen mit der Normalbevölkerung ein 4-fach höheres Risiko an einem fulminanten kardiovaskulären Ereignis zu versterben [3, 54]. Begünstigt werden diese durch die glukokortikoidinduzierte Genese eines kardiovaskulären Risikoprofils aus arterieller Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus und Adipositas. So weisen 55-85 % aller CS Patienten eine meist moderate arterielle Hypertonie auf [27, 28, 29], welche auch nach erfolgreicher Therapie des CS bei 25-56 % aller Betroffenen persistiert [27, 29]. Das Risiko einer persistierenden Hypertonie scheint hierbei von der Dauer der präinterventionell bestandenen Hypertonie abhängig zu sein, die zu irreversiblen Organ- und Gefäßschädigungen wie z.B. linksventrikulärer Hypertrophie führen kann [30]. Auch die Koinzidenz einer essentiellen Hypertonie muss jedoch in Betracht gezogen werden.

Abgesehen von den metabolischen Auswirkungen des Hypercortisolismus sind CS-Patienten zusätzlich aufgrund der glukokortikoidinduzierten Hyperkoagulabilität für thrombembolische Ereignisse prädisponiert. Eine Studie von Zaane et al [55] beziffert das Risiko für ein thrombembolisches Ereignis unter CS-Patienten mit 2,5-3,1 pro 1000 Personen pro Jahr, wohingegen das Risiko der Durchschnittsbevölkerung bei 1-2 pro 1000 Personen pro Jahr liegt. Bis zu 1,9 % aller CS-Patienten versterben aufgrund eines fulminanten thrombembolischen Ereignisses [56]. Boscaro et al [57] untersuchten eine Population von CS-Patienten, die sich einer kurativen Operation unterzogen hatten und postulierten einen klaren Benefit einer postoperativen prophylaktischen Langzeitantikoagulation bis zur Normalisierung der Gerinnungsparameter. Bisher ist jedoch nicht abschließend geklärt wie lange und in welchem Ausmaß das Risiko für eine Thrombembolie nach erfolgreicher Therapie bestehen bleibt. Um klare Leitlinien zu Dosierung und Dauer einer Therapie mit Antikoagulantien zu erarbeiten bedarf es zukünftig weiterer Studien.

Ein kardiovaskuläres Risikoprofil geht häufig mit Adipositas einher. Adipöse und übergewichtige CS Patienten waren meist länger einem chronischen Hypercortisolismus ausgesetzt als normalgewichtige Patienten [26]. Die Prävalenz eines Übergewichtes, welches durch einen *body-mass-index* (BMI) zwischen 25 und 30 kg/m² definiert ist, beträgt unter CS Patienten zwischen 21 % und 48 % [26]. Eine Normalisierung des Cortisolspiegels kann zwar eine Gewichtsnormalisierung herbeiführen [58], eine spanische Studie konnte jedoch ebenfalls zeigen, dass Patienten noch bis zu 11 Jahren nachdem ihr Hypercortisolismus normalisiert wurde signifikant häufiger zu Übergewicht und Adipositas neigen als alterskonforme Kontrollgruppen [26].

Die Angaben zur Prävalenz der Dyslipoproteinämie unter CS-Patienten reichen in der aktuellen Literatur von 38 % bis 71 % [26, 54]. Im Gegensatz zu anderen metabolischen Auswirkungen des Hypercortisolismus lässt sich keine Korrelation zwischen dessen Ausmaß und / oder Dauer herstellen. Auch tritt eine Dyslipoproteinämie im Rahmen eines CS seltener auf, als z.B. eine arterielle Hypertonie. Wie unter 1.1.3.4 beschrieben, ist die biochemische Rolle des Hypercortisolismus für die Genese einer Dyslipoproteinämie noch immer schlecht verstanden und Gegenstand aktueller Forschung. Dementsprechend kontroverse Angaben finden sich in der Literatur. Faggiano et al [29] kamen z.B. zu dem Schluss, dass die Prävalenz der Hypertriglyzeridämie unter CS Patienten sogar niedriger ist, als innerhalb einer BMI-konformen Kontrollgruppe.

Hingegen ist die Funktion von Glukokortikoiden auf den Glukosestoffwechsel sehr gut erforscht und die Rolle eines Hypercortisolismus für die Genese einer zumindest

gestörten Glukosetoleranz (*impaired glucose tolerance*, IGT) unbestritten. Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel auch nach dem Eintritt biochemischer Remission persistieren [26, 29, 58, 59]. Der *haemostatic model assessment* (HOMA) -Index ist ein aus Insulin- und Glukosespiegel berechenbarer Index, der Auskunft über das Ausmaß einer Insulinresistenz gibt. Werte über 2 weisen auf eine Insulinresistenz hin, Werte über 2,5 machen eine Insulinresistenz sehr wahrscheinlich. Ein HOMA-Index über 5 entspricht dem Durchschnittswert des Typ2-Diabetikers. CS-Patienten weisen regelhaft hohe Werte im HOMA-Index bei zugleich niedrigen Werten im *insulin-sensivity-index* (ISI) auf [26, 60, 61], während beide Indizes keine signifikanten Unterschiede zwischen adipösen, übergewichtigen und normalgewichtigen Patienten aufzeigen [26]. Des Weiteren konnten Mancini et al [54] zeigen, dass die Ausprägung des Hypercortisolismus signifikant mit der Ausprägung einer IGT korreliert. In Zusammenschau macht dies wahrscheinlich, dass die IGT in CS-Patienten nicht im Übergewicht jedweder Ausprägung, sondern im Hypercortisolismus selbst begründet ist. Die Ausprägung des gestörten Glukosemetabolismus weist hierbei eine breite Prävalenz auf. So finden sich in der Literatur Angaben von 20-47 % für die Prävalenz eines Diabetes mellitus unter CS-Patienten und 21-64 % für die Prävalenz einer IGT [26, 29, 54, 62]. Zur Diagnose einer IGT empfiehlt die *world health organisation* (WHO) die regelhafte Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests (OGTT) bei Nüchternglukosespiegeln zwischen 6,1 und 6,9 mmol/l, da dies der einzige sichere Weg ist eine IGT zu diagnostizieren [26].

Ntali et al [73] untersuchten 418 CS-Patienten über einen mittleren Zeitraum von 9 Jahren. Rund 77 % der Studienteilnehmer befanden sich in Remission. Insgesamt verstarben 9 % der Probanden während der Studienphase. Das durchschnittliche Todesalter betrug 65 Jahre. 50 % der CS-Patienten verstarben an einem fulminanten kardiovaskulären Ereignis, gefolgt von 21,4 %, die an einer fulminanten Infektion / Sepsis verstarben. Diese Zahlen unterstreichen die elementare Bedeutung und Notwendigkeit der Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren und immunsuppressiver Wirkung bei CS-Patienten auch über die biochemische Remission hinaus.

Eine weitere und häufig unterschätzte Komplikation des Hypercortisolismus ist die Osteoporose. Eine Studie mit 280 CS Patienten beziffert die Prävalenz der Osteoporose zwischen 31,6 % und 41,8 % [67]. Männer sind signifikant häufiger von pathologischen Wirbel- und Rippenfrakturen betroffen als Frauen. Bei bis zu 70 % aller CS-Patienten kommt es im Krankheitsverlauf zu einer pathologischen Wirbelfraktur [26, 63]. In selten Fällen können pathologische Frakturen die klinische Manifestation sein, die überhaupt erst zur Diagnose eines CS führt [63, 64]. Studien zur Reversibilität nach

biochemischer Remission kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Di Somma et al [64] konnten 2 Jahre nach biochemischer Remission lediglich eine partielle Normalisierung der Knochendichte bei CS Patienten nachweisen, während andere Studien eine komplette Remission der glukokortikoidinduzierten Osteoporose postulieren [65, 66].

Neben den zahlreichen metabolischen Effekten leiden CS-Patienten zudem häufig unter psychischen Erkrankungen. 54-81 % aller CS-Patienten leiden unter Depressionen und / oder generalisierten Angststörungen [26]. Psychische Symptome können auch nach biochemischer Remission in variabler Ausprägung persistieren [68, 69]. Eine der umfangreichsten Studien bezüglich der Remission psychischer Symptome stammt aus dem Jahre 1997 von Dorn et al [68]. Hierbei wurden 33 CS-Patienten vor Korrektur des Hypercortisolismus, sowie 3, 6 und 12 Monate nach dessen Korrektur auf psychische Erkrankungen hin untersucht und es konnte ein kontinuierlicher Rückgang der Symptomatik beobachtet werden. Eine neuere Studie mit 51 CS-Patienten kommt hingegen zu dem Schluss, dass Patienten in durchschnittlicher Langzeitremission von 11 Jahren signifikant häufiger an psychischen Erkrankungen, insbesondere Persönlichkeitsstörungen, leiden als die Durchschnittsbevölkerung [70]. Des Weiteren konnten mehrere Studien eine Abnahme der geistigen Leistungsfähigkeit nachweisen, deren Schweregrad von mild bis schwer reichen kann [26, 71]. Bordeau et al [48] berichteten damit einhergehend über eine subjektive zerebrale Atrophie bei 86 % der von ihnen untersuchten CS-Patienten. Nach biochemischer Remission konnte zumindest eine partielle Reversibilität der zerebralen Atrophie beobachtet werden. Forget et al [72] untersuchten 13 CS Patienten vor chirurgischer Therapie und ein Jahr danach. Den Studienteilnehmern wurde eine Reihe von Tests und Aufgaben zur Beurteilung der Konzentrations- und Merkfähigkeit, sowie von Logik und räumlichem Vorstellungsvermögen gestellt. Insgesamt zeigten sich nur minimale und nicht signifikante Änderungen zur präoperativen Leistung, so dass zumindest für den Zeitraum der Kurzzeitremission von einer fortbestehenden kognitiven Beeinträchtigung ausgegangen werden muss.

Summa summarum lässt sich festhalten, dass ein chronischer Hypercortisolismus im klinischen Bild der Stammfettsucht, arteriellen Hypertonie, Dysliproteinämie, gestörtem Glukosemetabolismus, erhöhter Infektanfälligkeit und Hyperkoagulabilität münden kann. Die überwiegende Mehrheit aller CS Patientin weist drei oder mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren zu gleich auf und ist nach den Leitlinien der WHO einer hohen oder sehr hohen Risikogruppe für kardiovaskuläre Ereignisse zuzuordnen [54]. Zusätzlich können weitere Pathologien wie Osteoporose, proximale Muskelschwäche, kognitive Beeinträchtigungen oder Depressionen auftreten.

Symptom	Prävalenz
Arterielle Hypertonie	58 - 85 %
Depressionen	54 - 81 %
Dyslipoproteinämie	38 - 71 %
Adipositas	32 - 41 %
Osteoporose	31 - 41 %
Diabetes Mellitus	21 - 48 %

Tab. 2: Prävalenzen von Komorbiditäten bei Erstdiagnose eines Cushing-Syndroms

1.1.5 Diagnostik

In der Regel ergibt sich aufgrund des klinischen Bildes bereits eine Verdachtsdiagnose, die zur Veranlassung weiterer gezielter diagnostischer Maßnahmen führt. Aufgrund der zahlreichen Parallelen liegt jedoch die Vermutung nahe, dass ein CS nicht selten als metabolisches Syndrom fehldiagnostiziert wird [56, 75]. So legen neuere Studien nahe, dass die Inzidenz des CS höher sein könnte, als bisher angenommen. So findet sich in Screening Studien unter adipösen Patienten mit Typ2-Diabetes Mellitus eine Prävalenz des CS zwischen 2 % und 5 % [76, 77]. Des Weiteren konnte in diesen Studien durch Normalisierung des Cortisolspiegels eine bessere metabolische Kontrolle erreicht werden, als durch die isolierte Therapie der einzelnen Symptome. Diese Studienergebnisse weisen darauf hin, dass es sinnvoll sein könnte erweiterte Screeningkriterien zu erarbeiten und umzusetzen. So könnte die Integration eines CS-Screenings in spezielle Leitlinien, beispielsweise im Falle einer ungeklärten Osteoporose beim Mann, durchaus von Vorteil sein. Die Detektion von CS-Patienten stellt nach wie vor eine medizinische Herausforderung dar. Aktuelle Studien beziffern den Zeitraum bis zur Diagnose nach dem Auftreten erster Symptome mit durchschnittlich 6,0 Jahren [3, 74]. Eine deutsche Studie [74] mit 33 CS-Patienten konnte zeigen, dass bei nur einem Drittel der Studienteilnehmer, die Erstdiagnose durch den primär konsultierten Arzt selbst, oder auf dessen Veranlassung hin, gestellt wurde. Eine frühzeitige Diagnose wurde weder durch Geschlecht, Alter, Bildungsgrad, typische Komorbiditäten oder klassische Veränderungen des Phänotyps begünstigt. Bei der überwiegenden Mehrheit erfolgte die Erstdiagnose im Rahmen eines Krankenhausaufenthaltes aufgrund einer Komplikation der Grunderkrankung oder gar im Rahmen einer Gesundheitsprüfung bei Krankenkassenwechsel. Da das Risiko einer Irreversibilität von Auswirkungen des chronischen Hypercortisolismus mit zunehmender Expositionszeit zunimmt, ist die frühzeitige Diagnose und Therapiezuführung von CS-Patienten von größter Wichtigkeit, insbesondere da einige Symptome mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität einhergehen [26].

Ungeachtet eventuell irreversibler Schäden, ist zu bedenken, dass ein CS auch durch eine maligne Grunderkrankung, wie ein SCLC oder ein NNR-Karzinom, mit entsprechender Prognoseverschlechterung bei verzögerter Diagnosestellung hervorgerufen werden kann [2, 3, 12]. Ist die Verdachtsdiagnose eines CS erst einmal gestellt, so können weitere diagnostische Maßnahmen eingeleitet werden, die in der Regel rasch zur definitiven Diagnosestellung führen. Im Folgenden sollen zunächst die gängigsten biochemischen Testverfahren erläutert werden. Für alle biochemischen Testverfahren gilt, dass akute Erkrankungen, wie z.B. Infektionen, falsch-positive Ergebnisse erzeugen können. Ebenso muss ein Hypercortisolismus nicht zwingend im Rahmen eines CS auftreten, sondern kann auch im Sinne eines Pseudo-CS mit entsprechendem Phänotyp bei depressiven, alkoholkranken oder anorektischen Patienten, ebenso wie im Falle einer Glukokortikoidresistenz, einer Schwangerschaft oder eines Schädel-Hirn-Traumas beobachtet werden [3]. Die Diagnose des CS bei schwangeren Patientinnen stellt indessen eine besondere Herausforderung dar [78]. Wie bereits unter 1.1.2 beschrieben wurde, ist die weitaus häufigste Ursache eines CS die -meist topische oder inhalative - exogene Zufuhr supraphysiologischer Glukokortikoidmengen. Vor diesem Hintergrund ist es eigentlich überflüssig zu erwähnen, dass an erster Stelle der Diagnostik die genaue Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung stehen sollte. Im Folgenden sollen etablierte Verfahren in der Diagnostik des endogenen CS erörtert werden.

1.1.5.1 First-line biochemischer Testverfahren

Die Messung des freien Cortisols im 24h-Urin (*urinary free cortisol*, UFC) ermöglicht die von CBG-Leveln unbeeinflusste Cortisolmessung [79]. Somit wird die Messung des freien, also tatsächlich biochemisch aktiven, Cortisols ermöglicht. Bei einer glomerulären Filtrationstrate von > 30 ml/min kann der Test jedoch ungeachtet eines Hypercortisolismus falsch niedrige Werte hervorbringen [2]. Gleiches gilt bei inkonsequenter Urinsammlung. Um auch einen intermittierenden Hypercortisolismus zu erfassen, sollte der Test mindestens 3-mal aus unterschiedlichen Sammelurinen durchgeführt werden [80]. Die Normwerte unterscheiden sich je nach Auswertungsverfahren. Die radioimmunologische Methode (*radioimmunoassay*, RIA) kann durch Metaboliten des Glukokortikoidstoffwechsels und einige synthetische Glukokortikoide beeinflusst werden. Die Normwerte reichen hierbei von < 80 - 120 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (oder < 220 - 330 $\text{nmol}/24\text{h}$) [79]. Alternativ kann zur Auswertung die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (*high performance liquid chromatography*, HPLC) herangezogen werden, die es ermöglicht einzelne Glukokortikoide getrennt zu erfassen und somit gegenüber der RIA eine höhere Sensitivität und Spezifität bietet.

Die Messung kann allerdings durch Einnahme von Digoxin oder Carbamazepin im Sinne falsch hoher Werte verfälscht werden [2, 81]. Bei der HPLC liegen die Normwerte bei $< 50 \mu\text{g}/24\text{h}$ (oder $< 138 \text{ nmol}/24\text{h}$) [79]. Die beste Spezifität zur Auswertung des UFC bietet die HPLC in Kombination mit der Massenspektrometrie [2, 80], weshalb die Bedeutung des RIA immer mehr in den Hintergrund tritt. Ergeben Messungen aus 3 separaten 24h-Sammelurinen Werte im Normbereich ist ein CS höchst unwahrscheinlich. Werte, die über dem 4-fachen des Normwertes liegen sprechen sehr wahrscheinlich für ein CS. [2] Die Sensitivität des UFC-Testes reicht in der Literatur von 90 bis 98 %, während die Spezifität aus genannten Gründen nur mit 45 bis 71 % beziffert wird [80]. In Anbetracht der statistischen Gütekriterien und der fehlenden Möglichkeit zwischen einem „echten“ CS und einem Pseudo-CS zu unterscheiden, ist der UFC-Test allenfalls als Bestätigungstest heranzuziehen. Zur Erstdiagnose eines CS ist er jedoch ungeeignet.

Eine weitere Möglichkeit zur Diagnose eines Hypercortisolismus ist der *low-dose* Dexamethason-Suppressionstest (LDDST). Hierbei unterscheidet man 2 Varianten: Einen Kurztest über Nacht sowie einen 48h-Test. Beiden Tests liegt die Annahme zugrunde, dass Dexamethason als synthetisches Glukokortikoid in Individuen mit intakter HPA-Achse zu einer Suppression des ACTH führt, wohingegen eine autonome ACTH-Produktion hiervon unberührt bliebe. Im Rahmen des Kurztests werden dem Patienten zwischen 23 und 24 Uhr 1 mg Dexamethason oral verabreicht. Am nächsten morgen erfolgt zwischen 08 und 09 Uhr eine Nüchternblutentnahme zur Bestimmung des Plasmacortisolspiegels. Für den 48h-Test werden dem Patienten über 2 Tage in 6-stündigen Intervallen ab 09 Uhr des ersten Tages 0,5 mg Dexamethason verabreicht. Der Plasmacortisolspiegel wird bei Testbeginn und bei Testende um 09 Uhr gemessen. Um ein CS auszuschließen sollte ungeachtet des Testverfahrens der Plasmacortisolspiegel nach Testende $< 1,8 \mu\text{g}/\text{dl}$ (oder $50 \text{ nmol}/\text{l}$) liegen [80, 81]. Gegenüber dem Kurztest ist der 48h-Test zwar etwas aufwändiger in der Durchführung, er liefert jedoch Ergebnisse von höherer Spezifität [2, 79]. Hingegen ist der Kurztest kostengünstiger und einfacher durchzuführen, so dass er dem 48h-Test vorangestellt werden sollte [79]. Prinzipiell sind beide Testvarianten bei gegebener Compliance ambulant durchführbar. Das Ergebnis des LDDST kann jedoch durch eine ganze Reihe verschiedener Faktoren verfälscht werden. Beispielsweise können Medikamente, die das P450-System beeinflussen die Verstoffwechslung von Dexamethason beeinträchtigen [82]. Ebenso müssen Gründe für eine eventuell verminderte Dexamethason-Resorption ausgeschlossen sein. Des Weiteren begünstigen Östrogene die CBG-Synthese [81], so dass eine Schwangerschaft vorab ausgeschlossen werden und eine exogene Östrogenzufuhr mindestens 4 Wochen vor

Durchführung des LDDST pausiert werden muss [2]. Des Weiteren wurde berichtet, dass 3-8 % aller CS-Patienten im LDDST dennoch eine signifikante Suppression des Plasmacortisols zeigen [83, 84]. In der Literatur finden sich erhebliche Raten falsch positiver Ergebnisse des LDDST. So beträgt diese bei Patienten mit *major* Depression schätzungsweise 43 % [79]. Auch in Gegenwart anderer psychischer Erkrankungen fällt der Test in schätzungsweise 8-41 % der Fälle falsch positiv aus. Ähnliches gilt für adipöse (13 %) und chronisch kranke Patienten (23 %) [79]. Sogar bei gesunden Individuen wurde in bis zu 30 % der Fälle von falsch positiven Ergebnisse berichtet [79, 85], so dass in Zusammenschau beide Varianten des LDDST nicht geeignet erscheinen ein CS zu diagnostizieren oder auszuschließen.

Als weiteres Testverfahren steht die Messung des mitternächtlichen Plasmacortisolspiegels zur Verfügung. Hierbei macht man sich die unter physiologischen Bedingungen zirkadiane Rhythmik der Glukokortikoidausschüttung zu nutze. So ist der Cortisolspiegel im gesunden Individuum zwischen 06 und 08 Uhr am höchsten und gegen Mitternacht am niedrigsten [79]. Der Verlust dieser zirkadianen Rhythmik mit erhöhten nächtlichen Plasmacortisolspiegeln ist einer der am frühesten messbaren und sensitivsten Marker für ein CS [86]. So kann mit einer einmaligen mitternächtlichen Messung des Plasmacortisols von weniger als 1,8 µg/dl beim schlafenden Patienten ein CS sicher ausgeschlossen werden [2]. Newell-Price et al [9] haben diese Methode 1995 erstmals beschrieben und dafür Blutproben von 150 CS Patienten und einer Kontrollgruppe von 20 gesunden Individuen untersucht. Sie konnten dabei eine Sensitivität von 100 % feststellen. Allerdings können auch Patienten mit einer akuten Erkrankung, wie z.B. einer Infektion, höhere mitternächtliche Cortisolspiegel aufweisen, ohne dass ein CS vorliegt. Um diesem Problem zu begegnen untersuchten andere Gruppen in weiterführenden Studien den mitternächtlichen Cortisolspiegel bei wachen Patienten. Hier ergab sich für einen Plasmacortisolspiegel von 7,5 µg/dl eine gute Sensitivität zwischen 90,2 % und 96 % bei einer sehr guten Spezifität von 96,5-100 % [87]. Es lässt sich festhalten, dass ein mitternächtlicher Serumcortisolspiegel beim schlafenden Patienten von weniger als 1,8 µg/dl ein CS sicher ausschließt [2] und dass mittels einer entsprechenden Messung am wachen Patienten bei einem Wert von über 7,5 µg/dl mit einer Sensitivität von 97 % zwischen einem CS und einem Pseudo-CS unterschieden werden kann [87]. Allerdings wird hierbei in bis zu 7 % der Fälle ein mildes CS übersehen [87]. Ein weiterer Nachteil ist, dass diese Methode für den ambulanten Bereich ungeeignet ist und insbesondere die mitternächtliche Blutentnahme unter stationären Bedingungen kein stressfreies Verfahren ist.

Eine Speichelprobe kann hingegen nicht nur unter ambulanten Bedingungen, sondern auch stressfrei durch den Patienten selbst gewonnen werden. Es ist seit Jahrzehnten bekannt, dass der Cortisolspiegel im Speichel den Spiegel des freien Cortisols im Plasma äquivalent widerspiegelt und von Metaboliten des Glukokortikoidstoffwechsels unbeeinflusst ist [79, 88, 89]. Die einfache Asservierung der Probe und deren biochemische Stabilität bei Raumtemperatur machen die Messung des Cortisolspiegels in der mitternächtlichen bzw. spätabendlichen Speichelprobe zum optimalen Testverfahren in der ambulanten Medizin [79]. Sowohl Sensitivität als auch Spezifität liegen zwischen 95 und 98 % [2]. Zahlreiche Studien konnten jedoch zeigen, dass die zu wählenden Grenzwerte in Abhängigkeit vom jeweiligen Auswertungsverfahren extremen Schwankungen unterliegen [90, 91, 92, 93]. Die meisten aktuellen Daten gründen auf der Auswertung mittels RIA [79]. Hierbei hat sich herauskristallisiert, dass bei einem Cortisolspiegel im Speichel von > 350 ng/dl mit höchster Wahrscheinlichkeit ein CS vorliegt und ein Spiegel < 150 ng/dl das Vorliegen eines CS höchst unwahrscheinlich macht. Im dazwischen liegenden Graubereich wird derzeit empfohlen weitere Speichelproben auszuwerten und weitere der bereits beschriebenen diagnostischen Tests heranzuziehen.

1.1.5.2 *Second-line* biochemischer Testverfahren

Da die erläuterten *first-line* Tests auch in Kombination nicht immer ausreichen um ein Pseudo-CS von einem manifesten CS zu unterscheiden, können in diesem Fall weitere biochemische Testverfahren herangezogen werden.

Das *national institute of health* (NIH) entwickelte 1993 den Dexamethason-CRH (DEX-CRH)-Test. [79, 94]. Beginnend ab 12 Uhr mittags werden hierfür 8-mal alle 6 Stunden 0,5 mg Dexamethason oral verabreicht. 2 Stunden nach der letzten Dexamethasoneinnahme, also um 8 Uhr morgens, werden intravenös 1 µg CRH pro kg Körpergewicht verabreicht. 15 Minuten später wird der Cortisolspiegel im Blutplasma gemessen. Liegt ein CS vor, so liegt der Cortisolplasmaspiegel über 1,4 µg/dl. In gesunden Patienten, oder Patienten mit einem Pseudo-CS bleibt der Cortisolspiegel hingegen supprimiert [79, 94]. Die Sensitivität des Tests liegt bei 100 %, die Spezifität wird je nach Studie zwischen 67 % und 100 % angegeben [79]. Der DEX-CRH-Test hat sich bewährt um zwischen einem Pseudo-CS und einem echten CS zu diskriminieren [94, 95]. Allerdings ist der Test sowohl teuer als auch zeitaufwendig. Des Weiteren wird zur korrekten Auswertung eine hochsensitive Meßmethode benötigt, da die Genauigkeit der meisten routinemäßig angewandten Meßmethoden in diesem Meßbereich unzureichend ist [79]. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass der Test

nicht geeignet ist um ein durch Anorexia nervosa erzeugtes Pseudo-CS von einem CS zu unterscheiden [96].

Desmopressin ist ein synthetisch hergestelltes Peptidhormon, das mit dem körpereigenen Hormon Vasopressin (auch Antidiuretisches Hormon, ADH) strukturverwandt ist. Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass Desmopressin in CS-Patienten die ACTH-Sekretion stimuliert, dieser Effekt jedoch in der Mehrzahl der Fälle eines Pseudo-CS ausbleibt [79, 97]. Die aktuelle Studienlage gibt für den Desmopressin-Test eine Sensitivität von 86,8 % und eine Spezifität von 90,7 % an, wenn als Grenzwert nach Desmopressingabe eine ACTH-Spiegel von größer oder gleich 6 pmol/l bzw. 27 pg/ml verwendet wird [79, 97]. Allerdings ist der Desmopressin-Test im Falle einer ektopten ACTH-Produktion ungeeignet [97].

Summa summarum lässt sich festhalten, dass keines der bisher genannten Testverfahren für sich alleine geeignet ist ein CS sicher zu diagnostizieren, sondern sie sich vielmehr gegenseitig ergänzen. Dennoch erscheint die Messung des Cortisolspiegels in einer Speichelprobe aufgrund der hohen Sensitivität und der einfachen Gewinnung des Probenmaterials, sowie der unproblematischen mehrfachen Wiederholungsmöglichkeit zurzeit das geeignetste Testverfahren zu sein [79].

1.1.5.3 Kausale Diagnostik

Wenn die biochemischen Testverfahren die klinische Verdachtsdiagnose bestätigt haben, so besteht der nächste diagnostische Schritt darin die Ursache eines CS zu identifizieren. Zunächst sollte hierfür die basale ACTH-Konzentration im Blutplasma bestimmt werden. Wiederholte Werte von $< 1,1$ pmol/l oder 5 pg/ml sprechen für eine ACTH-unabhängige Form des CS [2]. Wie in Tab. 1 aufgeführt, sind die Ursachen hierfür praktisch immer im Bereich der NNR angesiedelt, so dass eine umgehende beidseitige Schnittbildgebung der selbigen erfolgen sollte. Im seltenen Fall einer PPND oder anderen Syndromen, wie dem Carney-Komplex, können die NNR jedoch in der Röntgendiagnostik unauffällig imponieren. In diesem Fall sollte sich neben einer erneuten ausführlichen körperlichen Untersuchung eine umfangreiche molekulargenetische Diagnostik anschließen. Auch die Möglichkeit der exogenen Glukokortikoidzufuhr muss berücksichtigt werden.

Basale ACTH-Konzentrationen zwischen 1,1 pmol/l und 3,3 pmol/l (bzw. 5pg/ml und 15 pg/ml) bedürfen einer vorsichtigen Interpretation, da Patienten mit einem Morbus Cushing und adrenalen Anomalien derartiger Werte aufweisen können [2, 80, 103]. Um falsch-niedrige Werte zu verhindern, sollte das isolierte Blutplasma umgehend bei -40 °C gelagert werden.

Ergeben wiederholte Bestimmung des basalen ACTH-Spiegels jedoch Werte $> 3,3$ pmol/l oder 15 pg/ml so ist von einer ACTH-abhängigen Ursache auszugehen und es werden weiterführende diagnostische Maßnahmen erforderlich [2]. Eine wesentliche Hürde im klinischen Alltag bildet hierbei der Ausschluss bzw. der Nachweis einer hypophysären Genese, da Inzidentalome häufig die Interpretation einer Bildgebung erschweren. So zeigen Routineuntersuchungen, dass insbesondere Inzidentalome der Hypophyse häufig sind. Es wird davon ausgegangen, dass ein solches bei jedem zehnten Erwachsenen in der Magnetresonanztomographie (MRT) nachweisbar ist [98]. Hinzukommen ebenfalls häufige Inzidentalome der NNR oder der Lunge, die die weitere Diagnostik ebenfalls erschweren können [2]. Daher wird meist zunächst versucht biochemisch zwischen einer hypophysären und nicht-hypophysären Genese zu unterscheiden. Eine Hypokaliämie kann ein erster Hinweis auf ein ektopes CS sein, da es hier regelhaft zu einem sehr ausgeprägten Hypercortisolismus kommt [100]. Hierdurch kommt es zu einer Sättigung der 11 β -HSD und einer vermehrt mineralkortikoiden Wirkung des Cortisols [80, 99, 100]. Des Weiteren ist statistisch anzunehmen, dass 9 von 10 Frauen mit einem diagnostizierten ACTH-unabhängigem CS an einem Morbus Cushing leiden [2]. Dennoch muss in beiden Fällen eine weiterführende Diagnostik erfolgen. Hierfür stehen invasive und non-invasive Testverfahren zur Verfügung.

Der *high-dose* Dexamethason-Suppressionstest (HDDST) nutzt die erhaltene biochemische Sensitivität von ACTH-produzierenden Hypophysenadenomen gegenüber Glukokortikoiden, wohingegen eine ektope ACTH-Produktion völlig unbeeinflusst von Glukokortikoidspiegeln erfolgt [2]. Zur Durchführung werden 2 Varianten unterschieden: Eine einmalige orale Einnahme von 8 mg Dexamethason, oder die repetitive Gabe von 2 mg Dexamethason in 6-stündigen Intervallen über einen Gesamtzeitraum von 48 Stunden. 81 % aller Patienten mit einem Morbus Cushing reagieren auf den HDDST mit einem Abfall des Plasmacortisols auf unter 50 % des Basalwertes [80, 100]. Aufgrund der geringen Sensitivität und einer Spezifität von nur 67 % muss der tatsächliche Nutzen des HDDST jedoch in Frage gestellt werden. Des Weiteren bringt er keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn, wenn zuvor im 48 Stunden LDDST bereits ein Abfall des Cortisolspiegels um mehr als 30 % beobachtet werden konnte [83].

Als weiteres differentialdiagnostisches Testverfahren steht der CRH-Test zur Verfügung. Hierfür werden dem Patienten 1 μ g/kg CRH intravenös verabreicht. In der klinischen Praxis erfolgt meist eine Bolusgabe von 100 μ g. Es wird aus dem Schaf stammendes oder auch rekombinantes humanes CRH verwendet [2]. Das applizierte CRH stimuliert beim Vorliegen eines Morbus Cushing die ACTH-Sekretion, während

dieser Effekt im Falle eines ektopen CS häufig ausbleibt [2]. Sensitivität und Spezifität sind unabhängig von der Form des verwendeten CRH [101]. Für Messungen nach 15 und 30 Minuten beträgt die Sensitivität 93 % [101]. Reimondo et al [102] untersuchten den Benefit einer kombinierten Anwendung des HDDST und des CRH-Tests mit Schaf-CRH. Sie akquirierten im CRH-Test zusätzliche Proben in 15-Minuten-Intervallen über insgesamt 90 Minuten und setzten für den ACTH-Anstieg einen Grenzwert von 50 %. Damit gelang es in 87 % der Fälle zwischen einem Morbus Cushing und einem ektopen CS zu diskriminieren, was der kombinierten Anwendung von CRH-Test und HDDST überlegen war. Sie postulierten, dass der CRH-Test der verlässlichste non-invasive Test sei um zwischen Morbus Cushing und ektopem CS zu unterscheiden.

Wenn Patienten mit ACTH-abhängigem CS im HDDST und im CRH-Test einen ACTH-Anstieg aufzeigen und sich in der MRT eine hypophysäre Läsion von mehr als 6 mm findet, so kann ein Morbus Cushing diagnostiziert werden [2]. Allerdings weisen 40 % aller Morbus Cushing Patienten in der MRT einen unauffälligen Hypophysenbefund auf [103]. In diesen Fällen ist die Gewinnung von Blut aus dem *Sinus petrosus inferior* (*inferior petrosal sinus sampling*, IPSS) das zuverlässigste, jedoch auch invasivste, Testverfahren. Da das venöse, hormonreiche Blut der Hypophyse über die *Sinus cavernosus* in die *Sinus petrosus inferior* fließt, ergibt sich ein ACTH-Gradient zwischen dem dortigen und dem peripheren Blut. Die bilaterale Anlage von *Sinus petrosus inferior* Kathetern ist eine anspruchsvolle ärztliche Tätigkeit, die dem hochqualifizierten Untersucher vorbehalten bleibt. Anatomische Anomalitäten sollten zuvor mittels Bildgebung ausgeschlossen werden. Für ein aussagekräftiges Untersuchungsergebnis ist sowohl die basale Messung des ACTH-Gradienten, als auch die Messung nach CRH-Stimulation erforderlich. Bei einem basalen zentralen zu peripheren ACTH-Gradienten von mehr als 2:1 und mehr als 3:1 nach CRH-Stimulation kann die Diagnose eines Morbus Cushing gestellt werden [104]. Sowohl Sensitivität als auch Spezifität werden in großen Übersichtsarbeiten mit 94 % angegeben [2, 105]. Das IPSS ist jedoch teuer, zeitaufwendig und als invasives Testverfahren auch mit einem gewissen Komplikationsrisiko behaftet. Obwohl IPSS der Goldstandard in der Differentialdiagnostik von Morbus Cushing und ektopem CS ist, finden sich in der Literatur auch einige Fälle in denen IPSS versagt hat. In einer Studie mit 179 Patienten wurde bei zweien aufgrund der Testergebnisse ein Morbus Cushing diagnostiziert obwohl ein ektopes CS vorlag. Zugleich wurde bei 9 Patienten ein falsch-negatives Testergebnis festgestellt, obwohl ein Morbus Cushing vorlag [2, 106]. Einige Autoren empfehlen daher die operative transsphenoidale Hypophysenexploration, wenn das Ergebnis des IPSS negativ ist und sich keine andere Ursache eines ektopen CS findet [106].

Ergibt sich in der bisher genannten Diagnostik kein Hinweis auf einen Morbus Cushing, so muss von einem ektope CS ausgegangen werden. Die Computertomographie (CT) des Thorax und Abdomens, sowie die zusätzliche Durchführung einer MRT des Thorax führen hierbei in den meisten Fällen zur Identifikation der ektope ACTH-Produktion [2, 107, 108]. Die Ursache sind meist kleine neuroendokrine Tumoren (NET), welche häufig Somatostatinrezeptoren exprimieren [2]. Die Szintigraphie mit Somatostatin ist jedoch nur bei Verwendung höherer Dosierungen von Radionukleotiden gegenüber MRT und / oder CT von Benefit [2]. Nur in sehr seltenen Fällen konnten unter Verwendung der Standarddosis Tumore identifiziert werden, die mittels Schnittbildgebung nicht zu erkennen waren [2, 80, 98, 107, 108]. Sie ist jedoch sehr gut für Nachsorgeuntersuchungen geeignet [2]. Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist von untergeordneter Bedeutung, da NET in der Regel kaum metabolische Aktivität aufweisen [109].

Trotz sorgfältiger Diagnostik bleibt die Quelle einer ektope ACTH-Produktion immer noch in 5 bis 15 % der Fälle unklar [2, 3, 12]. Für solche Patienten sind engmaschige Kontrolluntersuchungen dringend erforderlich.

1.1.6 Therapie

1.1.6.1 Operative Therapie

Die Therapie richtet sich nach der dem Hypercortisolismus zugrunde liegenden Ursache. Ist es im Falle eines ektope CS möglich die Quelle der ektope ACTH-Produktion zu identifizieren, so sollte diese schnellstmöglich operativ saniert werden. Ist dies nicht möglich, oder ist die Ursache des CS ACTH-unabhängig, so ist die laparoskopische bilaterale Adrenalektomie (BADX) anzustreben. Oßwald et al [131] untersuchten auf Grundlage der für diese Arbeit erstellten Datenbank eine Population von 36 Patienten, die sich einer BADX unterzogen über einen durchschnittlichen Zeitraum von 11 Jahren. Sie konnten beobachten, dass sich alle Patienten postoperativ in biochemischer Remission befanden und sich alle Komorbiditäten, außer psychischen Erkrankungen, signifikant gebessert hatten. Sie postulierten, dass die BADX insbesondere für Patienten mit einem Morbus Cushing eine sinnvolle Interventionsmöglichkeit mit hervorragendem *outcome* ist.

Goldstandard in der Therapie des Morbus Cushing ist die transsphenoidale operative Sanierung (*trans-sphenoidal surgery*, TSS) [110]. Die Erfolgsquote der TSS ist erheblich von der Erfahrung des jeweiligen Zentrums, sowie der Größe und Ausdehnung des Tumors abhängig. Eine postoperative Hypophyseninsuffizienz ist häufig und wird in der aktuellen Literatur zwischen 13 und 81 % angesiedelt [3, 11]. In diesem Falle muss die lebenslange Substitution der jeweiligen Effektorhormone

erfolgen. In den meisten Fällen kommt es postoperativ zu einer zeitnahen Normalisierung des Plasmacortisolspiegels. Kann dies nicht erreicht werden, so sollte die adjuvante Radiatio und / oder die medikamentöse Therapie erfolgen [3]. Sind Patienten z.B. aufgrund einer ausgeprägten Multimorbidität operationsunfähig oder stehen einer Operation prinzipiell ablehnend gegenüber, so sollten sie alternativ der Radiatio zugeführt werden [3]. Weitere Indikationen für eine adjuvante Radiatio sind das Nicht-ansprechen auf eine operative Sanierung und eine Pharmakotherapie, sowie wenn operativ keine R0-Situation erzielt werden konnte. Typischerweise stellt sich im Falle einer Radiatio erst nach einem prolongierten Zeitraum, der Jahre betragen kann, eine Normalisierung der Plasmacortisolwerte ein und es kommt häufig zu einer Hypophyseninsuffizienz. Wie unter 1.1.4 erläutert wurde, können die Auswirkungen des chronischen Hypercortisolismus auch nach dessen Normalisierung noch über einen langen Zeitraum persistieren. Neuere Studien legen nahe, dass nach erfolgreicher TSS dennoch 40-50 % aller Patienten eine zusätzliche Therapie benötigen könnten, damit eine permanente Remission erreicht werden kann [3, 110]. Trotz einem ausgeprägten Nebenwirkungsprofil könnte der systemischen Pharmakotherapie somit ein neuer Stellenwert zugesprochen werden.

1.1.6.2 Somatostatinanaloga

Somatostatin ist ein Peptidhormon, das seine Wirkung mittels Bindung an einen der 5 Subtypen des Somatostatin-Rezeptors (SSTR) entfaltet. SSTRs werden von einer Vielzahl unterschiedlicher Zellen in unterschiedlicher Dichte exprimiert [3, 112]. Über den SSTR bewirkt Somatostatin meist eine Inhibition der Hormonsekretion in verschiedenen endokrinen Organen, wie z.B. der Schilddrüse, dem Pankreas, der Nebenniere oder der Hypophyse [3, 112]. Des Weiteren inhibiert es die Gallenblasenkontraktion und steigert die Wasserresorption des Gastrointestinaltraktes. Hierdurch erklärt sich das im Wesentlichen aus Cholezystolithiasis, Diarrhoen, Nausea und Bauchschmerzen bestehende Nebenwirkungsprofil [3].

Synthetische Somatostatinanaloga (SSA) sind die pharmakologische *first-line* Therapie des Wachstumsfaktor (*growth-hormone*, GH) produzierenden Hypophysenadenoms, das zur Aktromegalie führt [3]. Octreotid und Lanreotid sind SSAs der ersten Generation. Octreotid kann entweder als kurzwirksame Variante 2-mal täglich subkutan, oder als langwirksame Variante einmal monatlich intramuskulär injiziert werden. Pasireotid ist ein verhältnismäßig neues SSA, das sich bzgl. seiner Affinität gegenüber den 5 Subtypen des SSTR von den SSAs der ersten Generation unterscheidet. So bindet Pasireotid mit 35-fach höherer Affinität an den SSTR-1 und den SSTR-5, sowie mit 5-fach höherer Affinität an den SSTR-3 [3]. Da der SSTR-5

vorwiegend von ACTH-produzierenden Zellen exprimiert wird, bietet Pasireotid als einziges Medikament zumindest eine partielle Spezifität in der Behandlung des CS [3, 111]. Daher sollte Pasireotid die *first-line* Medikation in der konservativen Therapie des CS sein [3].

1.1.6.3 Cabergolin

Hypophysenadenome exprimieren an Ihrer Oberfläche nicht nur häufig den SSTR-5, sondern auch den Dopamin-Rezeptor-Subtyp-2 (DR₂) [112]. Unter experimentellen Bedingungen sind Agonisten an diesen Rezeptoren dazu in der Lage die ACTH-Sekretion eines Adenoms zu inhibieren [3]. Cabergolin fungiert als Agonist am DR₂ und könnte somit eine Inhibierung der ACTH-Sekretion erwirken. In klinischen Studien konnte im Falle eines GH -produzierenden Adenoms mit einer Kombinationstherapie aus Cabergolin und Pasireotid, einem SSTR-5 Agonist, bereits vielversprechende Ergebnisse erzielt werden [3, 111]. Dies führte zur Entwicklung molekularer Chimäre, die in der Lage sind beide Rezeptoren mit hoher Affinität zu binden [111]. De Bruin et al konnten zeigen, dass die meisten Tumore, die für ein ektopes CS ursächlich sind DR₂ exprimieren und betroffene Patienten somit von einer Behandlung mit Cabergolin profitieren könnten [112]. Obwohl die meisten Studien zur Therapie des CS mit Cabergolin oder SSTR-5/DR₂-Chimären zwar vielversprechend sind, bedarf es zunächst weiterer Evaluation zur Verbesserung der Datenlage.

1.1.6.4 Etomidat

Etomidat ist ein Imidazolderivat, welches als Agonist an zentral gelegenen Gammaaminobuttersäure (GABA) -Rezeptoren des Subtyps A wirkt. Es entfaltet dort eine hypnotische Wirkung ohne Analgesie [113]. Watt et al untersuchten die Sterblichkeit polytraumatisierter Patientin während einer intensivmedizinischen Betreuung und entdeckten dabei zufällig, dass eine Gabe von Etomidat zu einer Abnahme des Plasmacortisolspiegels führte [114]. Die biochemische Grundlage hierfür ist die Inhibierung der 11 β -Hydroxylase, welche die Umsetzung von 11-Deoxycortisol zu Cortisol katalysiert. Die Gabe von Etomidat führt daher innerhalb von Stunden zu einer Senkung der Plasmacortisolwerte [3, 115]. Eine Übersichtsarbeit von Preda et al [116] weist darauf hin, dass Etomidat insbesondere im Falle schwerer Komplikationen, wie z.B. einer Sepsis oder einer schweren Psychose, von Nutzen sein kann. Eine Senkung des Plasmacortisolspiegels kann bereits mit einer Dosis von 0,3 mg/kg Körpergewicht erzielt werden, die jedoch nicht ausreicht um eine hypnotische Wirkung zu entfalten. Die klinische Anwendung muss jedoch weiter evaluiert werden.

1.1.6.5 Glitazone

Glitazone sind eine relativ neue Wirkstoffgruppe. Die bekanntesten Vertreter sind Rosiglitazon und Pioglitazon. Die Zulassung erfolgte als orales Antidiabetikum. Die biochemische Wirkung wird mittels des Transkriptionsfaktors *peroxisome proliferator-activated-receptor-γ* (PPAR-γ) entfaltet, dessen Aktivierung zur Induktion einer Vielzahl von Genen führt [3, 117]. Die Produkte dieser Gene üben umfangreichen Einfluss auf den Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel aus. Da es zu einer Erhöhung der Empfindlichkeit von Hepatozyten, Adipozyten und der quergestreiften Muskulatur gegenüber Insulin kommt, werden Glitazone auch als Insulin-*Sensitizer* bezeichnet [3, 117]. Mehrere Studien konnten zeigen, dass Glitazone in der Lage sind das Wachstum verschiedener maligner Tumoren zu inhibieren [3]. Heany et al [118, 119] konnten zeigen, dass eine regelhafte PPAR-γ-Expression in der menschlichen Hypophyse ausschließlich in ACTH-produzierenden Zellen stattfindet und dass die hypophysäre PPAR-γ-Expression bei Vorliegen eines Hypophysentumors gegenüber der gesunden Hypophyse signifikant erhöht ist. Weiterführende experimentelle Studien demonstrierten darauf, dass Rosiglitazon nicht nur das Tumorwachstum, sondern auch die ACTH-Sekretion mittels Blockade der Transkription von POMC inhibieren kann [3, 120, 121]. Klinische Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. In der aktuellen Literatur findet sich nur eine klinische Studie in der CS Patienten mit Pioglitazon behandelt wurden. Hierbei kam es jedoch zu keiner signifikanten Veränderung im UFC-Test [3, 123]. In den meisten Studien wurde Rosiglitazon in einer Dosierung von 8-16 mg verwendet, was jedoch nur in sehr wenigen Fällen zu einer signifikanten und anhaltenden Senkung des Plasmacortisolspiegels führte [3, 122, 124]. Somit konnten klinische Studien bislang die vielversprechenden experimentellen Ergebnisse nicht reproduzieren. Da sich die experimentell demonstrierte Wirkung auf hypophysäre Ursachen des CS beschränkt, würde eine klinische Anwendung wohl auch lediglich für den Morbus Cushing in Frage kommen. Aufgrund eines ausgeprägten Nebenwirkungsprofils ist Rosiglitazon in der Europäischen Union derzeit ohnehin nicht erhältlich.

1.1.6.6 Metyrapon

Metyrapon ist ein selektiver Inhibitor der 11β-Hydroxylase. Hierdurch wird die Cortisolsynthese verhindert und es kommt zu einem reaktiven Anstieg von ACTH. Mit Hilfe von Metyrapon kann daher die Funktion der HPA-Achse getestet werden [3]. Die Erfahrungswerte in der Therapie des CS sind aus geschichtlichen Gründen jedoch schlecht. Während Metyrapon in Irland häufig zum Einsatz kommt, ist es in Deutschland noch nicht einmal lizenziert [3]. Entsprechend handelt es sich bei den

meisten Publikationen zu Metyrapon um Fallstudien oder Studien mit nur sehr wenigen Patienten. Die aktuelle, wenn auch sehr dünne, Studienlage weist darauf hin, dass mit Metyrapon bei 60-80 % aller CS-Patienten eine biochemische und klinische Verbesserung erzielt werden kann. Zugleich treten nur selten ernste Nebenwirkungen auf. Durch die Akkumulation von Androgenen kommt es bei Frauen jedoch häufiger zu einem Hirsutismus [3].

1.1.6.7 Ketoconazol

Ketoconazol war das erste verfügbare orale Antimykotikum. Da es bei 1 von 15000 Patienten aufgrund von Ketoconazol zu einer ernsthaften Hepatopathie kommt, wird das oral applizierbare Präparat jedoch nicht mehr vermarktet [125], da dieses Risiko schwerer wiegt, als die Behandlung einer systemischen Mykose, für die prinzipiell auch andere Alternativen zur Verfügung stehen. Die biochemische Wirkung besteht in der Inhibierung verschiedener Enzyme der CYP-Gruppe. Da CYPs an wesentlichen Schritten der Steroidsynthese beteiligt sind [15], führt ihre Inhibierung auch zu einer verminderten Cortisolsynthese [126]. Ihre wesentliche Funktion für die Biotransformation, erklärt allerdings auch die hepatotoxische Nebenwirkung von Ketoconazol.

Obwohl orales Ketoconazol für die Behandlung von Mykosen nicht mehr vermarktet wird, wird es derzeit im *off-label* Gebrauch für die Therapie eines CS eingesetzt [3]. Im Falle dieses schweren Krankheitsbildes für dessen Therapie kaum pharmakologische Alternativen zur Verfügung stehen, scheint die Nutzen-Risiko-Abwägung den *off-Label* Gebrauch zu rechtfertigen. Da Ketoconazol nicht nur die Cortisolsynthese in der NNR, sondern auch die Synthese von Androgenen inhibiert, kann es insbesondere für Patienten mit hyperandrogenen Symptomen von Vorteil sein [3, 126]. Da bei Frauen unter einer Therapie mit Metyrapon nicht selten ein Hirsutismus auftritt, könnte Ketoconazol oder dessen Kombination mit Metyrapon in diesem Fall eine geeignete Alternative darstellen [3]. In der Monotherapie eines CS wird Ketoconazol derzeit in einer Dosierung von 200-1200 mg pro Tag eingesetzt [127]. Aktuelle Bestrebungen haben eine Zulassung von Ketoconazol für die Behandlung eines CS zum Ziel. Aktuelle Studien weisen darauf hin, dass der Einsatz von Ketoconazol unter engmaschiger Kontrolle der Leberparameter gerechtfertigt ist [127]. Derzeit kann jedoch noch nicht abschließend festgestellt werden, ob der Nutzen das Risiko tatsächlich überwiegt.

1.1.6.8 Mifepriston

Mifepriston ist der Wirkstoff der sog. „Abtreibungspille“. Es wirkt als Progesteronantagonist, was seine abortive Wirkung erklärt. Initial wurde Mifepriston jedoch als Anti-Glukokortikoid entwickelt [3]. Die antagonistische Wirkung am Progesteronrezeptor war ursprünglich eine zufällige Beobachtung, die zur Entwicklung weiterer Anti-Progesterone führte, mit dem Ziel den Antagonismus am GR zu minimieren und die antagonistische Wirkung am Progesteronrezeptor zu erhalten. Eine Zulassung gelang jedoch nur für Mifepriston. Dieses bindet mit deutlich höherer Affinität als kompetitiver Antagonist an den GR als Dexamethason [3]. Es ist daher zwar nicht in der Lage den Cortisolspiegel zu senken, kann jedoch dessen Wirkung antagonisieren. Zu den Nebenwirkungen gehören Herzrhythmusstörungen aufgrund einer Hypokaliämie und vaginale Blutungen.

1.1.6.9 Mitotan

Mitotan ist ein Zytostatikum, das exklusiv für die Therapie fortgeschrittener NNR-Karzinome zugelassen ist, die als generell seltenes Krankheitsbild zu einem CS führen können. Der genaue Wirkungsmechanismus ist bisher nicht vollständig verstanden. Es kann bis zu mehreren Monaten dauern, bis der gewünschte Plasmaspiegel von 14-20 mg/L erreicht ist. Studien weisen darauf hin, dass eine adjuvante Chemotherapie mit Mitotan das postoperative Rezidivrisiko senken kann [128].

1.1.6.10 Temozolomid

Temozolomid ist ein für die Therapie des Glioblastomes zugelassenes Zytostatikum. Eine Studie aus dem Jahr 2012 umfasst 46 Patienten mit einem Hypophysentumor [129]. Bei 16 dieser Patienten handelte es sich um einen malignen Tumor, die restlichen litten an einem aggressiv wachsenden Adenom. 60 % der Adenome und 69 % der Karzinome sprachen gut auf eine Behandlung mit Temozolomid an, ohne relevante Nebenwirkungen aufzuzeigen. Für ausgewählte CS-Patienten könnte Temozolomid somit eine geeignete Therapie bzw. Therapieergänzung darstellen.

1.2 Ektopes Cushing Syndrom

Liddle et al [134] beschrieben 1963 erstmals das Phänomen eines ACTH-sezernierenden und extrahypophysären Tumores, der ein CS verursachte. Heute wissen wir, dass bei bis zu 10 % aller CS-Patienten ein solch ektopes CS (ECS) vorliegt [12, 107]. Hierbei sind nur sehr wenige Fälle beschrieben, in denen eine ektote Produktion von CRH oder eine Koproduktion von CRH und ACTH vorliegt [132, 133]. In den meisten Fällen handelt es sich um eine ektote ACTH-Produktion.

Während man zunächst davon ausging, dass nur SCLCs in der Lage sind ein ECS hervorzurufen fanden sich im Laufe der Zeit immer mehr Tumorentitäten, die ACTH sezernierten. Dazu zählen insbesondere zahlreiche unterschiedliche Karzinoide und Phäochromozytome, aber auch z.B. medulläre Schilddrüsenkarzinome. Des Weiteren sind in der Vergangenheit zahlreiche Raritäten wie z.B. ein durch ein Ästhesioneuroblastom verursachtes ECS beschrieben worden [107]. Entsprechend des geringen Anteils von nur 10 % an einem ohnehin seltenen Krankheitsbild finden sich in der Literatur nur sehr wenige große Studien, die statistisch signifikante Daten erheben konnten. Eine der größten und aktuellsten Studien stammt aus dem Jahr 2005 von Ilias et al [107]. Hierfür wurden über einen Zeitraum von 20 Jahren Daten des NIH ausgewertet. Ilias et al identifizierten insgesamt 90 Patienten, davon 48 Frauen und 42 Männer, bei denen in diesem Zeitraum die Diagnose eines ECS gestellt werden konnte, was die Rarität des Krankheitsbildes unterstreicht. Durchschnittlich verging 1 Jahr vom Zeitpunkt der Diagnosestellung eines CS bis zur Feststellung eines ursächlichen ECS. Tab. 3 zeigt die häufigsten Symptome bei Diagnosestellung eines ECS [107].

Symptom	Prävalenz
Muskelschwäche	82%
Arterielle Hypertonie	78%
Hirsutismus	75%
Osteoporose / Osteopenie	75%
Hypokaliämie	71%
Psychische Störungen	53%
Infektionen	51%
Diabetes	50%
Adipositas	39%

Tab. 3: Symptome bei ektopter Sekretion von adrenocorticotropem Hormon (ACTH).

Hervorzuheben ist, dass bis zu 50 % aller Patienten an einer Osteoporose litten, wohingegen dies nur bei 31-41 % aller CS Patienten der Fall ist [67]. Die meisten

Patienten hatten eine lange Anamnese geschildert und waren bei zahlreichen medizinischen Spezialisten vorstellig gewesen. Viele hatten bereits zahlreiche therapeutische diagnostische Maßnahmen, wie Operationen oder Therapien aufgrund eines Diabetes oder einer Hypokaliämie erfahren. Außer 2 Patienten, zeigten alle pathologische Werte im UFC-Test. Der durchschnittliche ACTH-Plasmaspiegel lag unabhängig vom Diagnosezeitpunkt immer mindestens über dem doppelten der Norm, während der durchschnittliche Kaliumspiegel hingegen im Normbereich lag. Im Gegensatz zu einer früheren Studie von Wajchenberg et al [135] fanden sich in den biochemischen Untersuchungen keine relevanten Unterschiede zwischen Patienten, bei denen das ECS in weniger als 6 Monaten diagnostiziert wurde, und Patienten, bei denen die Diagnose länger als 6 Monate benötigte bzw. Patienten bei denen die Ursache des ECS gänzlich unklar blieb. Übereinstimmend mit einer älteren Studie von Jex et al [136] konnte jedoch gezeigt werden, dass sich 12 % der Patienten zuvor einer TSS unterzogen hatten, was erneut die schwierige differenzialdiagnostische Abgrenzung zum Morbus Cushing hervorhebt. Während eine Studie von Kuhn et al [137] in der insgesamt 210 CS-Patienten untersucht wurden, darauf hindeutet, dass ein ECS charakteristischerweise mit deutlich elevierten ACTH-Spiegeln einhergeht, konnten Ilias et al [107] diese Beobachtung in ihrer Studie nicht untermauern, da rund ein Drittel der untersuchten Patienten normwertige basale ACTH-Spiegel aufwies. Übereinstimmend mit nahezu allen anderen vorhergegangenen und darauf folgenden Studien war das IPSS am besten geeignet, um zwischen einem Morbus Cushing und einem ECS zu diskriminieren. In den meisten Fällen war ein Karzinoid für das ECS verantwortlich. Mit 38 % war die häufigste Ursache ein Bronchuskarzinoid und weitaus seltener ein Thymuskarzinoid. Bei 17 Patienten blieb die Ursache des ECS unklar, bei 13 war ein NET, bei 6 ein Gastrinom, bei 5 ein Phäochromozytom und bei 3 ein SCLC ursächlich. Übereinstimmend mit anderen Studien war in mehr als 50 % der Fälle ein intrathorakaler Tumor für das ECS verantwortlich [135, 138, 139, 140]. Im Rahmen der Tumorsuche konnte das PET keine Tumore erkennen, die mittels CT oder MRT nicht erkannt werden konnten. Da eine einzelne Schnittbildgebung häufig zu falsch-positiven Ergebnissen führte, empfehlen die Autoren die kombinierte Untersuchung von Thorax, Abdomen und Hals mittels CT und MRT. Da andere Studien bereits eine Korrelation von elevierten Calcitonin-Werten bei Vorliegen eines Karzinoids beschrieben haben [141, 142] und Karzinoide häufig für ein ECS ursächlich sind, untersuchten Ilias et al die Serumcalcitoninwerte ihrer Patienten. Als etablierter Marker für medulläre Schilddrüsenkarzinome fand sich bei 3 von 4 betroffenen Patienten eine Erhöhung des Serumcalcitonins, aber auch bei 75 % aller Patienten mit einer identifizierten Quelle des ECS. Da Serumcalcitoninwerte nicht nur häufig bei Vorliegen eines Karzinoides

erhöht, sondern auch bei Vorliegen eines Morbus Cushing erniedrigt sind [143, 144], postulierten die Autoren, dass Calcitonin als laborchemischer Parameter in der Diagnostik eines ECS geeignet sein könnte. Als optimale Therapie erwies sich die kurative Operation. Wenn keine R0-Resektion gelang, war die BADX erforderlich. Die Prognose ist letztendlich von der zugrundeliegenden Tumorentität abhängig. Extrathorakale NETs, Thymuskarzinoide, SCLCs, medulläre Schilddrüsenkarzinome und Gastrinome waren zum Zeitpunkt der Diagnose meist schon metastasiert. Hingegen waren intrathorakale NETs, sowie Karzinoide der Lunge, des Pankreas oder des Appendix häufig zunächst okkult, aber trotz der damit verbundenen Latenz bis zur Diagnosestellung mit einer günstigen Prognose verbunden.

Es bleibt festzuhalten, dass das ECS nach wie vor ein schlecht untersuchtes Krankheitsbild ist. Es bedarf dringend weiterführender Studien zur Verbesserung der Datenlage. Da bei Diagnosestellung nicht selten bereits ein metastasiertes Grundleiden vorliegt, muss der Prozess der Diagnosefindung beschleunigt werden, um betroffene Patienten einer adäquaten Therapie zuführen zu können und somit ihre Prognose verbessern zu können.

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Vor allem die Diagnosesicherung und Therapie des ECS stellen noch immer eine Herausforderung dar. Der Grund hierfür ist vor allem, dass es sich um eine seltene Entität eines ohnehin seltenen Krankheitsbildes handelt und sich insbesondere die Abgrenzung gegen den Morbus Cushing oft schwierig gestaltet. Dementsprechend sind Fehldiagnosen oder eine große zeitliche Latenz bis zur Diagnosesicherung häufig. Ziel dieser Arbeit ist es die charakteristischen klinischen, biochemischen und radiologischen Befunde des ECS an einer statistisch relevanten Population zu erheben und signifikante Ergebnisse zu erarbeiten. Die für das Krankheitsbild wesentlichen Merkmale wurden retrospektiv anhand von Patientenakten erfasst. Hierfür wurden 203 CS-Patienten, die sich im Zeitraum von 1990-2012 in der IV. Medizinischen Klinik des Klinikums der Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) zu München in Behandlung befanden, anhand ihres Krankheitsverlaufes untersucht und in einer Datenbank erfasst. Es wurde zunächst die Prävalenz der an einem ECS erkrankten Patienten am Klinikum der Innenstadt in München im Zeitraum von 1990 bis 2012 an der Gesamtzahl aller in diesem Zeitraum dort behandelte CS-Patienten ermittelt. Die ermittelten ECS Patienten wurden dann anhand der Parameter Geschlecht, Erkrankungsalter, Symptomen zu Krankheitsbeginn und im Krankheitsverlauf, radiologische Befunde, Laborparametern, Ursache des ECS und dem Zeitraum, der zwischen dem Auftreten erster Symptome bis zur Diagnosesicherung vergangen war, erfasst. Bezüglich der Symptome wurde besonderes Augenmerk auf Lipid- und Glukosestoffwechsel, Hämostase, Knochenmetabolismus und kardiovaskuläre Risikofaktoren gelegt. Da sich in der aktuellen Literatur nur sehr wenige Publikationen finden, die statistisch signifikante Daten an einer Population von Patienten mit einem ECS erheben konnten, ist es Ziel dieser Arbeit die Krankheitsverläufe möglichst detailliert zu skizzieren und statistisch signifikante Korrelationen sowie Differenzen zwischen den einzelnen Krankheitsverläufen herauszuarbeiten. Das Konsortium der Krankheitsgeschichten soll längerfristig dazu beitragen, ein ECS früher diagnostizieren zu können und somit die Krankheitsprognose zu verbessern. Die Datenbank, die für diese Arbeit erstellt wurde, wird in der IV. Medizinischen Klinik des Klinikums der Innenstadt der LMU unter der Leitung von Herrn Professor Martin Reincke weitergeführt, um in Zukunft eine noch größere Population von CS-Patienten beschreiben zu können. Dem Netzwerk haben sich mittlerweile das Max Planck Institut München, sowie die II. Medizinische Klinik Großhadern der LMU mit sowohl retrospektiv als auch prospektiv ermittelten Daten von CS-Patienten angeschlossen. Es konnte mit Entwicklung dieser Datenbank, auch für die Zukunft, ein Zugang zu umfangreichen Daten von CS-Patienten geschaffen werden.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Berücksichtigt wurden alle Patienten, die seit 1990 an der IV. Medizinischen Klinik des Klinikums der Innenstadt der LMU aufgrund eines CS behandelt wurden. Dies schloss auch Patienten ein, deren Erstdiagnose bereits vor 1990 erfolgte, sofern sich diese Patienten weiterhin in Behandlung oder unter laborchemischer Kontrolle befanden. Ausgeschlossen wurden Patienten mit iatrogenem CS. Klinik, Diagnostik, Therapie und Prognose wurden anhand von Patientenakten nachvollzogen und in einer Datenbank erfasst. Drei unterschiedliche Verfahren führten zur Erfassung des Patientenkollektivs. Da eine elektronische Patientendatenarchivierung in der Medizinischen Klinik IV erst seit dem Jahr 2004 durchgeführt wird, war ein Suchverfahren unabhängig von jeglicher Form der elektronischen Datenverarbeitung nötig um Patienten, die sich vor dem Jahr 2004 in Behandlung befanden zu erfassen. Als geeignet erwiesen sich hierfür die Ergebnisse von CRH-Tests, welche schon vor 1990 in Papierform im endokrinologischen Labor der IV. Medizinischen Klinik archiviert wurden. Da der CRH-Test nicht ausschließlich im Rahmen der CS-Diagnostik eingesetzt wird, sondern auch zur Abklärung anderer endokrinologischer Krankheitsbilder, war die Anzahl an archivierten CRH-Tests jedoch deutlich höher als die Anzahl der Patienten mit einem CS. Zudem wurde ein CRH-Test bei vielen Patienten häufiger als einmal durchgeführt. Ausgehend von 937 in Papierform archivierten CRH-Tests wurden im Aktenstudium 166 CS-Patienten ermittelt.

Zur weiteren Ergänzung des Patientenkollektivs wurde im Arztbriefserver der gesamten Medizinischen Klinik der Innenstadt der LMU ein Suchlauf nach den Stichworten „Cushing“ und/oder „Hypercortisolismus“ durchgeführt. Fand einer dieser Begriffe in einem Arztbrief Erwähnung, so wurde die archivierte Patientenakte des jeweiligen Patienten studiert um festzustellen, ob ein diagnostiziertes CS vorlag. Auf diese Weise wurde das Patientenkollektiv um weitere 35 Patienten ergänzt.

Weitere CS-Patienten wurden mittels eines Suchlaufes in Untersuchungsanforderungen der IV. Medizinischen Klinik an die Klinik für Radiologie ermittelt. Radiologische Untersuchungsanforderungen wurden schon vor 1990 elektronisch gespeichert. Die Akten aller Patienten, bei denen in einer radiologischen Untersuchungsanforderung das Stichwort „Cushing“ und/oder „Hypercortisolismus“ auftauchte, wurden aus dem Archiv herausgesucht. Im Aktenstudium wurde geprüft, ob tatsächlich ein CS vorgelegen hatte. Auf diese Weise wurden 2 weitere CS-Patienten ermittelt.

Nach Ausschluss von Mehrfachnennungen und sorgfältiger Prüfung der Diagnose konnten insgesamt 203 Patienten mit einem CS identifiziert werden. Von diesen 203 Patienten litten 135 an einem Morbus Cushing, 42 an einem ACTH-unabhängigen CS und 26 an einem ECS. Bei 5 Patienten war die Ursache eine ACTH-Produktion unbekanntes Ursprungs. In Übereinstimmung mit der aktuellen Literatur wurden diese Patienten der Gruppe des ECS zugeordnet. Bei Patienten mit einem Morbus Cushing wurde des Weiteren zwischen einem Mikroadenom (< 1 cm) und einem Makroadenom (> 1 cm) unterschieden. Weiterhin wurde bei Vorliegen eines ACTH-unabhängigen CS zwischen NNR-Adenom, NNR-Karzinom, makronodulärer und mikronodulärer Hyperplasie diskriminiert.

2.2 Exzellenz-Netzwerk für neuroendokrine Tumoren (NeoExNET)

Im Exzellenz-Netzwerk für neuroendokrine Tumoren (NeoExNET) München erfolgt eine systematische Erfassung von Daten zu Krankheitsverläufen bei NET.

Ziel ist es an einem möglichst großen Patientenkollektiv statistisch signifikante Daten erheben zu können. Die bisher erhobenen Patientendaten betrafen u.a. das Krankheitsbild der Akromegalie, Prolaktinome, sowie NET des Verdauungstraktes. Im Rahmen dieser Arbeit wurde das NeoExNET um die erhobenen Daten von 203 CS-Patienten ergänzt, es ist somit eine der größten wissenschaftlich zugänglichen Datenbanken dieser Art. Im Jahr 2012 haben sich weitere Zentren mit ihren Daten am NeoExNET beteiligt. Neben der Klinik der Innenstadt der LMU sind nun auch das Max Planck Institut in München, sowie die II. Medizinische Klinik Großhadern der LMU beteiligt.

2.3 Datenerfassung

Für diese Arbeit wurden die Krankheitsverläufe der 26 ermittelten Patienten mit einem ECS genauer untersucht. Um eine standardisierte Erfassung der Krankheitsverläufe gewährleisten zu können, wurden vorab zu erfassenden Parameter festgelegt.

Hierbei handelte es sich um: Erstdiagnose, Symptome, biochemische Diagnostik, Radiodiagnostik, Therapieschemata und Prognose.

2.3.1 Allgemeine Parameter

Zunächst wurde das Datum der erstmaligen Vorstellung des Patienten in der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der LMU erfasst. Für jeden Patienten wurde außerdem der Zeitpunkt der Erstdiagnose, sowie das Geschlecht festgehalten. Weiterhin wurde vermerkt, ob die Diagnose in domo oder ex domo gestellt wurde. Im Aktenstudium wurde zudem der Zeitpunkt eruiert, zu dem erstmals Symptome eines CS bestanden. Weiterhin wurde die jeweilige Tumorentität, die für das ECS ursächlich war, erfasst und, ob sich der Tumor ober- oder unterhalb des Zwerchfells befand oder der Ursprung des ECS nicht identifiziert werden konnte.

2.3.2 Symptome

Bezüglich der Symptome wurden folgende zu erfassende Kategorien festgelegt: Arterielle Hypertonie, KHK, Myokardinfarkt, Diabetes mellitus/IGT, Dyslipidämie, Osteoporose/Osteopenie, Knochenfrakturen, psychische Erkrankungen, Adipositas, Vollmondgesicht, Büffelnacken, Muskelschwäche, Pergamenthaut, Hautblutungen, Hirsutismus, Libido-/Potenzverlust, Zyklusstörungen, tiefe Beinvenenthrombosen/Lungenembolie, Apoplex und Rauchgewohnheiten. Für jede Vorstellung des Patienten wurden die zum Zeitpunkt der Vorstellung bestehenden Symptome festgehalten und in der Datenbank erfasst. Verschwanden Symptome im Krankheitsverlauf, aufgrund einer Therapie, so wurde auch dieser Zeitpunkt in der Datenbank erfasst. Da das jeweilige Symptom jedoch initial bestand, wurde es dem Patienten in der statistischen Auswertung auch zugeschrieben.

Im Folgenden werden nun die Kriterien erläutert, nach denen die Zuordnung der jeweiligen Parameter erfolgte.

Eine arterielle Hypertonie wurde angenommen, wenn in der jeweiligen Patientenakte eine diagnostizierte arterielle Hypertonie oder eine antihypertensive Medikation dokumentiert war.

Ein Diabetes mellitus und/oder eine IGT wurde angenommen, wenn dies explizit dokumentiert war, oder eine antidiabetische Medikation bestand. Des Weiteren wurde ein Diabetes mellitus angenommen, wenn aus den dokumentierten laborchemischen Untersuchung ein einmaliger Nüchtern glukosewert von > 126 mg/dl hervorging oder sich in einem dokumentierten OGTT einmalig ein Wert von > 200 mg/dl fand. Eine IGT wurde auch dann angenommen, wenn Nüchtern glukosewerte zwischen 100 und 125 mg/dl oder Werte im OGTT von 140-199 mg/dl dokumentiert waren.

Eine Dyslipidämie wurde angenommen, wenn diese z.B. als Hypercholesterinämie oder Triglyzeridämie explizit dokumentiert war, oder sich in den dokumentierten

laborchemischen Untersuchungen einmalig ein Gesamtcholesterinwert von mehr als 200 mg/dl fand.

Das Vorliegen einer Osteoporose/Osteopenie wurde angenommen, wenn dies explizit in der jeweiligen Patientenakte dokumentiert war oder eine entsprechende Dauermedikation bestand.

Das Vorliegen einer Knochenfraktur wurde nur angenommen, wenn dies explizit in der jeweiligen Patientenakte erwähnt war und sich die Fraktur nach Diagnosestellung eines CS ereignet hatte. Die Erfassung von Frakturen, sowie ihrer Lokalisation erfolgte unabhängig von ihrer Genese.

Eine psychische Erkrankung wurde angenommen, wenn diese explizit dokumentiert war, oder eine entsprechende Medikation mit Psychopharmaka vorlag.

Das Vorliegen einer Adipositas wurde dann angenommen, wenn ein dokumentierter BMI-Wert von über $> 30 \text{ kg/m}^2$ vorlag.

Das Vorliegen von KHK, Muskelschwäche, Pergamenthaut, einer tiefen Beinvenenthrombose/Lungenembolie, eines Myokardinfarktes, Vollmondgesichtes, Büffelnackens, Hirsutismus, Libido- oder Potenzverlustes, Apoplex und/oder Zyklusstörungen wurde nur dann angenommen, wenn dies explizit in der jeweiligen Patientenakte erwähnt wurde.

Obwohl ein Nikotinabusus kein Symptom darstellt, wurde er zur Evaluierung des Karzinomrisikos und des kardiovaskulären Risikoprofils ebenfalls für jeden Patienten erhoben. Angaben zum Nikotinkonsum lagen für nahezu jeden Patienten aufgrund eines standardisierten Anamnesebogens vor. In den wenigen Fällen in denen hierzu keine Angaben vorlagen, wurde dies in der statistischen Auswertung gesondert berücksichtigt.

2.3.3 Biochemische Diagnostik

Zur biochemischen Diagnostik kamen folgende Methoden bei der untersuchten Population zum Einsatz: UFC, morgendlicher Plasmacortisolspiegel, ACTH-Plasmakonzentration, LDDST sowie CRH-Test. Bei 7 Patienten wurde ein IPSS durchgeführt, bevor die Diagnose eines ECS gestellt wurde. Die Ergebnisse der laborchemischen Tests wurden den Patientenakten entnommen.

2.3.4 Radiologische Diagnostik

Zur radiologischen Diagnostik kamen bei der untersuchten Population folgende bildgebende Verfahren zur Anwendung: MRT- und CT-Untersuchungen des Thorax und Abdomens, PET, sowie DOTA-TOC-PET und Octreoscan. Es wurde anhand der Patientenakte das jeweilige Untersuchungsverfahren dokumentiert, sowie die Angabe,

ob die Untersuchung mit oder ohne Kontrastmittel durchgeführt wurde. Weiterhin wurde der Untersuchungsbefund erfasst und ob jeweiliges Untersuchungsverfahren zur erfolgreichen Identifizierung der Quelle des ECS führte. In wenigen Fällen wurde bei Patienten mit einem ECS zunächst eine Bildgebung der Hypophyse durchgeführt. Auch diese Untersuchungsverfahren wurden erfasst und gingen in die Auswertung mit ein.

2.3.5 Therapie

Für jede Vorstellung des Patienten wurde festgehalten, ob eine Therapie bzw. ein Therapieversuch bezüglich des CS unternommen wurde. Zur besseren Übersicht erfolgte die Gliederung in Pharmakotherapie, operative Therapie und Radiatio.

2.3.5.1 Pharmakotherapie

Die Einleitung einer Pharmakotherapie wurde nur dann angenommen, wenn eine Medikation mit folgenden Pharamaka aus der Patientenakte ersichtlich war: Etomidat, Ketoconazol, Mitotan, Cabergolin und/oder Somatostatinanaloge.

Für die statistische Auswertung wurden das jeweilige Präparat mit Dosierung, der Zeitpunkt der Therapieeinleitung, sowie ein eventueller Zeitpunkt eines Therapieabbruchs und der Grund hierfür dokumentiert. Gründe für ein vorzeitiges Ende der Pharmakotherapie waren bspw. Nebenwirkungen oder ein Nichtansprechen auf die Therapie. Zudem konnte eine pharmakologische Therapie bei erfolgreicher operativer Sanierung des CS obsolet werden.

2.3.5.2 Operative Therapien

Anhand des Studiums der Patientenakte wurde eruiert, ob eine operative Therapie erfolgt war. War die Quelle des ECS gesichert, so wurde in der Regel die operative Sanierung angestrebt. In seltenen Fällen persistierte ein Hypercortisolismus auch postoperativ, sodass in solchen Fälle weitere operative Eingriffe wie eine BADX durchgeführt wurden. Weiterhin unterzogen sich wenige Patienten vor Diagnosestellung eines ECS einer Hypophysenoperation. Durch das Studium der Patientenakte wurde festgehalten, welche Operationen zu welchem Zeitpunkt bei einem Patienten vorgenommen wurden.

2.3.5.3. Radiatio

Anhand der Patientenakte wurde erfasst, ob bei einem Patienten eine Radiatio aufgrund eines ECS durchgeführt wurde.

2.3.6. Prognose

Im Hinblick auf die Effektivität der therapeutischen Maßnahmen wurde zwischen biochemischer Remission, Vollremission, ausbleibender Remission und Tod unterschieden.

Eine biochemische Remission wurde definiert als das Vorliegen eines Plasmacortisolspiegels von $< 22 \mu\text{g/dl}$ mit persistierenden klinischen Auswirkungen eines zuvor bestehenden chronischen Hypercortisolismus.

Eine Vollremission wurde definiert als das Vorliegen eines Plasmacortisolspiegels von $< 22 \mu\text{g/dl}$ ohne Fortbestehen von Symptomen eines zuvor bestehenden Hypercortisolismus.

Verstarben Patienten, so wurden Todesursache und -zeitpunkt dokumentiert.

3. Ergebnisse

3.1 Epidemiologie

3.1.1 Numerische Verteilung der CS-Patienten

Von den insgesamt 203 untersuchten CS-Patienten litten 26 Patienten an einem ECS. Von einem ACTH-unabhängigen CS waren 42 Patienten betroffen. Die überwiegende Mehrheit von 135 Patienten war an einem Morbus Cushing erkrankt.

3.1.2 Alters- und Geschlechtsverteilung bei Erstdiagnose

Das durchschnittliche Alter der an einem ECS erkrankten Patienten lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 51,5 Jahren. Der jüngste Patient war bei Erstdiagnose 18 Jahre alt. Die beiden ältesten Patienten waren 75 Jahre alt.

Der Median lag bei 57,5 Jahren.

Das Verhältnis der Geschlechterverteilung von männlich zu weiblich lag nahezu bei 1:1. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei den weiblichen Patientinnen bei Erstdiagnose bei 52,7 Jahren, das der männlichen Patienten bei 50,1 Jahren. Der Median der weiblichen Patientinnen betrug 55 Jahre. Bei den männlichen Patienten betrug der Median 58,5 Jahre. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die weiblichen Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose durchschnittlich älter waren als die männlichen Patienten.

3.1.3 Altersverteilung bei Symptombeginn

Als Symptombeginn war der Zeitpunkt definiert, zu dem erstmals Symptome eines CS ärztlich erfasst wurden. Berücksichtigte Symptome sind unter 2.3.2 aufgeführt. Wenn Symptome bereits vor der definitiven Diagnosestellung eines ECS bestanden und dokumentiert waren, wurde dieser Zeitpunkt als Symptombeginn festgehalten. Im Durchschnitt lag das Alter zu Symptombeginn bei 49,1 Jahren. Der Median lag bei 53,5 Jahren. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt des Symptombeginns 15 Jahre alt. Es handelte sich hierbei um einen männlichen Patienten mit Bronchuskarzinoid. Der älteste Patient war zum Zeitpunkt des Symptombeginns 75 Jahre alt. Hierbei handelte es sich um eine weibliche Patientin, die ebenfalls an einem Bronchuskarzinoid erkrankt war. Durchschnittlich vergingen von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung 22,7 Monate. Bei den weiblichen Patientinnen lag dieser Zeitraum durchschnittlich bei 26,2 Monaten, bei den männlichen Patienten betrug dieser Zeitraum durchschnittlich 17,3 Monate. Die mit großem Abstand längste Latenz von Symptombeginn bis Diagnosestellung betrug 178 Monate. Sie trat bei einer weiblichen Patientin mit Bronchuskarzinoid auf, die bei Diagnosestellung 51 Jahre alt war. Die kürzeste Latenz

zwischen Symptombeginn und Erstdiagnose lag bei nur einem Monat. Der Median betrug 6 Monate. Bei drei Patienten war eine Angabe zum Symptombeginn nicht möglich. Diese Patienten entfallen der diesbezüglichen statistischen Auswertung.

3.1.4 Ursache des ECS

Bei 19 der 26 untersuchten Patienten (73,1 %) fand sich der Ursprung des ECS oberhalb des Zwerchfells. Bei nur 1 Patienten (3,9 %) lag der Ursprung unterhalb des Zwerchfells. Bei 6 Patienten (23,1 %) blieb die Ursache des ECS unklar (okkultes ECS). Insgesamt 12 der insgesamt 26 Patienten mit einem ECS litten an einem Bronchuskarzinoid. Das entspricht einem Prozentsatz von 46,2 %. Es wird weiter unterschieden zwischen typischen und atypischen Bronchuskarzinoiden. Die typischen Karzinoide sind hochdifferenziert und weisen eine geringe Mitoserate auf. Sie metastasieren selten. Die atypischen Karzinoide hingegen weisen eine hohe Mitoserate mit entsprechender Metastasierungstendenz auf. Von insgesamt 12 Patienten mit Bronchuskarzinoid war bei der Mehrheit von 10 Patienten (83,3%) ein typisches Bronchuskarzinoid für das ECS verantwortlich. Bei 2 dieser 12 Patienten (16,7 %) war ein atypisches Bronchuskarzinoid Auslöser des ECS. Bei insgesamt 6 der untersuchten 26 Patienten blieb die Ursache des ECS unklar (23,1 %). Bei 4 der 26 Patienten (15,4%) fand sich ein SCLC, welches das ECS hervorrief. Einer der 26 Patienten (3,9 %) litt an einem Adenokarzinom der Lunge. Ein weiterer Patient (3,9 %) war an einem Chorionkarzinom der Lunge erkrankt. Ein weiterer Patient (3,9 %) litt an einem mediastinalen Paragangliom, welcher Auslöser des ECS war. Einer der 26 Patienten (3,9 %) mit einem ECS war an einem NET des Pankreas erkrankt. Somit fand sich bei insgesamt 18 der 26 Patienten (69,2 %) der Ursprung des ECS intrapulmonal. In 12 dieser 18 Fälle (66,7 %) fand sich der Tumor auf der linken Seite. Folgende Tabelle gibt einen hierarchischen Überblick über die Tumorentitäten und deren Geschlechtsverteilung.

Tumorentität	Gesamt	Prozentangabe	Männer	Frauen
Bronchuskarzinoid	12	46,2 %	3	9
SCLC	4	15,4 %	3	1
Adenokarzinom der Lunge	1	3,9 %	0	1
Chorionkarzinom der Lunge	1	3,9 %	1	0
Paragangliom Mediastinum	1	3,9 %	0	1
NET Pankreas	1	3,9 %	1	0
Okkultes CS	6	23,1 %	4	2

Tab. 4: Ursache einer ektope adrenocorticotropen Hormon Sekretion .

3.1.5 Rauchgewohnheiten

Unter den untersuchten 26 Patienten mit einem ektope Cushing Syndrom (ECS) fanden sich insgesamt 14 Patienten mit einem Nikotinabusus in der Anamnese (53,9 %), 9 Patienten waren Nichtraucher (34,6 %), bei 3 Patienten waren keine Angaben zu den Rauchgewohnheiten erfasst (11,5 %). Unter den Patienten mit Nikotinabusus in der Anamnese fanden sich 8 aktive Raucher und 6 ehemalige Raucher. Betrachtet man den Anteil der Patienten mit Nikotinabusus in der Anamnese im Hinblick auf Tumore in der Lunge, so lässt sich bei 10 von 18 Patienten ein bestehender oder stattgehabter Nikotinabusus nachweisen. Das entspricht einem Prozentsatz von 55,6 %. Bei den 4 Patienten mit SCLC liegt der Anteil der Raucher bei 100%.

Tumorentität	Nikotinabusus in der Anamnese	Angaben in Prozent %
Bronchuskarzinoid (n=12)	4	33,3 %
SCLC (n=4)	4	100 %
Adenokarzinom Lunge (n=1)	1	100 %
Chorionkarzinom Lunge	0	0 %
Paragangliom Mediastinum (n=1)	1	100 %
NET Pankreas (n=1)	0	0 %
Okkultes CS (n=6)	3	50 %

Tab. 5: Nikotinabusus bei einzelnen Tumorentitäten.

3.2 Symptome

Die Auswertung der Symptome erfolgte sowohl für das gesamte Patientenkollektiv, als auch für beide Geschlechter getrennt. Auf diese Weise wurden geschlechtsspezifische Unterschiede herausgearbeitet. Es lässt sich in diesem Zusammenhang vorwegnehmen, dass Symptome eines ECS bei den weiblichen Patienten häufiger vorlagen als bei den männlichen Patienten.

Das häufigste Symptom des ECS war bei beiden Geschlechtern die arterielle Hypertonie. Von insgesamt 26 Patienten waren 24 an einer arteriellen Hypertonie erkrankt (92,3 %). Die weiblichen Patientinnen litten ohne Ausnahme an einer arteriellen Hypertonie (100 %). Bei den männlichen Patienten waren es 10 von 12 (83,3 %).

Eine Osteoporose bestand bei 17 der untersuchten 26 Patienten. Dies entspricht einem Prozentsatz von 65,4 %. Weiterhin erwähnenswert ist, dass die weiblichen Patientinnen im untersuchten Kollektiv zu 78,6 % an einer Osteoporose litten, während es bei den männlichen Patienten nur 50 % waren. Knochenfrakturen erlitten insgesamt 8 der 26 Patienten mit einem ECS, betroffen waren ausnahmslos Patienten die auch an einer Osteoporose erkrankt waren. Dies legt das Vorliegen von pathologischen Frakturen nahe. Bei den Frakturen handelte es sich in 6 Fällen um eine Fraktur der LWS sowie in 2 Fällen um eine Rippenfraktur. 3 der Patienten mit Knochenfrakturen litten an einem okkulten ECS, 3 Patienten litten an einem Bronchuskarzinoid und 2 Patienten litten an einem SCLC. Bei den weiblichen Patientinnen erlitten nur 2 eine Fraktur, während es bei den männlichen Patienten in 6 Fällen zu einer Fraktur kam.

Eine Muskelschwäche bestand bei 17 der untersuchten 26 Patienten (65,4 %) mit einem ECS und war damit zusammen mit einer Osteoporose das zweithäufigste Symptom, welches im untersuchten Patientenkollektiv bei Männern (66,6 %) und Frauen (64,3 %) ungefähr gleich häufig vorkam.

Von den untersuchten 26 Patienten mit einem ECS

waren 16 an einem Diabetes mellitus erkrankt (61,5%). Der Anteil der von einem Diabetes mellitus betroffenen weiblichen Patienten lag bei 64,3 % und war damit um 6 % höher als der Anteil der männlichen Patienten, der an einem Diabetes mellitus erkrankt war. Außerdem fiel auf, dass die Plasmacortisolspiegel der Patienten, die von einem Diabetes mellitus betroffen waren, im Durchschnitt höher lagen als die der Patienten, die nicht betroffen waren. Der Plasmacortisolspiegel der Patienten mit Diabetes mellitus lag durchschnittlich bei 69,8 µg/dl im Gegensatz zu durchschnittlich 56,1 µg/dl bei den Patienten ohne Diabetes mellitus. Umgekehrt bedeutete dies jedoch nicht, dass alle Patienten mit besonders hohen Plasmacortisolwerten einen Diabetes

mellitus entwickelt hatten. Bezüglich der Tumorentitäten ergaben sich keine Auffälligkeiten in der Häufigkeitsverteilung eines Diabetes mellitus.

Eine Gewichtszunahme trat bei 14 der 26 Patienten (53,9 %) mit einem ECS auf. Männer waren mit 58,3 % etwas häufiger betroffen als Frauen mit nur 50 %. Auffällig waren hohe Plasmacortisolwerte der von einer Gewichtszunahme betroffenen Patienten, die durchschnittlich bei 80,4 µg/dl lagen im Gegensatz zu einem durchschnittlichen Plasmacortisolwert von 46,3 µg/dl der Patienten, die nicht von einer Gewichtszunahme betroffen waren. Somit lag der durchschnittliche Plasmacortisolwert von übergewichtigen Patienten um rund 74 % höher als der von normgewichtigen Patienten.

Um eine Einheitlichkeit der Daten zu gewährleisten, wurden nur die BMI-Werte ausgewertet, die zum Zeitpunkt der initialen Vorstellung des Patienten in der Medizinischen Klinik IV bestanden. Eine Adipositas, definiert als ein BMI > 30 kg/m², bestand bei insgesamt 9 der 26 untersuchten Patienten mit einem ECS (34,6 %). Übergewicht (BMI-Werte zwischen 25 und 30 kg/m²) bestand bei 8 der 26 Patienten (30,8%). Es lässt sich also festhalten, dass 17 der 26 Patienten (65,4 %) einen erhöhten BMI aufwiesen. Das Spektrum der ermittelten BMI-Werte reichte von 17 kg/m² als niedrigstem Wert bis hin zu einem BMI von 38,6 kg/m² als höchstem Wert. Der Median lag bei 27,3 kg/m². Der durchschnittliche BMI der weiblichen Patienten lag bei 28,1 kg/m², der durchschnittliche BMI der männlichen Patienten lag etwas niedriger bei 26,6 kg/m². Ein metabolisches Syndrom im Sinne eines gleichzeitigen Vorliegens von Adipositas, arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus bestand bei 6 der untersuchten 26 Patienten (23,1 %).

Eine tiefe Beinvenenthrombose und/oder Lungenembolie trat bei 7 der untersuchten 26 Patienten auf. Das entspricht einem Prozentsatz von 26,9 %. Betroffen waren 5 weibliche und 2 männliche Patienten. In 4 Fällen bestand eine tiefe Beinvenenthrombose, in 3 Fällen kam es weiterhin aufgrund einer tiefen Beinvenenthrombose zu einer Lungenembolie. Keiner der Patienten verstarb infolge des thrombembolischen Ereignisses. Hinsichtlich der Tumorentität lässt sich weiterhin festhalten, dass 4 dieser 7 Patienten an einer okkulten und 3 Patienten an einem Bronchuskarzinoid litten. Die Zahlen lassen den Schluss zu, dass Patienten mit einem okkulten ECS ein höheres Risiko für ein thrombembolisches Ereignis haben als Patienten mit einem gesicherten ECS. Die Plasmacortisolwerte der betroffenen Patienten waren vergleichsweise niedrig, der durchschnittliche Plasmacortisolwert lag bei 47,5 µg/dl im Gegensatz zu einem durchschnittlichen Plasmacortisolspiegel von 64,7 µg/dl der gesamten untersuchten 26 Patienten. Die Höhe der Plasmacortisolwerte

scheint demzufolge nur eine untergeordnete Rolle für das Risiko des Auftretens eines thrombotischen Ereignisses zu haben.

Entgegen zahlreicher Studien, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei CS Patienten nachweisen konnten [26, 27, 53], können die für diese Arbeit erzielten Ergebnisse diese These im Falle eines ECS nicht bestätigen. Eine KHK bestand bei nur einem der untersuchten Patienten (3,9 %). Dieser war männlich und litt an einem Chorionkarzinom der Lunge. Der Patient hatte zudem auch einen Myokardinfarkt erlitten. Auch ein Apoplex trat bei nur einem der 26 Patienten auf (3,9%). Es handelt sich in diesem Fall um eine weibliche Patientin, die an einem Adenokarzinom der Lunge litt.

Fast die Hälfte der untersuchten 26 Patienten (12 von 26 Patienten, 46,2 %) litt an einer behandlungsbedürftigen psychischen Erkrankung. Hiervon litten 9 Patienten an Depressionen und 3 weiteren an einer Psychose. Ein Patient litt sowohl an einer Depression als auch an einer Psychose. Der Anteil der weiblichen Patienten mit einer psychischen Erkrankung war höher als der Anteil der männlichen Patienten mit psychischer Erkrankung. Der Plasmacortisolwert der von einer psychischen Erkrankung betroffenen Patienten lag im Durchschnitt bei 93,3 µg/dl und damit fast doppelt so hoch im Vergleich zu 46,2 µg/dl bei den nicht betroffenen Patienten. Bei den Patienten mit Depressionen bestanden im Durchschnitt mehr Symptome eines ECS als bei den Patienten ohne Depression. In Zahlen ausgedrückt litten die Patienten mit Depression im Durchschnitt an 1,7 Symptomen mehr als die Patienten ohne Depressionen. Erstaunlicherweise spielten äußerliche Veränderungen des Phänotyps keine entscheidende Rolle bei der Entwicklung einer Depression, es kam eher die Anzahl der begleitenden Symptome zum Tragen.

Die häufigste phänotypische Veränderung der untersuchten Patienten mit einem ECS war ein Vollmondgesicht. Es fand sich bei der Hälfte der Patienten. Insgesamt 10 der untersuchten 14 weiblichen Patienten (71,4 %) wiesen ein Vollmondgesicht auf. Im Gegensatz hierzu fiel diese phänotypische Gesichtsveränderung bei den männlichen Patienten in nur 3 von 12 Fällen auf (25 %).

Bei 8 der untersuchten 26 Patienten mit einem ECS trat ein Büffelnacken auf (30,8 %). Der Anteil der betroffenen weiblichen Patienten lag deutlich höher. Während es bei 7 von 14 weiblichen Patienten (50 %) zu einem Büffelnacken kam, waren im Gegensatz hierzu nur 1 von 12 männlichen Patienten (8,3 %) betroffen.

Bei 6 der 14 untersuchten Patientinnen mit einem ECS trat ein Hirsutismus auf. Dies entspricht einem Prozentsatz von 42,9 %. Auffallend war hierbei, dass der durchschnittliche Plasmacortisolspiegel bei den von einem Hirsutismus betroffenen Patientinnen deutlich höher lag im Vergleich zu den nicht betroffenen Patientinnen. Der

Plasmacortisolspiegel lag bei den Frauen mit Hirsutismus im Schnitt bei 77,4 µg/dl und damit mehr als doppelt so hoch im Vergleich zu 34 µg/dl bei Frauen ohne Hirsutismus. Dies lässt den Schluss zu, dass mit steigender Höhe des Plasmacortisolspiegels die Häufigkeit eines Hirsutismus zunimmt.

Haarausfall und für ein CS typische Hautveränderungen konnten nur bei weniger als einem Viertel der Patienten nachgewiesen werden. Bei 6 der 26 untersuchten Patienten mit einem ECS trat ein Haarausfall auf (23,1 %). Ebenso litten insgesamt 6 der 26 Patienten an einer Akne (23,1 %). Zu Hautblutungen kam es bei 4 der 26 untersuchten Patienten (15,4 %). Weiterhin bestand bei 4 der 26 Patienten eine Pergamenthaut (15,4 %). Bei insgesamt 4 der 26 untersuchten Patienten fiel eine Plethora auf (15,4 %). Die Hautveränderungen traten unabhängig voneinander auf, selten bestanden mehrere Hautveränderungen zusammen, meist traten die Symptome isoliert auf.

Ein Libido- und/oder Potenzverlust bestand bei 6 der 26 Patienten mit einem ECS (23,1 %). Auffallend war, dass der Anteil der betroffenen weiblichen Patientinnen mit 4 von 14 Patienten (28,6 %) höher war als der Anteil der männlichen Patienten, bei denen 2 der 12 Patienten (16,6 %) betroffen waren. Dies deckt sich mit den Zahlen von Ilias et al, die eine reduzierte Libido bei 24 % ihrer Patienten feststellen konnten [107]. Im untersuchten Patientenkollektiv litten 4 dieser insgesamt 6 Patienten (66,7%) an einem Bronchuskarzinoid, 1 Patient (16,7 %) an einem okkulten ECS und 1 weiterer Patient (16,7 %) an einem NET des Pankreas. Der Libido- und/oder Potenzverlust trat unabhängig vom Alter der Patienten auf, betroffen waren eher ältere Patienten, das durchschnittliche Alter der Patienten mit Libido- und/oder Potenzverlust lag bei 53,2 Jahren. Ein Zusammenhang mit der Ausprägung des Hypercortisolismus war nicht erkennbar, der durchschnittliche Plasmacortisolspiegel lag bei den betroffenen Patienten bei 40,4 µg/dl und damit deutlich niedriger als der durchschnittliche Plasmacortisolspiegel aller Patienten. Dieser lag bei 64,7 µg/dl.

Symptome n=26	total	%	Frauen	%	Männer	%
Arterielle Hypertonie	24/26	92,3	14/14	100	10/12	83,3
Osteoporose	17/26	65,4	11/14	78,6	6/12	50
Muskelschwäche	17/26	65,4	9/14	64,3	8/12	66,6
Diabetes mellitus	16/26	61,5	9/14	64,3	7/12	58,3
Gewichtszunahme	14/26	53,9	7/14	50	7/12	58,3
Vollmondgesicht	13/26	50	10/14	71,4	3/12	25
Psychische Erkrankungen	12/26	46,2	8/14	57,1	4/12	33,3
Adipositas BMI > 30 kg/m ²	9/26	34,6	6/14	42,9	3/12	25
Knochenfrakturen	8/26	30,8	2/14	14,3	6/12	50
Stiernacken	8/26	30,8	7/14	50	1/12	8,3
Dyslipidämie	7/26	26,9	4/14	28,6	3/12	25
TVT/LE	7/26	26,9	5/14	35,7	2/12	16,6
Haarausfall	6/26	23,1	5/14	35,7	1/12	8,3
Akne	6/26	23,1	4/14	28,6	2/12	16,6
Libido- Potenzverlust	6/26	23,1	4/14	28,6	2/12	16,6
Hirsutismus	6/26	23,1	6/14	42,9	0/12	0
Plethora	4/26	15,4	3/14	21,4	1/12	8,3
Hautblutungen	4/26	15,4	3/14	21,4	1/12	8,3
Pergamenthaut	4/26	15,4	3/14	21,4	1/12	8,3
KHK	1/26	3,9	0/14	0	1/12	8,3
Myokardinfarkt	1/26	3,9	0/14	0	1/12	8,3
Apoplex	1/26	3,9	1/14	7,1	0/12	0

Tab. 6: Symptome bei ektopter Sekretion von adrenocorticotropem Hormon (ACTH).

3.3 Biochemische Diagnostik

Die biochemischen Untersuchungsergebnisse wurden auf alle 26 Patienten mit einem ECS bezogen interpretiert und ebenfalls geschlechterspezifisch ausgewertet. Um Einheitlichkeit zu schaffen, wurden bei der Auswertung die biochemischen Daten berücksichtigt, die bei der initialen Vorstellung des Patienten in der Medizinischen Klinik IV bestanden hatten.

Der UFC wurde bei 21 Patienten erhoben. Der Normwert liegt bei zwischen 8 und 120 µg/24h. Der durchschnittliche Wert bei den untersuchten Patienten lag bei 941,6 µg/24h und war damit fast um das 8-fache erhöht. Bei den untersuchten weiblichen

Patientinnen lag der UFC im Durchschnitt mit 874,9 µg/24h etwas niedriger als im Vergleich zu den männlichen Patienten, bei denen der UFC-Wert im Durchschnitt bei 1015 µg/24h lag. Der höchste UFC-Wert betrug 2806 µg/24h und bestand bei einem Patienten mit okkultem ECS. Betrachtet man die UFC-Werte in Bezug auf die jeweilige Tumorentität, lässt sich feststellen, dass die UFC-Werte bei den Patienten mit okkultem ECS generell am höchsten liegen. Der Durchschnitt betrug hier 1613 µg/24h. Im Vergleich hierzu wiesen Patienten mit einem SCLC durchschnittlich nur einen UFC von 770 µg/24h auf. Bei den Patienten mit Bronchuskarzinoid als häufigste Ursache eines ECS lag der UFC im Durchschnitt bei nur 689,9 µg/24h.

Der morgendliche Plasmacortisolspiegel wurde für alle 26 Patienten erfasst und lag im Durchschnitt bei 64,7 µg/dl. Der Normwert liegt bei zwischen 4 und 22 µg/dl. Die Plasmacortisolwerte waren bei den untersuchten Patienten im Durchschnitt folglich um nahezu das 3-fache erhöht. Die weiblichen Patienten wiesen einen durchschnittlichen Plasmacortisolspiegel von 52,6 µg/dl auf. Dieser lag somit etwas niedriger als bei den männlichen Patienten, die einen durchschnittlichen Wert von 78,7 µg/dl aufwiesen. Der höchste Plasmacortisolspiegel wurde bei einer Patientin mit Paragangliom der Lunge nachgewiesen und betrug 255 µg/dl. Im Hinblick auf die Tumorentität, wiesen die Patienten mit einem SCLC die zweithöchsten Plasmacortisolwerte von durchschnittlich 82,2 µg/dl auf. Im Vergleich hierzu lagen die Plasmacortisolwerte bei den Patienten mit Bronchuskarzinoid im Durchschnitt bei 56,6 µg/dl bzw. bei den Patienten mit okkultem ECS im Durchschnitt bei 49,6 µg/dl.

Der ACTH-Plasmawert war für 25 der 26 untersuchten Patienten erfasst worden und lag im Schnitt bei 300 pg/ml. Normalerweise sollte der ACTH-Plasmawert zwischen 10 und 60 pg/ml betragen. Die Werte waren bei den untersuchten Patienten also im Durchschnitt um das 5-fache erhöht. Bei den weiblichen Patientinnen lag der ACTH-Plasmawert im Durchschnitt bei 214,5 pg/ml. Im Vergleich hierzu lag der Wert bei den männlichen Patienten durchschnittlich fast doppelt so hoch bei 408,9 pg/ml. Der höchste ACTH-Plasmawert wurde bei einem männlichen Patienten mit SCLC nachgewiesen und betrug 1874 pg/ml. Die Tumorentität mit durchschnittlich höchstem ACTH-Plasmawert war das Paragangliom des Mediastinums mit einem Wert von 847 pg/ml, gefolgt von den Patienten mit SCLC, die einen durchschnittlichen ACTH-Plasmawert von 712 pg/ml aufwiesen. Im Vergleich hierzu lag bei den Patienten mit okkultem ECS der ACTH-Plasmawert im Durchschnitt nur bei 347,5 pg/ml, bei den Patienten mit Bronchuskarzinoid bei nur bei 131,5 pg/ml.

Der Patient mit Paragangliom der Lunge zeigte im Durchschnitt sowohl den höchsten ACTH-Plasmawert, als auch den höchsten Plasmacortisolspiegel. Auch die Patienten mit SCLC, die durchschnittlich die zweithöchsten ACTH-Plasmawerte aufwiesen,

hatten im Durchschnitt die zweithöchsten Plasmacortisolspiegel. Ergebnisse eines LDDST lagen für 18 der 26 Patienten (69,2 %) vor. Der Wert sollte beim gesunden Patienten < 1,8 µg/dl liegen. Bei den untersuchten Patienten lagen die Plasmacortisol-Werte nach LDDST zwischen 2,7 µg/dl und 183 µg/dl. Eine adäquate Suppression gelang bei keinem der untersuchten Patienten. Der durchschnittliche Wert lag bei 38,9 µg/dl. Der Median lag bei 30,2 µg/d. Patienten mit besonders hohen Plasmacortisolspiegeln, wiesen auch im LDDST erwartungsgemäß höhere Werte auf, als Patienten mit ohnehin moderater Plasmacortisolwert-Erhöhung.

Ergebnisse eines HDDST wurden bei insgesamt 13 der 26 untersuchten Patienten (50 %) erfasst. Die Werte lagen zwischen 19,6 µg/dl und 60,3 µg/dl. Auch hier gelang bei keinem der Patienten eine adäquate Suppression (Suppression unter 50% vom Ausgangswert). Der durchschnittliche Plasmacortisolspiegel nach HDDST betrug 33,3 µg/dl. Der Median lag bei 30 µg/dl. Patienten bei denen sowohl ein LDDST als auch ein HDDST durchgeführt wurde, wiesen ähnlich hohe Werte auf, sodass aufgrund der ausgewerteten Daten nicht davon auszugehen ist, dass ein Test dem anderen überlegen ist.

Folgende Tabelle soll komprimiert eine Übersicht über die biochemischen Daten der Patienten geben:

Spalte1	Einheit	Normalwerte	Durchschnitt	Range	Median
UFC	µg/24h	8-120	941,6	10-2806	796
Plasma-Cortisol	µg/dl	4 bis 22	64,7	18,1-278	37,7-46,1
Plasma-ACTH	pg/ml	10 bis 60	300	2-1874	137
Plasma-Cortisol nach LDDST	µg/dl	< 1,8	38,9	2,7-183	27,4-33
Plasma-Cortisol nach HDDST	µg/dl	<2	33,3	19,6-60,3	30

Tab. 7: Durchschnittswerte ausgewählter biochemischer Testverfahren bei ektopter Sekretion von adrenocorticotropem Hormon (ACTH).

Im Zuge der Diagnostik wurde bei 7 der untersuchten 26 Patienten (26,9 %) ein IPSS durchgeführt. In 2 Fällen wurde der IPSS durchgeführt, nachdem mittels CT-Diagnostik bereits eine Identifizierung des Tumors stattgefunden hatte, in einem Fall wurde am gleichen Tag sowohl eine CT-Bildgebung als auch ein IPSS durchgeführt. Über die Gründe den IPSS nach erfolgreicher CT-Diagnostik bzw. am gleichen Tag durchzuführen lässt sich retrospektiv nur mutmaßen. Womöglich sollte mittels IPSS die Diagnose gestützt werden. In einem Fall wurde ein IPSS durchgeführt nachdem sowohl im Schädel-MRT als auch mittels CT und Octreoscan-Bildgebung kein Tumornachweis gelang. In 3 Fällen wurde ein IPSS bei weiterhin bestehendem

Hypercortisolismus nach zuvor erfolgter TSS durchgeführt. In 5 der insgesamt 7 Fälle (71,4 %) in denen ein IPSS durchgeführt wurde, konnte mittels IPSS ein Morbus Cushing ausgeschlossen werden, in 2 Fällen (28,6 %) versagte die Diagnostik mittels IPSS. Dies meint, dass eine Zuordnung auch nach IPSS Diagnostik nicht möglich war. Ein Morbus Cushing konnte in diesen beiden Fällen weder ausgeschlossen noch bestätigt werden. Der IPSS als invasives Verfahren stellt nach Auswertung der Daten ein sehr geeignetes Verfahren dar, einen Morbus Cushing auszuschließen. In 3 Fällen hätte eine unnötige TSS vermieden werden können, wenn präoperativ ein IPSS durchgeführt worden wäre.

3.4 Radiologische Diagnostik

Im Zuge der radiologischen Diagnostik kamen insbesondere CT- und MRT-Untersuchungen des Schädels bzw. des Thorax und/oder Abdomens zur Anwendung aber auch nuklearmedizinische Verfahren wie die PET-Ganzkörperuntersuchung und Szintigraphie.

Bei den untersuchten 26 Patienten mit einem ECS wurde in 20 Fällen zunächst eine Bildgebung des Schädels durchgeführt. In 17 Fällen war diese Bildgebung ein MRT, in 3 Fällen wurde eine CT durchgeführt. Alle Untersuchungen wurden mit Kontrastmittel durchgeführt. In 3 dieser 20 Fälle (15 %) wurde ein inzidentelles Adenom der Hypophyse diagnostiziert und aufgrund dessen vorübergehend fälschlicherweise von einem Morbus Cushing ausgegangen. Die Patienten waren unterschiedlichen Alters, es waren eine Frau und zwei Männer betroffen. In 2 dieser Fälle mit inzidentellem Adenom der Hypophyse war ein Bronchuskarzinoid für das ECS verantwortlich, bei dem dritten Patienten konnte kein ursächlicher Tumor gefunden werden, sodass es sich um ein okkultes ECS handelt. In 2 der Fälle zog der radiologische Befund eines Inzidentaloms eine TSS nach sich. In beiden Fällen erfolgte zuvor kein IPSS. In dem dritten Fall wurde vor einer TSS eine CT-Untersuchung des Thorax und Abdomens durchgeführt, die auf ein Bronchuskarzinoid und damit auf ein ECS aufmerksam machte.

Bei 24 der 26 Patienten (92,3 %) mit einem ECS wurde eine CT des Thorax und/oder des Abdomens angefertigt. Die Untersuchungen wurden ausnahmslos mit Kontrastmittel durchgeführt. In 15 dieser 24 Fälle (62,5 %) führte das CT zur erfolgreichen Identifizierung der Quelle des ECS. In 6 der 24 Fälle lag ein okkultes ECS vor. 3 Tumore (13 %) konnten nicht mittels CT diagnostiziert werden (37,5 %). Bei den untersuchten Patienten wurde in 4 Fällen eine MRT-Untersuchung des Thorax und/oder Abdomens mit Kontrastmittel durchgeführt. Die MRT führte in keinem Fall zu

einer erfolgreichen Diagnosestellung, wobei auch hier in einem Fall ein okkultes ECS vorlag.

Eine Szintigraphie wurde bei 11 der 26 Patienten mit einem ECS (42,3 %) durchgeführt. In den überwiegenden Fällen (10 von 11) handelt es sich hierbei um einen Octreoscan sowie in 1 Fall um eine MIBG-Szintigraphie. Der Octreoscan führte in 1 Fall zur erfolgreichen Identifizierung des Ursprungs des ECS (9,1 %).

Bei insgesamt 8 der untersuchten 26 Patienten (30,8 %) wurde eine PET durchgeführt. In der Mehrheit von 7 der 8 PET-Untersuchungen wurde eine Fluordesoxyglukose (FDG)-PET-Untersuchung durchgeführt, in 1 Fall erfolgte ein DOTA-TOC-PET. In 4 der insgesamt 8 Fälle (50 %) führte die PET-Untersuchung zur erfolgreichen Identifizierung des ECS. In 3 dieser 4 Fälle wurde mittels PET erfolgreich die Quelle des ECS identifiziert, nachdem diese zuvor in der CT-Untersuchung nicht detektiert werden konnte. Im vierten Fall mit erfolgreicher Identifizierung des ECS mittels PET war die nuklearmedizinische Untersuchung ungewöhnlicher Weise ohne vorherige CT-Untersuchung erfolgt.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die verschiedenen Tumorentitäten mit jeweiligen radiologischen Verfahren und deren Erfolgsquote.

Tumorentität	n	CT-Thorax und/oder Abdomen *	MRT-Thorax und/oder Abdomen *	PET *	Szintigraphie *
Bronchuskarzinoid	12	9/11	0/2	2/4	1/6
SCLC	4	4/4	0/0	0/0	0/0
Adeno-Ca Lunge	1	0/0	0/0	1/1	0/0
ParagangliomMediastinum	1	1/1	0/0	0/0	0/1
Chorion-Ca Lunge	1	1/1	0/0	0/0	0/0
NET Pankreas	1	0/1	0/1	1/1	0/0
Okkulte CS	6	0/6	0/1	0/2	0/4

*Anzahl erfolgreicher Diagnosestellungen/Anzahl durchgeführter Untersuchungen

Tab. 8: Bildgebende Verfahren bei ektopter Sekretion von adrenocorticotropem Hormon (ACTH).

3.5 Therapie

3.5.1 Pharmakotherapie

Bei 13 der untersuchten 26 Patienten (50 %) wurde zur Therapie des Hypercortisolismus permanent oder temporär eine pharmakologische Therapie eingeleitet.

Eingesetzte Pharmaka waren in 5 Fällen Etomidat, in 3 Fällen Ketoconazol, in 1 Fall kam Etomidat in Kombination mit Ketoconazol zur Anwendung. In jeweils 1 Fall wurde die Therapie mit Etomidat um Mifepriston, bzw. um Octreotid ergänzt. In 1 Fall kam Ketoconazol zusammen mit einem Somatostatinanalogon zur Anwendung.

Zumeist wurde die Pharmakotherapie präoperativ eingesetzt und nach erfolgreicher operativer Sanierung abgesetzt. In nur zwei Fällen fand eine alleinige Pharmakotherapie statt. Pharmakotherapeutisch behandelt wurden 4 der 12 Patienten mit Bronchuskarzinoid (33,3 %), 2 der Patienten mit SCLC (50 %), 5 der 6 Patienten mit okkultem ECS (83,3 %) sowie der Patient mit Paragangliom des Mediastinums und der Patient mit einem NET des Pankreas.

In allen Fällen kam es unter Pharmakotherapie zu einer Regredienz der Plasmacortisolwerte. Im Durchschnitt konnte der Plasmacortisolspiegel mittels Pharmakotherapie von 78,2 µg/dl auf 34,3 µg/dl gesenkt werden. Das entspricht einer Senkung des Plasmacortisolspiegels mittels Pharmakotherapie um ca. 43 %. Zu einer biochemischen Remission, definiert als ein Plasmacortisolspiegel < 22 µg/dl, kam es jedoch nur in 3 der 13 Fälle (23,1 %). Pharmaka, die diese biochemische Remission bewirkten waren in jeweils einem Fall die Kombinationstherapie von Ketokonazol und Etomidat, sowie von Etomidat und Octreotid und weiterhin die Kombinationstherapie mit Octreotid und Mitotan. Alle 3 Patienten mit biochemischer Remission litten an einem okkulten ECS.

Bei 4 der untersuchten 26 Patienten (15,4 %) wurde eine Chemotherapie durchgeführt. Anwendung fanden hierbei Cisplatin und Etoposid bzw. Cisplatin und Pemetrexed sowie Carboplatin und Etoposid. Eine Chemotherapie wurde bei 2 Patienten mit SCLC sowie der Patient mit Chorionkarzinom der Lunge und der Patientin mit Adenokarzinom der Lunge durchgeführt. In 2 Fällen gibt es Vergleichswerte der Plasmacortisolspiegel vor und nach Einleiten der Chemotherapie. Die Plasmacortisolwerte konnten in beiden Fällen halbiert und auf dauerhaft < 20 µg/dl gesenkt werden. Dies entspricht einer biochemischen Remission.

3.5.2 Operative Therapien

Insgesamt 20 der untersuchten 26 Patienten (76,9 %) mit einem ECS wurden einer operativen Therapie zugeführt. Bei der Mehrheit von 16 der 20 operierten Patienten (80 %) wurde nach Identifizierung der Quelle des ECS die operative Sanierung angestrebt. 7 dieser 20 Patienten (35 %) mussten sich im Verlauf einer zweiten Operation unterziehen.

Bei ebenfalls 7 der 20 operierten Patienten (35 %) wurde eine BADX unternommen. Unter diesen 7 Patienten mit BADX fanden sich 5 Patienten (71,4 %) mit okkultem

ECS, 1 Patientin (14,3 %) bei der erst nach BADX ein Bronchuskarzinoid diagnostiziert wurde, sowie 1 Patient (14,3 %) mit Bronchuskarzinoid, der nach durchgeführter Tumorexstirpation eine Persistenz des ECS aufwies und aus diesem Grund einer BADX zugeführt wurde. Die Patienten mit BADX wiesen postoperativ allesamt eine biochemische Remission auf.

An dieser Stelle seien weiterhin 3 der untersuchten 26 Patienten (11,5 %) erwähnt, bei denen zunächst fälschlicherweise von einem Morbus Cushing ausgegangen wurde und daher eine TSS vorgenommen. Bei 2 dieser 3 Patienten war zuvor mittels Schnittbildgebung ein Inzidentalom der Hypophyse diagnostiziert worden. Bei dem dritten Patienten konnte mittels Schnittbildgebung kein Tumor detektiert werden. Aufgrund der geringeren Häufigkeit eines ECS wurde in diesem Fall zunächst eine TSS unternommen. Postoperativ wurde in allen 3 Fällen bei persistierendem Hypercortisolismus durch einen IPSS eine hypophysäre Ursache ausgeschlossen.

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Operationen, die für die jeweiligen Tumorentitäten durchgeführt wurden.

Tumorentität	n	Tumorexstirpation	Revision	BADX	TSS
Bronchuskarzinoid	12	12	1	2	2
SCLC	4	0	0	0	0
Adeno-Ca Lunge	1	0	0	0	0
ParagangliomMediastinum	1	1	0	0	0
Chorion-Ca Lunge	1	0	0	0	0
NET Pankreas	1	1	0	0	0
Okkulte CS	6	0	1	5	1

Tab. 9: Operative Therapieverfahren bei ektopter Sekretion von adrenocorticotropem Hormon (ACTH).

Bei allen 12 Patienten mit Bronchuskarzinoid wurde eine Tumorexstirpation in Form einer Lungenteilresektion durchgeführt. In einem Fall wurde vor Identifizierung der Quelle des ECS zunächst eine BADX durchgeführt. In einem zweiten operativen Eingriff erfolgte dann später nach Identifizierung des Bronchuskarzinoids eine Unterlappenresektion. In 1 Fall kam es zu einem Rezidiv des Hypercortisolismus, so dass in einer zweiten Operation die mediastinale Lymphadenektomie erfolgte. Bei einer Patientin mit atypischem Bronchuskarzinoid wurde bei postoperativer Persistenz des ECS eine BADX durchgeführt. Bei 2 Patienten mit Bronchuskarzinoid wurde fälschlicherweise zunächst von einem Adenom der Hypophyse ausgegangen und eine TSS durchgeführt. Als später ein ECS nachgewiesen wurde, fand in einem zweiten

operativen Eingriff die eigentliche operative Sanierung in Form einer Lungenteilresektion statt.

Von den 4 Patienten, die an einem SCLC erkrankt waren, wurde keiner der Patienten einer operativen Therapie zugeführt. Auch der an einem Adenokarzinom der Lunge erkrankte Patient sowie der Patient mit Chorionkarzinom der Lunge wurden nicht operiert.

Der Patient mit Paragangliom des Mediastinums wurde einer thoroskopischen Tumorexstirpation unterzogen. Postoperativ stellte sich eine Vollremission ein.

Der Patient mit NET des Pankreas wurde laparotomiert. Es wurde ein Teil des Pankreas entfernt und eine Pankreaticojejunostomie durchgeführt. Auch dieser Patient erfuhr eine Vollremission und musste bezüglich des Hypercortisolismus keiner weiteren Therapie zugeführt werden.

Von den 6 Patienten mit einem okkulten ECS wurde bei 5 Patienten (83,3 %) eine laparoskopische BADX durchgeführt. In einem Fall wurde bei verbleibenden Nebennierenparenchym und Restsekretion von Cortisol ein zweites Mal offen im Bereich der linken Nebennierenloge operiert. 1 Patient mit okkultem ECS wurde zunächst irrtümlicherweise transsphenoidal operiert. Dieser Patient ist dem Follow Up nach der TSS leider entfallen. Denkbar ist, dass er die weitere Therapie an einem anderen Zentrum hat durchführen lassen.

Tumorentität	Anzahl an Operation
Bronchuskarzinoid (n=12)	17
SCLC (n=4)	0
Adeno-Ca Lunge (n=1)	0
Paragangliom Mediastinum (n=1)	1
Chorion-Ca Lunge (n=1)	0
NET Pankreas (n=1)	1
Okkulte CS (n=6)	8

Tab. 10: Operationszahlen nach Tumorentität bei ektooper Sekretion von adrenocorticotropem Hormon (ACTH).

3.5.3 Radiatio

Eine Radiatio wurde bei 3 der 26 untersuchten Patienten (11,5 %) durchgeführt. 2 dieser Patienten waren an einem SCLC erkrankt, das das ECS hervorrief, der dritte Patient war an einem okkulten ECS erkrankt. In den beiden Fällen mit SCLC erfolgte eine Ganzhirnbestrahlung zur Prophylaxe von Hirnmetastasen. Im Fall des okkulten ECS erfolgte die Bestrahlung von Lymphknotenmetastasen mediastinal und

supraclaviculär, wobei ein Primarius nicht lokalisiert werden konnte. In 2 Fällen stellte sich eine biochemische Remission ein. Diese ist jedoch am ehesten auf die gleichzeitig durchgeführte Chemotherapie zurückzuführen, zumal die durchgeführte Radiatio in keinem der Fälle zur Eindämmung des Hypercortisolismus dienen sollte, sondern eine rein palliative Maßnahme war.

3.6 Prognose

3.6.1 Biochemische Remission

Bei insgesamt 20 der untersuchten 26 Patienten (76,9 %) mit einem ECS stellte sich im Verlauf eine biochemische Remission ein. 7 dieser 20 Patienten (35 %) erfuhren eine biochemische, jedoch keine klinische Remission.

3.6.2 Vollremission

Eine Vollremission konnte bei der Hälfte der untersuchten Patienten mit einem ECS erzielt werden. Ausnahmslos alle 13 Patienten mit einer Vollremission waren zuvor einer operativen Therapie zugeführt worden. Bei 11 dieser 13 Patienten war zuvor eine operative Entfernung des ursächlichen Tumors durchgeführt worden. Bei 2 weiteren wurde im Falle eines okkulten ECS eine BADX durchgeführt.

3.6.3 Ausbleibende Remission

Bei 5 der 26 Patienten mit einem ECS blieb eine Remission vollständig aus. Unter diesen 5 Patienten befanden sich 3 Patienten mit einem SCLC, sowie 1 Patient mit einem okkulten ECS und weiterhin der Patient, der an einem Chorionkarzinom der Lunge erkrankt war.

Folgende Tabelle soll einen Überblick über die Prognose der einzelnen Tumorentitäten geben.

Tumorentität	Angaben in		Biochemische Remission	Angaben in		keine Remission	Angaben in	
	Vollremission	%			%		Remission	%
Bronchuskarzinoid (n=12)	9	75%	12	100%	0	0%		
SCLC (n=4)	1	25%	1	25%	3	75%		
Adeno-Ca Lunge (n=1)	0	0%	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.		
Paragangliom Mediastinum (n=1)	1	100%	1	100%	0	0%		
Chorion-Ca Lunge (n=1)	0	0%	0	0%	1	100%		
NET Pankreas (n=1)	1	100%	1	100%	0	0%		
Okkulte CS (n=6)	1	16,7%	5	83,3%	1	16,7%		

Tab. 11: Prognose nach Tumorentität bei ektooper Sekretion von adrenocorticotropem Hormon (ACTH).

Abgesehen von den einzelnen Patienten mit Paragangliom des Mediastinums und NET des Pankreas, die eine Vollremission erfuhren, hat das Bronchuskarzinoid eine insgesamt gute Prognose. Eine schlechte Prognose haben erwartungsgemäß die Patienten bei denen ein maligner Tumor für das ECS verantwortlich ist.

3.6.4 Tod

Insgesamt 11 der untersuchten 26 Patienten mit einem ECS. verstarben. Das entspricht einer Letalität von 42,3 %. Betrachtet man die Letalität geschlechterspezifisch, so wird eine höhere Letalität der männlichen Patienten offensichtlich: Von den untersuchten 14 weiblichen Patienten verstarben insgesamt 4 (28,6 %), bei den männlichen Patienten verstarben 7 von 12 (58,3 %). Die Letalität der männlichen Patienten war somit um 29,7 % erhöht. Aufschlussreich ist weiterhin die Betrachtung der Letalität der einzelnen Tumorentitäten. Alle Patienten mit SCLC verstarben innerhalb des Untersuchungszeitraumes, die Letalität betrug somit 100 %. Bei den Patienten mit okkultem ECS verstarben 3 von 6 (50 %) der Patienten. In 2 Fällen war die Todesursache ein progredientes Tumorleiden, der dritte Patient verstarb infolge einer Addison-Krise bei Z.n. BADX und insuffizienter Cortisolsubstitution. Die Letalität der Patienten mit Bronchuskarzinoid war deutlich geringer, es verstarben 2 der 12 Patienten (16,6 %). Als Todesursache ist für einen der beiden verstorbenen Patienten mit Bronchuskarzinoid lediglich erfasst worden, dass die Todesursache tumorbedingt war. Der andere verstorbene Patient mit Bronchuskarzinoid verstarb infolge eines hepatorenen Versagens infolge hepatischer Metastasierung des atypischen Karzinoides. Für die Patientin mit Adenokarzinom der Lunge wurde eine tumorbedingte Todesursache erfasst. Bei dem Patienten mit Chorionkarzinom der Lunge sind genauer Todeszeitpunkt und Todesursache leider unbekannt.

Im Schnitt lag die Latenz von Diagnosestellung bis zum Tod der betroffenen Patienten bei 3,6 Jahren. Die größte Zietspanne betrug hierbei 14 Jahre und trat bei einer Patientin mit kleinzelligem Bronchialkarzinom auf. In zwei Fällen dauerte es nach Diagnosestellung nicht einmal 1 Jahr bis zum Tod. Hierbei handelte es sich um jeweils männliche Patienten, der eine mit einem Karzinoid der Lunge, der andere mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom. In den meisten Fällen verstarben die Patienten innerhalb eines Jahres nach Stellung der Diagnose.

Folgende Tabelle soll einen Überblick über die Letalität der einzelnen Tumorentitäten geben:

Tumorentität	Tod	Angaben in %	Latenz in Jahren bis zum Tod
Bronchuskarzinoid (n=12)	2	16,7%	1
SCLC (n=4)	4	100%	4,25
Adeno-Ca Lunge (n=1)	1	100%	1
Paragangliom Mediastinum (n=1)	0	0%	-
Chorion-Ca Lunge (n=1)	1	100%	Keine Angabe
NET Pankreas (n=1)	0	0%	-
Okkulte CS (n=6)	3	50%	5,6

Tab. 12: Mortalität nach Tumorentität bei ektopter Sekretion von adrenocorticotropem Hormon (ACTH).

4. Diskussion

Wie eingangs ausgeführt ist das CS ein seltenes Krankheitsbild mit einer Inzidenz von 0,7 bis 2,4 pro Millionen pro Jahr. Von diesen Patienten leiden wiederum nur 10 % an einem ECS. Es handelt sich somit um ein höchst seltenes Krankheitsbild mit schlechter Datenlage und unzureichenden medizinischen Erfahrungswerten. Folglich vergeht häufig ein langer Zeitraum bis zur Diagnosestellung und Einleitung einer adäquaten Therapie. Für Betroffene bedeutet diese lange Latenz aufgrund der vielseitigen Symptomatik und dem eventuellen Fortschreiten einer malignen Grunderkrankung meist einen erheblichen Verlust der Lebensqualität und im Extremfall den Tod. Für diese Arbeit wurde die Krankheitsgeschichte von insgesamt 26 Patienten, die an einem ECS litten insbesondere hinsichtlich Pathogenese, Klinik, Diagnostik und *Prognose* über einen Zeitraum von 22 Jahren retrospektiv untersucht. Im Folgenden sollen die erzielten Ergebnisse kritisch beleuchtet und diskutiert werden. Um eine empirische Evidenz zur Stärkung oder auch Schwächung bestehender Hypothesen zu liefern, soll die Diskussion hierbei insbesondere, aber nicht ausschließlich, im Kontext der Ergebnisse der wenigen anderen großen Studien erfolgen, die dieses seltene Krankheitsbild ebenfalls an einem relevanten Kollektiv untersucht haben.

4.1 Vor- und Nachteile retrospektiver Studien

Die Tatsache, dass sich in einem Zeitraum von 22 Jahren nur insgesamt 26 Patienten fanden, die aufgrund eines ECS an einer der größten Universitätskliniken Deutschlands behandelt wurden, verdeutlicht die Rarität des Krankheitsbildes. Da sich die Diagnose sehr schwer gestaltet, ist jedoch von einer nicht unerheblichen Dunkelziffer auszugehen. Die häufigste Fehldiagnose dürfte aufgrund der ähnlichen Symptomatik das metabolische Syndrom sein. Die Erhebung statistisch relevanter Daten ist für derart seltene Krankheitsbilder nur retrospektiv oder mittels großer Multicenterstudien möglich. Entsprechend finden sich im Falle des ECS in der aktuellen Literatur bedeutend mehr *case reports* als Kollektivstudien. Des Weiteren sind retrospektive Studien in der Regel ethisch unbedenklich, da z.B. der Einsatz von Placebos nicht erforderlich ist und jeder Patient somit die zum jeweiligen Zeitpunkt als am effektivsten geltenden diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen erfährt.

Dennoch liegt es im Naturell retrospektiver Studien, dass ihre Aussagekraft limitiert ist. Da zum Zeitpunkt der Erhebung der untersuchten Daten nicht klar war, dass diese später einmal der wissenschaftlichen Auswertung dienen würden, erfolgte keine standardisierte Datenerhebung. Hierdurch ergibt sich eine gewisse Fehleranfälligkeit mit entsprechend eingeschränkter Aussagekraft z.B. aufgrund von unvollständiger oder

fehlerhafter Dokumentation. Retrospektive Studien können somit nur empirische Daten liefern, sie sind jedoch nicht geeignet um eine Hypothese zu beweisen oder zu widerlegen.

4.2 Epidemiologie

Von den 203 identifizierten Patienten mit einem CS litten 26 an einem ECS. Dies entspricht ungefähr 13 % und deckt sich somit mit den genannten Zahlen in der aktuellen Fachliteratur [2, 3, 12]. Im Allgemeinen sind Frauen ca. 5-mal häufiger von einem CS betroffen als Männer [3]. Da es sich beim ECS im eigentlichen Sinne jedoch um ein paraneoplastisches Syndrom handelt, ist es wenig überraschend, dass sich im Falle des für diese Arbeit untersuchten Patientenkollektives eine Geschlechterverteilung von nahezu 1:1 ergibt.

Interessanterweise zeigen die erhobenen Daten, dass Frauen mit durchschnittlich 52,7 Jahren etwas später erkranken als Männer mit durchschnittlich 50,1 Jahren. Die Erstdiagnose erfolgte bei erkrankten Frauen durchschnittlich nahezu 9 Monate später, als bei erkrankten Männern. Im Falle einer aggressiven malignen Grunderkrankung kann dies ein therapeutisch relevanter Zeitraum sein. Über die Ursachen hierfür kann nur gemutmaßt werden. Es erscheint jedoch wahrscheinlich, dass wesentliche Symptome des ECS wie Gewichtsschwankungen oder Osteoporose bei weiblichen Patienten seltener eine weiterführende Diagnostik nach sich ziehen, da diese bei Frauen mittleren und höheren Alters häufiger auftreten als bei Männern.

4.3 Ätiologie

Während bei 6 Patienten die Ursache des ECS unbekannt (okkult) blieb, fand sie sich bei 19 der verbliebenen 20 Patienten intrathorakal und meist auch intrapulmonal. Die häufigste Ursache war mit 46 % ein Bronchuskarzinoid, gefolgt von einem okkulten CS mit 23 %. Der einzige extrathorakal liegende ursächliche Tumor war ein NET des Pankreas. Ilias et al [107] untersuchten retrospektiv 90 Patienten der NIH mit einem ECS. Übereinstimmend mit den Ergebnissen dieser Arbeit war in der überwiegenden Mehrheit der Fälle ein Bronchuskarzinoid für die ektope ACTH-Produktion ursächlich. Die zweithäufigste Ursache war auch hier ein okkultes CS. Im Gegensatz zu dem für diese Arbeit untersuchten Patientenkollektiv fand sich jedoch weitaus häufiger, nämlich in nahezu 50 % der Fälle, ein ursächlicher extrathorakaler Tumor. Hierbei handelte es sich meist um ein NET. Ebenso litten nur 3 der 90 Patienten (ca. 3 %) an einem SCLC während in dem für diese Arbeit untersuchten Patientenkollektiv 15 % der Patienten an einem SCLC litten. Diese wiesen ausnahmslos eine positive Raucheranamnese auf. Da für beide Studien Patientendaten über einen Zeitraum von über 20 Jahren

ausgewertet wurden, ist ein aussagekräftiger Vergleich der Rauchgewohnheiten kaum möglich. Aktuelle Daten können jedoch eine Tendenz liefern und beziffern die Raucherquote in Deutschland für das Jahr 2013 mit rund 25 % [145], während Daten aus dem Jahr 2008 des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) in den USA die Raucherquote mit rund 20 % beziffern [146]. Die niedrigere Raucherquote in den Vereinigten Staat ist jedoch alleine nicht hinreichend erklärend. Es erscheint wahrscheinlicher, dass die statistische Abweichung durch das mehr als 3-fach kleinere Patientenkollektiv zustande kommt. Abgesehen vom SCLC für das ein Nikotinabusus als Hauptursache gilt, fand sich keine relevante Korrelation zwischen Nikotinabusus und einer ein ECS verursachenden Tumorentität.

4.4 Klinik

4.4.1 Osteoporose und pathologische Frakturen

Von den insgesamt 26 untersuchten Patienten litten 65,4 % an einer Osteoporose, hingegen wird das Auftreten einer Osteoporose bei CS Patienten mit nur 31-41 % beziffert [67]. Diese Beobachtung deckt sich mit der Studie von Ilias et al [107], in der eine Osteoporose bzw. eine Osteopenie sogar bei 75 % aller untersuchten Patienten mit einem ECS festgestellt werden konnte. Ein ECS scheint somit mit einem erheblich größeren Einfluss auf den Knochenmetabolismus einherzugehen als ein CS. Hiervon ist vornehmlich das weibliche Geschlecht betroffen. Bemerkenswert ist jedoch, dass im untersuchten Kollektiv Frauen zwar häufiger von einer Osteoporose betroffen waren, Männer jedoch 3-mal häufiger Frakturen erlitten. Hier zeigt sich eine wesentliche Schwäche von retrospektiven Studien, da die Ursachen der Frakturen retrospektiv nicht zu eruieren sind. So wurde bei der initialen Erhebung beispielsweise nicht zwischen einer pathologischen und einer traumatischen Fraktur unterschieden. Da es sich in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle jedoch um klassische pathologische Frakturen, wie Wirbelkörperfrakturen und hüftgelenksnahe Brüche handelte, spricht dies in Anbetracht eines zugleich vorliegenden chronischen Hypercortisolismus in Zusammenschau stark dafür, dass eine verminderte Knochendichte für diese Frakturen verantwortlich war. Zudem erlitt keiner der 26 Patienten eine Fraktur, der nicht auch an einer Osteoporose litt. Die Datenlage rechtfertigt ein systemisches Screening auf einen Hypercortisolismus bei Vorliegen von pathologischen Frakturen bei männlichen Patienten.

4.4.2 Thrombembolische Ereignisse

Während kardiovaskuläre und thrombembolische Ereignisse als häufigste Todesursache unter CS Patienten gelten [26, 27, 53, 55], spielen sie im untersuchten Patientenkollektiv der Patienten mit einem ECS nur eine untergeordnete Rolle. So erlitt jeweils nur ein Patient einen Myokardinfarkt bzw. einen Apoplex (je 3,9 %). Eine tiefe Beinvenenthrombose trat bei 7 Patienten mindestens einmal auf und führte bei 4 davon zu einer Lungenembolie. Kein Patient verstarb aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses. Dies muss jedoch im Kontext der erhobenen Daten zur Mortalität betrachtet werden: So verstarben rund 43 % der untersuchten Patienten aufgrund einer anderen Ursache. Einem kardiovaskulären Ereignis geht in der Regel eine jahrelange Gefäßschädigung aufgrund chronischer Grunderkrankungen wie arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus voraus. Da ein ECS ein paraneoplastisches Syndrom ist, versterben die Patienten womöglich an dem malignen Grunderkrankung bevor sie aufgrund des chronischen Hypercortisolismus überhaupt ein relevantes kardiovaskuläres Risikoprofil etablieren können. Diese These wird dadurch untermauert, dass 4 der 7 Patienten, welche von einer tiefen Beinvenenthrombose betroffen waren, an einem okkulten ECS litten und somit bei diesen Patienten kein sicher maligner Tumor vorlag.

4.4.3 Psychische Erkrankungen und Beeinflussung des Phänotyps

Im untersuchten Patientenkollektiv litt mit 46,2 % nahezu die Hälfte der Patienten an einer behandlungsbedürftigen psychischen Erkrankung. Auch Ilias et al [107] konnten bei etwas mehr als der Hälfte (53 %) ihrer Patienten eine psychische Erkrankung nachweisen. Dies lässt eine frühzeitige psychiatrische Behandlung bzw. interdisziplinäre Mitbeurteilung bei Diagnose eines CS sinnvoll erscheinen. Auffallend war weiterhin, dass der durchschnittliche Plasmacortisolwert der Patienten mit psychischen Erkrankungen mit 93,3 µg/dl nahezu doppelt so hoch war wie der der Patienten, die keine psychische Erkrankung aufwiesen (46,2 µg/dl). Die Entwicklung einer psychischen Erkrankung hängt offensichtlich mit der Ausprägung des Hypercortisolismus zusammen. Bei den Patienten mit Depressionen bestanden im Durchschnitt mehr Symptome eines ECS als bei den Patienten ohne Depression. Dies erscheint plausibel, da ein ausgeprägtes Krankheitsbild die Lebensqualität entsprechend erheblich beeinträchtigt. Erstaunlicherweise spielten Veränderungen des Phänotyps keine entscheidende Rolle bei der Entwicklung einer Depression, sondern es kam eher die Anzahl der begleitenden Symptome zum Tragen. Patienten mit einem ECS zeigten die klassischen mit einem CS einhergehenden phänotypischen Veränderungen, wie Vollmondgesicht, Büffelnacken und Hirsutismus.

Ein Büffelnacken wurde bei 50 % der weiblichen, aber nur bei 8,3 % der männlichen Patienten dokumentiert. Es ist zwar denkbar, dass das weibliche Geschlecht häufiger von dieser phänotypischen Veränderung betroffen ist, es erscheint jedoch wahrscheinlicher, dass sie beim weiblichen Geschlecht häufiger auffällt und womöglich sogar von den Patientinnen selbst geäußert wird als beim männlichen Geschlecht.

4.4.4 Abgrenzung zum metabolischen Syndrom

Das klinische Bild des metabolischen Syndroms ist durch abdominelle Fettleibigkeit, Hypertriglyceridämie, arterielle Hypertonie und erhöhte Glukosetoleranz gekennzeichnet und eines der häufigsten Krankheitsbilder der westlichen Welt [145]. Obwohl das metabolische Syndrom schon über 80 Jahre bekannt ist, gibt es bis heute hierfür keine einheitliche Definition. Die oben genannten Charakteristika orientieren sich an im klinischen Alltag angewandten Kriterien. Da die genannten Symptome auch zu den häufigsten des CS gehören, gestaltet sich die Abgrenzung beider Krankheitsbilder voneinander anhand des klinischen Bildes schwierig. Eine frequente Fehldiagnose eines CS als metabolisches Syndrom erscheint nicht zuletzt aufgrund der in jüngster Vergangenheit nach oben korrigierter Prävalenz des CS [1, 11] als höchstwahrscheinlich. Die für diese Arbeit ausgewerteten Daten untermauern diese These: So fand sich bei 92 % der Patienten eine arterielle Hypertonie, 65 % wiesen einen BMI von über 25 kg/m² auf und erfüllten somit mindestens das Kriterium des Übergewichtes, bei 62 % fand sich ein Diabetes mellitus und bei 27 % eine Dyslipidämie. Rund 23 % der untersuchten Patienten wiesen alle 4 Kriterien auf, wobei davon auszugehen ist, dass im klinischen Alltag die Diagnose eines metabolischen Syndromes großzügiger gestellt wird. Die frappierende Kongruenz der vorherrschenden Symptome und die nicht weniger frappierende Diskrepanz der Diagnosestellung machen den Ausschluss eines CS vor Diagnose eines metabolischen Syndroms dringend erforderlich.

4.5 Diagnostik

Zur biochemischen Diagnostik kamen im untersuchten Patientenkollektiv die morgendliche Messung des Plasmacortisolspiegels, die Messung des UFC, des Serum-ACTH-Spiegels, sowie der LDDST und HDDST zum Einsatz. Lediglich UFC, LDDST und HDDST ergaben bei allen Patienten bei denen diese Tests durchgeführt wurden, pathologische Werte. Die individuellen Stärken und Schwächen der biochemischen Testverfahren wurden bereits unter 2.3.3 ausführlich erläutert. Übereinstimmend mit der aktuellen Literatur zeigen die Daten, dass eine biochemische Diagnostik auch im Falle des Vorliegens eines ECS lediglich wegweisend sein kann

oder zur Komplettierung der Diagnostik herangezogen werden sollte, aber für sich alleine nicht zur Erhebung der Erstdiagnose geeignet ist.

Bei 15 % (3 von 20) der Patienten, bei denen eine Schnittbildgebung des Schädels durchgeführt wurde, fand sich ein Inzidentalom der Hypophyse, was 5 % über der Prävalenz anderer Studien liegt [98]. Überraschenderweise erfolgte bei 2 dieser 3 Patienten kein IPSS, um die Diagnose eines Morbus Cushing zu sichern, sondern die Patienten wurden fatalerweise direkt der TSS zugeführt. Der dritte Patient erfuhr zusätzlich eine CT des Thorax und Abdomens, in der sich ein für das ECS ursächliches Bronchuskarzinoid identifizieren lies. Dies zeigt sehr eindrücklich, dass zur Diagnose des ECS mehrere diagnostische Verfahren erforderlich sind und vor operativer Therapie eines vermeintlichen Morbus Cushing ein ECS dringend ausgeschlossen werden muss. Die erhobenen Daten zeigen, dass die CT hierfür besonders geeignet ist. Entgegen den Ergebnissen anderer Gruppen führte die PET in dieser Studie in 3 Fällen zur erfolgreichen Identifizierung eines Tumors, der mittels CT nicht entdeckt wurde. Mittels Octreoscan konnte wiederum ein Tumor entdeckt werden, der weder in der CT noch in der PET identifiziert werden konnte.

Aus den erhobenen Daten lässt sich eine Stufendiagnostik ableiten, die sofern der Verdacht auf ein CS jedweder Genese besteht unabhängig von den Ergebnissen biochemischer Tests erfolgen sollte:

1. Durchführung eines MRT des Schädels mit Kontrastmittel und Fokus auf die Hypophyse.
Aufgrund häufiger Inzidentalome ist zugleich zusätzlich eine Schnittbildgebung von Thorax und Abdomen zu empfehlen.
2. Sofern sich eine hypophysäre Raumforderung findet, sollte ein Morbus Cushing mittels IPSS ausgeschlossen oder nachgewiesen werden.
3. Findet sich keine hypophysäre Raumforderung bzw. ist ein Morbus Cushing mittels IPSS ausgeschlossen, so ist die Schnittbildgebung von Abdomen und Thorax indiziert, sofern diese noch nicht erfolgt ist.
4. Ergibt sich auch hier kein wegweisender Befund, sollte aus ökonomischen Gründen erst jetzt die PET-CT erfolgen, wobei komplementär FDG-PET und DOTATATE-PET zum Einsatz kommen sollten.
5. Octreoscan ist heutzutage im Regelfall durch das sensitivere DOTATATE-PET ersetzt.

4.6 Therapie

50 % der untersuchten Patienten erhielten temporär oder permanent eine adrenostatische Pharmakotherapie, womit eine durchschnittliche Senkung des Plasmacortisolspiegels um 43 % erreicht werden konnte. Es zeigt sich somit, dass eine systemische Pharmakotherapie durchaus ihren Stellenwert in der Behandlung des ECS hat, gerade dann, wenn eine Operation nicht möglich oder nicht gewünscht ist. Auch die Überbrückung einer kurzfristigen Zeitspanne bis zur Operation durch die Verabreichung einer adrenostatischen Therapie stellt eine sinnvolle Maßnahme dar. So war es in 23 % der Fälle sogar möglich, eine biochemische Remission zu erreichen. Bei 4 Patienten wurde eine Chemotherapie zwecks Therapie des Grundleidens durchgeführt. Auch hierdurch konnte in 2 Fällen eine biochemische Remission erreicht werden. Bei 2 Patienten, die an einem SCLC litten, konnte mittels Chemotherapie eine effektivere Senkung des Plasmacortisolspiegels erzielt werden als mittels einer Kombinationstherapie aus Ketoconazol und Etomidat. Da im Falle des SCLC die Chemotherapie eine kausale Therapie und die Pharmakotherapie eine symptomatische Therapie bedeutet, ist dies wenig überraschend, zeigt jedoch, dass sofern die Rahmenbedingungen dies zulassen, je nach Tumorentität der Chemotherapie der Vorzug vor der Pharmakotherapie zu geben ist. In der klinischen Realität wird es sich hierbei jedoch meist um Palliativpatienten handeln, so dass der reale Stellenwert der Chemotherapie fraglich ist.

Des Weiteren wurden 20 der 26 Patienten mit einem ECS einer Operation zugeführt. In den meisten Fällen wurde die Fokussanierung durch R0 Resektion angestrebt. Im Falle des okkulten ECS erfolgte mangels eines Fokus die BADX, welche in 100 % der Fälle zu einer biochemischen Remission führte. 7 Patienten mussten sich mindestens 2 operativen Eingriffen unterziehen, wobei 5 dieser 7 Patienten aufgrund unzureichender präoperativer Diagnostik einer falschen Fokussanierung zugeführt wurden. Dies unterstreicht erneut die Notwendigkeit einer konsequenten Umsetzung einer systemischen Stufendiagnostik.

4.7 Prognose

Die Prognose des Bronchuskarzinoids als häufigste Ursache eines ECS ist günstig. 100 % erfuhren eine biochemische Remission, wobei 17 % der Patienten im Verlauf aufgrund des Grundleidens verstarben. Hingegen ist die Prognose des SCLC als hochaggressiver Tumor ungünstig. Zum Zeitpunkt der Diagnose bestehen meist schon Metastasen. Die Letalität betrug auch in den für diese Arbeit erhobenen Daten 100 %.

Die erhobenen Daten zeigen, dass 12 Patienten, die an einem Bronchuskarzinoid litten insgesamt 17-mal operiert wurden. Die Prognose des ECS bei Bronchuskarzinoid könnte bei frühzeitiger Diagnose weiter verbessert werden.

4.8 Okkultes ECS

Als seltene Form des ECS sollen die erarbeiteten Daten zum okkulten ECS kurz gesondert beschrieben werden.

Im untersuchten Kollektiv fanden sich insgesamt 6 Patienten, bei denen keine Identifizierung einer Ursache des Hypercortisolismus gelang. Bemerkenswert ist, dass 4 dieser 6 Patienten ein thrombembolisches Ereignis erlitten, wohingegen dies nur bei 3 der übrigen 20 Patienten mit ECS geschah. Ebenso wiesen Patienten mit okkultem ECS die höchsten Werte im UFC auf, zeigten jedoch vergleichsweise niedrige Werte in der Messung des morgendlichen Plasmacortisolspiegels und der ACTH-Spiegel. Mittels BADX konnte bei 5 der 6 Patienten eine biochemische Remission erzielt werden, womit diese eine vielversprechende Therapieoption darstellt.

Obwohl die Letalität des okkulten ECS in dieser Arbeit 50 % betrug, ist die Prognose im Vergleich zu malignen Tumoren wie dem SCLC günstig. So verstarben 2 der genannten Patienten aufgrund der Grunderkrankung. Ein Patient verstarb aufgrund einer Addison-Krise bei Zustand nach BADX.

4.9 Schlussfolgerung

Im Rahmen dieser Arbeit konnte übereinstimmend mit der aktuellen Fachliteratur anhand einer großen retrospektiven Studie gezeigt werden, dass intrathorakale Tumoren im Allgemeinen und Bronchuskarzinoide im Speziellen die häufigste Ursache eines ECS sind. Der Altersgipfel der Erkrankung ist zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr anzusiedeln mit langer Latenz bis zur Diagnosestellung.

Nach Ausschluss eines Morbus Cushing ist die CT des Thorax und Abdomens das Mittel der Wahl zur Fokussuche und sollte unter Umständen mit PET im Sinne einer Stufendiagnostik ergänzt werden. Häufige Symptome sind arterielle Hypertonie, Osteoporose, Muskelschwäche, Stoffwechselstörungen, Übergewicht und psychische Erkrankungen. Im Gegensatz zum Morbus Cushing spielen kardiovaskuläre Komplikationen in der Statistik eine untergeordnete Rolle, was an der ungünstigen Prognose der Grunderkrankung liegt, da Patienten meist versterben, bevor sie ein relevantes kardiovaskuläres Risikoprofil entwickeln können. Sofern Patienten nicht versterben, kann meist mittels operativer Sanierung eine biochemische Remission erzielt werden, wodurch der Ursache des kardiovaskulären Risikoprofils bereits entgegengewirkt wird. Hingegen weisen zwischen 65 und 75 % der Betroffenen eine Osteoporose / Osteopenie auf, wohingegen dies im Falle eines CS nur bei ca. 30 % der Patienten der Fall ist. Insbesondere Männer erleiden häufig pathologische Frakturen, sodass insbesondere dies Anlass zur Diagnose hinsichtlich eines ECS geben muss. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass ein CS häufig als metabolisches Syndrom fehldiagnostiziert wird und somit weit häufiger vorkommt, als aktuelle Daten nahelegen. Eine Pharmakotherapie ist bei einem Teil der Patienten geeignet, den Hypercortisolismus vorübergehend einzudämmen. Sofern sich ein Fokus findet, sollte jedoch die operative Sanierung angestrebt werden. Im Falle eines ECS ist die BADX die Therapie der Wahl. Die Prognose ist in den meisten Fällen günstig, kann im Falle eines malignen Tumors zum Zeitpunkt der Diagnose jedoch auch infaust sein.

5. Zusammenfassung

Das Cushing Syndrom ist ein seltenes Krankheitsbild mit einer Inzidenz von 0,7 bis 2,4 pro Millionen pro Jahr. Es resultiert aus einem chronischen Hypercortisolismus der unterschiedlicher Genese sein kann. Die vorliegende Arbeit erhebt als eine der wenigen verfügbaren Studien Daten zu Cushing-Patienten über einen Zeitraum von über 20 Jahren, die an der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV in der Innenstadt der LMU behandelt wurden. In diesem Zeitraum fanden sich insgesamt 26 Patienten, die sich aufgrund eines ECS in Behandlung befanden und deren Krankheitsverlauf für diese Arbeit genauer untersucht wurde. Dies entspricht einem Anteil von 13 % an den insgesamt identifizierten CS-Patienten und entspricht somit den Angaben der aktuellen Fachliteratur. Bronchuskarzinoide sind die häufigste Ursache eines ECS und mit einer günstigen Prognose verbunden. Die ektope Cortisolproduktion geht als zweithäufigste Ursache des ECS mit einer Letalität von 50 % einher, während ein SCLC mit einer ungünstigen Prognose verbunden ist. Die Symptomatik täuscht häufig ein metabolisches Syndrom vor, so dass der versierte Untersucher gefragt ist. Insbesondere das Auftreten pathologischer Frakturen bei Männern kann ein charakteristischer Befund eines ECS sein. Die Datenlage rechtfertigt ein systematisches Cushing-Screening bei Betroffenen. Biochemische Testverfahren sind in der Diagnostik von untergeordneter Bedeutung, können jedoch einleitend für weitere diagnostische Maßnahmen sein. Die CT von Thorax und Abdomen ist zwar geeignet die meisten Tumoren zu identifizieren, in seltenen Fällen kann jedoch mittels PET und / oder Octreoscan die Identifikation eines Tumores gelingen, der mittels CT nicht zu finden war. Bei rund 10 % aller Cushing-Patienten findet sich keine kausale Ursache für den Hypercortisolismus, so dass von einem okkulten ECS gesprochen wird. In diesem Falle kann die BADX zu einer biochemischen Remission führen. Findet sich jedoch ein Fokus ist die operative Sanierung anzustreben. Im Falle des häufigen Bronchuskarzinoides ist die Prognose exzellent, wohingegen bei Vorliegen eines SCLC meist bereits eine palliative Situation besteht.

Die erzielten Daten untermauern die Daten der wenigen verfügbaren Langzeitstudien zum ECS und können dazu beitragen systematische Diagnose- und Therapieschemata zu entwickeln um die Prognose des Krankheitsbildes weiter zu verbessern.

6. Abkürzungsverzeichnis

11 β -HSD	11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase
Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
ATP	Adenosintriphosphat
BADX	Bilaterale Adrenalektomie
BMI	<i>body-mass-index</i>
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CBG	<i>corticosteroid-binding globulin</i>
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
COX	Cyclooxygenase
CS	Cushing-Syndrom
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrom-P450
DEX-CRH	Dexamethason-Corticotropin-Realising-Hormon
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DR ₂	Dopamin-Rezeptor-Subtyp-2
ECS	Ektopes Cushing Syndrom
FDG	Fluordesoxyglukose
FFA	<i>free fatty acids</i>
G6Pase	Glukose-6-Phosphatase
GABA	Gammaminobuttersäure
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GH	<i>growth-hormone</i>
GR	Glukokortikoidrezeptor
GRE	glukokortikoidresponsive Elemente
HDDST	<i>high-dose</i> Dexamethason-Suppressionstest
HOMA	<i>haemostatic model assessment</i>
HPA	<i>hypothalamic-pituitary-adrenocortical</i>
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
HSP	Hitzeschockprotein
HVL	Hypophysenvorderlappen
IGF-1	<i>insulin-like growth factor-1</i>
IGT	<i>impaired glucose tolerance</i>
IL	Interleukin

IKB	Inhibitorprotein- κ B
IPSS	<i>inferior petrosal sinus sampling</i>
ISI	<i>insulin-sensivity-index</i>
KHK	Kornare Herzkrankheit
LDDST	<i>low-dose Dexamethason-Suppressionstest</i>
LDL	<i>low-density lipoproteins</i>
LH	luteinisierendes Hormon
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
LOX	Lipoxygenase
MR	Mineralokortikoidrezeptor
MRT	Magnetresonanztomographie
MSH	melanozytenstimulierendes Hormon
NeoExNET	Exzellenznetzwerk für neuroendokrine Tumoren
NET	neuroendokriner Tumor
NFKB	<i>nuclear-factor-κB</i>
NIH	<i>national institutes of health</i>
NLS	nukleäre Lokalisierungssequenz
NNR	Nebennierenrinde
OGTT	oraler Glukosetoleranztest
PEPCK	Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PLA2	Phospholipase-A ₂
POMC	Proopiomelanocortin
PPAR- γ	<i>peroxisome proliferator-activated-receptor-γ</i>
PPND	<i>primary pigmented nodular adrenocortical disease</i>
RIA	<i>radioimmunoassay</i>
SCLC	<i>small cell lung cancer</i>
SSTR	Somatostatin-Rezeptor
Tab.	Tabelle
TNF	Tumornekrosefaktor
TSS	<i>trans-sphenoidal surgery</i>
UFC	<i>urinary free cortisol</i>
VWF	von-Willebrand-Faktor
WHO	<i>world health organisation</i>

7. Abbildungen und Tabellen

7.1 Abbildungen

Abbildung 1: Regulation der Hypothalamus-Hypophysen- Adrenocorticalen-Achse.....	06
-------------------------------------------------------------------------------------	----

7.2 Tabellen

Tabelle 1: Ätiologie des Cushing-Syndroms	07
Tabelle 2: Prävalenzen von Komorbiditäten bei Erstdiagnose eines Cushing-Syndroms	17
Tabelle 3: Symptome bei ektopter Sekretion von adrenocorticotropem Hormon (ACTH).....	31
Tabelle 4: Ursache einer ektopten adrenocorticotropen Hormon Sekretion (ECS).....	43
Tabelle 5: Nikotinabusus bei einzelnen Tumorentitäten	43
Tabelle 6: Symptome bei ektopter Sekretion von adrenocorticotropem Hormon (ACTH).....	48
Tabelle 7: Durchschnittswerte ausgewählter biochemischer Testverfahren bei ektopter Sekretion von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) ...	50
Tabelle 8: Bildgebende Verfahren bei ektopter Sekretion von adrenocorticotropem Hormon (ACTH)	52
Tabelle 9: Operative Therapieverfahren bei ektopter Sekretion von adrenocorticotropem Hormon (ACTH)	54
Tabelle 10: Operationszahlen nach Tumorentität bei ektopter Sekretion von adrenocorticotropem Hormon (ACTH).....	55
Tabelle 11: <i>Prognose</i> nach Tumorentität bei ektopter Sekretion von adrenocorticotropem Hormon (ACTH)	56
Tabelle 12: Mortalität nach Tumorentität bei ektopter Sekretion von adrenocorticotropem Hormon (ACTH).	57

8. Literatur

1. **Ammini AC, Tandon N, Gupta N, Bhalla AS, Devasenaspathy K, Kumar G, Sahoo JP, Chittawar S, Philip J, Baruah MP, Dwarakanath CS, Tripathi S.** Etiology and clinical profile of patients with Cushing's syndrome: A single center experience. *Indian J Endocrinol Metab.* 18:99. 2014.
2. **Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Niemann LK.** Cushing's syndrome. *Lancet.* 367:1605. 2006.
3. **Eckstein N, Haas B, Haas MD, Pfeiffer V.** Systemic therapy of Cushing's syndrome. *Orphanet J Rare Dis.*9:122. 2014.
4. **Raffin-Sanson ML, de Keyzer Y, Bertagna X.** Proopiomelanocortin, a polypeptide precursor with multiple functions: from physiology to pathological conditions. *Eur J Endocrinol.* 149:79. 2003.
5. **Dong W, Day R.** Gene expression of proprotein convertases in individual rat anterior pituitary cells and their regulation in corticotrophs mediated by glucocorticoids. *Endocrinology.* 143:254. 2002.
6. **Rivier C, Vale W.** Interaction of corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin on adrenocorticotropin secretion in vivo. *Endocrinology.* 113:939. 1983.
7. **Peytremann A, Nicholson WE, Brown RD, Liddle GW, Hardmann JG.** Comparative effects on angiotensin and ACTH on cyclic AMP and steroidogenesis in isolated bovine adrenal cells. *J Clin Invest.* 52: 835. 1973.
8. **Stevens A, White A.** ACTH: cellular peptide hormone synthesis and secretory pathways. *Results Probl Cell Differ.* 50:63. 2010.
9. **Newell-Price J, Trainer P, Perry L, Wass J, Grossmann A, Besser.** A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 43: 545. 1995.
10. **Purnell JQ, Brandon DD, Isabelle LM, Loriaux DL, Samuels MH.** Association of 24-hour cortisol production rates, cortisol-binding globulin, and plasma-free cortisol levels with body composition, leptin levels, and aging in adult men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 89:281. 2004.
11. **Ragnarsson O, Johannsson G.** Cushing's syndrome: a structured short- and long-term management plan for patients in remission. *Eur J Endocrinol.* 169:R139. 2013.
12. **Ammini AC, Tandon N, Gupta N, Bhalla AS, Devasenaspathy K, Kumar G, Sahoo JP, Chittawar S, Philip J, Baruah MP, Dwarakanath CS, Tripathi S.** Etiology and clinical profile of patients with Cushing's syndrome: A single center experience. *Indian J Endocrinol Metab.* 18:99. 2014.

13. **Odermatt A, Klusonova P.** 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase 1: Regeneration of active glucocorticoids is only part of the story. *J Steroid Biochem Mol Biol.* [Epub ahead of print]. 2014.
14. **Mazzioti G, Giustina A.** Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion. *Nat Rev Endocrinol* 9:265. 2013.
15. **Miller WL.** Steroidogenic enzymes. *Endocr Dev.* 13:1-18. 2008.
16. **Conway-Campbell BL, George CL, Pooley JR, Knight DM, Norman MR, Hager GL, Lightman SL.** The HSP90 molecular chaperone cycle regulates cyclical transcriptional dynamics of the glucocorticoid receptor and its coregulatory molecules CBP/p300 during ultradian ligand treatment. *Mol Endocrinol.* 25:944-54. 2011.
17. **Schäfer ST, Gessner S, Scherag A, Rump K, Frey UH, Siffert W, Westendorf AM, Steinmann J, Peters J, Adamzik M.** Hydrocortisone Fails to Abolish NF- κ B1 Protein Nuclear Translocation in Deletion Allele Carriers of the NFKB1 Promoter Polymorphism (-94ins/delATTG) and Is Associated with Increased 30-Day Mortality in Septic Shock. *PLoS One.* [ePub ahead of Print]. 2014.
18. **Scudeletti M, Musselli C, Lanza L, Peirano L, Puppo F, Indiveri F.** The immunological activity of corticosteroids. *Recenti Prog Med* 87:599. 1996.
19. **Zubiaga AM, Muñoz E, Huber BT.** Superinduction of IL-2 gene transcription in the presence of cycloheximide. *J Immunol.* 146:3857-63. 1991.
20. **Linnewiel-Hermoni K, Motro Y, Miller Y, Levy J, Sharoni Y.** Carotenoid derivatives inhibit nuclear factor kappa B activity in bone and cancer cells by targeting key thiol groups. *Free Radic Biol Med.* 75:105-20. 2014.
21. **Liang MC, Bardhan S, Pace EA, Rosman D, Beutler JA, Porco JA Jr, Gilmore TD.** Inhibition of transcription factor NF-kappaB signaling proteins IKKbeta and p65 through specific cysteine residues by epoxyquinone A monomer: correlation with its anti-cancer cell growth activity. *Biochem Pharmacol.* 71:634-45. 2006.
22. **Flower RJ.** Lipocortin and the mechanism of action of the glucocorticoids. *Br J Pharmacol.* 94:987-1015. 1988.
23. **Lättig J, Böhl M, Fischer P, Tischer S, Tietböhl C, Menschikowski M, Gutzeit HO, Metz P, Pisabarro MT.** Mechanism of inhibition of human secretory phospholipase A2 by flavonoids: rationale for lead design. *J Comput Aided Mol Des.* 21:473-83. 2007.
24. **Refojo D, Liberman AC, Holsboer F, Arzt E.** Transcription factor-mediated molecular mechanisms involved in the functional cross-talk between cytokines and glucocorticoids. *Immunol Cell Biol.* 79:385-94. 2001.

25. **Costas M, Trapp T, Pereda MP, Sauer J, Rupprecht R, Nahmod VE, Reul JM, Holsboer F, Arzt E.** Molecular and functional evidence for in vitro cytokine enhancement of human and murine target cell sensitivity to glucocorticoids. TNF-alpha priming increases glucocorticoid inhibition of TNF-alpha-induced cytotoxicity/apoptosis. *J Clin Invest.* 98:1409-16. 1996.
26. **Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A, Pereira AM.** The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. *Eur J Endocrinol.* 167:311-26. 2012.
27. **Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Roelfsema F, van Aken MO, Voormolen JH, Romijn JA.** Mortality in patients treated for Cushing's disease is increased, compared with patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 92:976-81. 2007.
28. **Gomez RM, Albiger NM, Diaz AG, Moncet D, Pitoia FA & Bruno OD.** Effect of hypercortisolism control on high blood pressure in Cushing's syndrome. *Medicina* 67:439-444. 2007.
29. **Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, De Martino MC, Filippella M, di Somma C, Lombardi G, Colao A.** Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88:2527-2533. 2003.
30. **Fallo F, Sonino N, Barzon L, Pistorello M, Pagotto U, Paoletta A & Boscaro M.** Effect of surgical treatment on hypertension in Cushing's syndrome. *American Journal of Hypertension.* 9:77-80. 1996.
31. **Odermatt A, Kratschmar DV.** Tissue-specific modulation of mineralocorticoid receptor function by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases: an overview. *Mol. Cell. Endocrinol.* 350: 168-186. 2012.
32. **Ericson-Neilsen W, Kaye AD.** Steroids: pharmacology, complications, and practice delivery issues. *Ochsner J.* 14:203-7. 2014.
33. **Meinel S, Gekle M, Grossmann C.** Mineralocorticoid receptor signaling: Crosstalk with membrane receptors and other modulators. *Steroids.* [Epub ahead of print]. 2014
34. **Meyburgh D1, Malan L, Van Rooyen JM, Potgieter JC.** Cardiovascular, cortisol and coping responses in urban Africans: the SAPBA study. *Cardiovasc J Afr.* 23:28-33. 2012.
35. **Fatti LM1, Bottasso B, Invitti C, Coppola R, Cavagnini F, Mannucci PM.** Markers of activation of coagulation and fibrinolysis in patients with Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest.* 23:145-50. 2000.
36. **Kadmiel M, Cidlowski JA.** Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. *Trends Pharmacol Sci.* 34:518-30. 2013.
37. **Oakley RH, Cidlowski JA.** Cellular processing of the glucocorticoid receptor gene and protein: new mechanisms for generating tissue-specific actions of glucocorticoids. *J Biol Chem.* 286:3177-84. 2011.

38. **Rose AJ, Vegiopoulos A, Herzig S.** Role of glucocorticoids and the glucocorticoid receptor in metabolism: insights from genetic manipulations. *J Steroid Biochem Mol Biol* . 122):10-20. 2010.
39. **Vegiopoulos A, Herzig S.** Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases. *Mol Cell Endocrinol*. 275:43-6. 2007.
40. **Anstee QM, Goldin RD.** Mouse models in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis research. *Int J Exp Pathol*.87:1-16. 2006.
41. **Alberts P, Rönquist-Nii Y, Larsson C, Klingström G, Engblom L, Edling N, Lidell V, Berg I, Edlund PO, Ashkzari M, Sahaf N, Norling S, Berggren V, Bergdahl K, Forsgren M, Abrahmsén L.** Effect of high-fat diet on KKAy and ob/ob mouse liver and adipose tissue corticosterone and 11-dehydrocorticosterone concentrations. *Horm Metab Res*. 37:402-7. 2005.
42. **Slavin BG, Ong JM, Kern PA.** Hormonal regulation of hormone-sensitive lipase activity and mRNA levels in isolated rat adipocytes. *J Lipid Res*. 35:1535-41. 1994.
43. **Glass DJ.** Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways. *Int J Biochem Cell Biol*. 37:1974-84. 2005.
44. **Hasselgren PO, Fischer JE.** Counter-regulatory hormones and mechanisms in amino acid metabolism with special reference to the catabolic response in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2:9-14. 1999.
45. **Jia D, O'Brien CA, Stewart SA, Manolagas SC, Weinstein RS.** Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. *Endocrinology*. 147:5592-9. 2006.
46. **Baschant U, Lane NE, Tuckermann J.** The multiple facets of glucocorticoid action in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 8:645-55. 2012.
47. **Sonino N, Fava GA, Raffi AR, Boscaro M, Fallo F.** Clinical correlates of major depression in Cushing's disease. *Psychopathology*. 31:302-6. 1998.
48. **Bourdeau I, Bard C, Noël B, Leclerc I, Cordeau MP, Bélair M, Lesage J, Lafontaine L, Lacroix A.** Loss of brain volume in endogenous Cushing's syndrome and its reversibility after correction of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 87:1949-54. 2002.
49. **Tronche F, Kellendonk C, Kretz O, Gass P, Anlag K, Orban PC, Bock R, Klein R, Schütz G.** Disruption of the glucocorticoid receptor gene in the nervous system results in reduced anxiety. *Nat Genet*. 23:99-103. 1999.
50. **Wei Q, Fentress HM, Hoversten MT, Zhang L, Hebda-Bauer EK, Watson SJ, Sholtz AF, Akil H.** Early-life forebrain glucocorticoid receptor overexpression increases anxiety behavior and cocaine sensitization. *Biol Psychiatry*. 71:224-31. 2012.
51. **Sanchis A, Alba L, Latorre V, Sevilla LM, Pérez P.** Keratinocyte-targeted overexpression of the glucocorticoid receptor delays cutaneous wound healing. *PLoS One*. 7:e29701. 2012.

52. **Faggiano A, Pivonello R, Melis D, Filippella M, Di Somma C, Petretta M, Lombardi G, Colao A.** Nephrolithiasis in Cushing's disease: prevalence, etiopathogenesis, and modification after disease cure. *J Clin Endocrinol Metab.* 88:2076-80. 2003.
53. **De Leo M, Pivonello R, Auriemma RS, Cozzolino A, Vitale P, Simeoli C, De Martino MC, Lombardi G, Colao A.** Cardiovascular disease in Cushing's syndrome: heart versus vasculature. *Neuroendocrinology.* 1:50-4. 2010.
54. **Mancini T, Kola B, Mantero F, Boscaro M, Arnaldi G.** High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. *Clin Endocrinol (Oxf).* 61:768-77. 2004.
55. **Van Zaane B, Nur E, Squizzato A, Dekkers OM, Twickler MT, Fliers E, Gerdes VE, Büller HR, Brandjes DP.** Hypercoagulable state in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 94:2743-50. 2009.
56. **Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd.** Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 158:585-93. 1998.
57. **Boscaro M, Sonino N, Scarda A, Barzon L, Fallo F, Sartori MT, Patrassi GM, Girolami A.** Anticoagulant prophylaxis markedly reduces thromboembolic complications in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 87:3662-6. 2002.
58. **Colao A, Pivonello R, Spiezia S, Faggiano A, Ferone D, Filippella M, Marzullo P, Cerbone G, Siciliani M, Lombardi G.** Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *J Clin Endocrinol Metab.* 84:2664-72. 1999.
59. **Andrew R, Gale CR, Walker BR, Seckl JR, Martyn CN.** Glucocorticoid metabolism and the Metabolic Syndrome: associations in an elderly cohort. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 110:284-90. 2002.
60. **Terzolo M, Pia A, Alì A, Osella G, Reimondo G, Bovio S, Daffara F, Procopio M, Paccotti P, Borretta G, Angeli A.** Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab.* 87:998-1003. 2002.
61. **Barahona MJ, Sucunza N, Resmini E, Fernández-Real JM, Ricart W, Moreno-Navarrete JM, Puig T, Farrerons J, Webb SM.** Persistent body fat mass and inflammatory marker increases after long-term cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 94:3365-71. 2009.
62. **Tauchmanová L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzzo V, Palmieri EA, Fazio S, Lombardi G.** Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 87:4872-8. 2002.
63. **Kaltsas G, Manetti L, Grossman AB.** Osteoporosis in Cushing's syndrome. *Front Horm Res.* 30:60-72. 2002.

64. **Di Somma C, Pivonello R, Loche S, Faggiano A, Klain M, Salvatore M, Lombardi G, Colao A.** Effect of 2 years of cortisol normalization on the impaired bone mass and turnover in adolescent and adult patients with Cushing's disease: a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 58:302-8. 2003.
65. **Gennari L, Bilezikian JP.** Glucocorticoid-induced osteoporosis: hope on the HORIZON. *Lancet*. 373:1225-6. 2009.
66. **Hermus AR, Smals AG, Swinkels LM, Huysmans DA, Pieters GF, Sweep CF, Corstens FH, Kloppenborg PW.** Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 80:2859-65. 1995.
67. **Pecori Giraldi F, Moro M, Cavagnini F; Study Group on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis of the Italian Society of Endocrinology.** Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 88:1554-8. 2003.
68. **Dorn LD, Burgess ES, Friedman TC, Dubbert B, Gold PW, Chrousos GP.** The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after correction of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 82:912-9. 1997.
69. **van Aken MO, Pereira AM, Biermasz NR, van Thiel SW, Hoftijzer HC, Smit JW, Roelfsema F, Lamberts SW, Romijn JA.** Quality of life in patients after long-term biochemical cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 90:3279-86. 2005.
70. **Tiemensma J, Biermasz NR, Middelkoop HA, van der Mast RC, Romijn JA, Pereira AM.** Increased prevalence of psychopathology and maladaptive personality traits after long-term cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 95:E129-41. 2010.
71. **Starkman MN, Giordani B, Berent S, Schork MA, Scheingart DE.** Elevated cortisol levels in Cushing's disease are associated with cognitive decrements. *Psychosom Med*. 63:985-93. 2001.
72. **Forget H, Lacroix A, Cohen H.** Persistent cognitive impairment following surgical treatment of Cushing's syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 27:367-83. 2002.
73. **Ntali G, Asimakopoulou A, Siamatras T, Komninos J, Vassiliadi D, Tzanela M, Tsagarakis S, Grossman AB, Wass JA, Karavitaki N.** Mortality in Cushing's syndrome: systematic analysis of a large series with prolonged follow-up. *Eur J Endocrinol*. 169:715-23. 2013.
74. **Psaras T, Milian M, Hattermann V, Freiman T, Gallwitz B, Honegger J.** Demographic factors and the presence of comorbidities do not promote early detection of Cushing's disease and acromegaly. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 119:21-5. 2011.
75. **Prague JK, May S, Whitelaw BC.** Cushing's syndrome. *BMJ*. 346:f945. 2013.

76. **Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, Ronci-Chaix N, Bex V, Vergnot V, Gin H, Roger P, Tabarin A.** Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 88:5808-13. 2003.
77. **Contreras LN, Cardoso E, Lozano MP, Pozzo J, Pagano P, Claus-Hermberg H.** Detection of preclinical Cushing's syndrome in overweight type 2 diabetic patients. *Medicina (B Aires).* 60:326-30. 2000.
78. **Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, Nieman LK.** Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 90:3077-83. 2005.
79. **Castro Md, Moreira AC.** Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 51:1191-8. 2007.
80. **Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A.** The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev.* 19:647-72. 1998.
81. **Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, Findling JW, Gaillard RC, Grossman AB, Kola B, Lacroix A, Mancini T, Mantero F, Newell-Price J, Nieman LK, Sonino N, Vance ML, Giustina A, Boscaro M.** Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 88:5593-602. 2003.
82. **Putignano P, Kaltsas GA, Satta MA, Grossman AB.** The effects of anti-convulsant drugs on adrenal function. *Horm Metab Res.* 30:389-97. 1998.
83. **Isidori AM, Kaltsas GA, Mohammed S, Morris DG, Jenkins P, Chew SL, Monson JP, Besser GM, Grossman AB.** Discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in establishing the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 88:5299-306. 2003.
84. **Findling JW, Raff H, Aron DC.** The low-dose dexamethasone suppression test: a reevaluation in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 89:1222-6. 2004.
85. **Chriguer RS, Elias LL, da Silva IM Jr, Vieira JG, Moreira AC, de Castro M.** Glucocorticoid sensitivity in young healthy individuals: in vitro and in vivo studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 90:5978-84. 2005.
86. **Findling JW, Raff H.** Newer diagnostic techniques and problems in Cushing's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 28:191-210. 1999.
87. **Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Nieman LK.** A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab.* 83:1163-7. 1998.
88. **Walker RF, Riad-Fahmy D, Read GF.** Adrenal status assessed by direct radioimmunoassay of cortisol in whole saliva or parotid saliva. *Clin Chem.* 24:1460-3. 1978.

89. **Umeda T, Hiramatsu R, Iwaoka T, Shimada T, Miura F, Sato T.** Use of saliva for monitoring unbound free cortisol levels in serum. *Clin Chim Acta.* 110:245-53. 1981.
90. **Raff H, Homar PJ, Burns EA.** Comparison of two methods for measuring salivary cortisol. *Clin Chem.* 48:207-8. 2002.
91. **Baid SK, Sinaii N, Wade M, Rubino D, Nieman LK.** Radioimmunoassay and tandem mass spectrometry measurement of bedtime salivary cortisol levels: a comparison of assays to establish hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 92:3102-7. 2007.
92. **Liu H, Bravata DM, Cabacchan J, Raff H, Ryzen E.** Elevated late-night salivary cortisol levels in elderly male type 2 diabetic veterans. *Clin Endocrinol (Oxf).* 63:642-9. 2005.
93. **Vogeser M, Durner J, Seliger E, Auernhammer C.** Measurement of late-night salivary cortisol with an automated immunoassay system. *Clin Chem Lab Med.* 44:1441-5. 2006.
94. **Yanovski JA, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Nieman LK.** Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. A new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *JAMA.* 269:2232-8. 1993
95. **Yanovski JA, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Nieman LK.** The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test differentiates mild Cushing's disease from normal physiology. *J Clin Endocrinol Metab.* 83:348-52. 1998.
96. **Duclos M, Corcuff JB, Roger P, Tabarin A.** The dexamethasone-suppressed corticotrophin-releasing hormone stimulation test in anorexia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf).* 51:725-31. 1999.
97. **Moro M, Putignano P, Losa M, Invitti C, Maraschini C, Cavagnini F.** The desmopressin test in the differential diagnosis between Cushing's disease and pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab.* 85:3569-74. 2000.
98. **Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH.** Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med.* 10:817-20. 1994.
99. **Stewart PM, Walker BR, Holder G, O'Halloran D, Shackleton CH.** 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase activity in Cushing's syndrome: explaining the mineralocorticoid excess state of the ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 12:3617-20. 1995.
100. **Aron DC, Raff H, Findling JW.** Effectiveness versus efficacy: the limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 82:1780-5. 1997.

101. **Newell-Price J, Morris DG, Drake WM, Korbonits M, Monson JP, Besser GM, Grossman AB.** Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 87:1640-5. 2002.
102. **Reimondo G, Paccotti P, Minetto M, Termine A, Stura G, Bergui M, Angeli A, Terzolo M.** The corticotrophin-releasing hormone test is the most reliable noninvasive method to differentiate pituitary from ectopic ACTH secretion in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 58:718-24. 2003.
103. **Invitti C, Pecori Giralardi F, de Martin M, Cavagnini F.** 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 84:440-8. 1999.
104. **Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Miller DL, Katz DA, Cutler GB Jr, Loriaux DL.** Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 325:897-905. 1991.
105. **Lindsay JR, Nieman LK.** Differential diagnosis and imaging in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 34:403-21. 2005.
106. **Swearingen B, Katznelson L, Miller K, Grinspoon S, Waltman A, Dorer DJ, Klibanski A, Biller BM.** Diagnostic errors after inferior petrosal sinus sampling. *J Clin Endocrinol Metab.* 89:3752-63. 2004.
107. **Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK.** Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 90:4955-62. 2005.
108. **Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznick RH, Jenkins PJ, Monson JP, Grossman AB, Besser GM.** The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 91:371-7. 2006.
109. **Pacak K, Ilias I, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Nieman LK.** The role of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and [(111)In]-diethylenetriaminepentaacetate-D-Phe-pentetreotide scintigraphy in the localization of ectopic adrenocorticotropin-secreting tumors causing Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 5:2214-21. 2004.
110. **Fleseriu M.** Medical management of persistent and recurrent Cushing disease. *Neurosurg Clin N Am.* 23:653-68. 2012.
111. **Culler MD.** Somatostatin-dopamine chimeras: a novel approach to treatment of neuroendocrine tumors. *Horm Metab Res.* 43:854-7. 2011.
112. **de Bruin C, Felders RA, Lamberts SW, Hofland LJ.** Somatostatin and dopamine receptors as targets for medical treatment of Cushing's Syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 10:91-102. 2009.
113. **Forman SA.** Clinical and molecular pharmacology of etomidate. *Anesthesiology.* 114:695-707. 2011.
114. **Watt I, Ledingham IM.** Mortality amongst multiple trauma patients admitted to an intensive therapy unit. *Anaesthesia.* 39:973-81. 1984.
115. **Wagner RL, White PF, Kan PB, Rosenthal MH, Feldman D.** Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N Engl J Med.* 310:1415-21. 1984.

116. **Preda VA, Sen J, Karavitaki N, Grossman AB.** Etomidate in the management of hypercortisolaemia in Cushing's syndrome: a review. *Eur J Endocrinol.* 167:137-43. 2012
117. **Issemann I, Green S.** Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature.*347:645-50. 1990.
118. **Heaney AP, Fernando M, Yong WH, Melmed S.** Functional PPAR-gamma receptor is a novel therapeutic target for ACTH-secreting pituitary adenomas. *Nat Med.* 8:1281-7. 2002.
119. **Heaney AP, Fernando M, Melmed S.** Functional role of estrogen in pituitary tumor pathogenesis. *J Clin Invest.* 109:277-83. 2002.
120. **Bogazzi F, Ultimieri F, Raggi F, Russo D, Vanacore R, Guida C, Viacava P, Cecchetti D, Acerbi G, Brogioni S, Cosci C, Gasperi M, Bartalena L, Martino E.** PPARgamma inhibits GH synthesis and secretion and increases apoptosis of pituitary GH-secreting adenomas. *Eur J Endocrinol.* 150:863-75. 2004.
121. **Gruszka A, Kunert-Radek J, Pawlikowski M.** Rosiglitazone, PPAR-gamma receptor ligand, decreases the viability of rat prolactin-secreting pituitary tumor cells in vitro. *Neuro Endocrinol Lett.* 1:51-4. 2005.
122. **Ambrosi B, Dall'Asta C, Cannavo S, Libe R, Vigo T, Epaminonda P, Chiodini I, Ferrero S, Trimarchi F, Arosio M, Beck-Peccoz P.** Effects of chronic administration of PPAR-gamma ligand rosiglitazone in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2:173-8. 2004
123. **Suri D, Weiss RE.** Effect of pioglitazone on adrenocorticotrophic hormone and cortisol secretion in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 3:1340-6. 2005.
124. **Cannavò S, Arosio M, Almoto B, Dall'Asta C, Ambrosi B.** Effectiveness of long-term rosiglitazone administration in patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 63:118-9. 2005
125. **European Medicines Agency.** European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisations for oral ketoconazole. *London: EMA/458028/2013.* 2013.
126. **Loose DS, Kan PB, Hirst MA, Marcus RA, Feldman D.** Ketoconazole blocks adrenal steroidogenesis by inhibiting cytochrome P450-dependent enzymes. *J Clin Invest.* 5:1495-9. 1983
127. **Castinetti F, Guignat L, Giraud P, Muller M, Kamenicky P, Drui D, Caron P, Luca F, Donadille B, Vantghem MC, Bihan H, Delemer B, Raverot G, Motte E, Philippon M, Morange I, Conte-Devolx B, Quinquis L, Martinie M, Vezzosi D, Le Bras M, Baudry C, Christin-Maitre S, Goichot B, Chanson P, Young J, Chabre O, Tabarin A, Bertherat J, Brue T.** Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? *J Clin Endocrinol Metab.* 5:1623-30. 2014
128. **Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, Rossetto R, Buci L, Sperone P, Grossrubatscher E, Reimondo G, Bollito E, Papotti M, Saeger W, Hahner S, Koschker AC, Arvat E, Ambrosi B, Loli P, Lombardi G, Mannelli M, Bruzzi P, Mantero F, Allolio B, Dogliotti L, Berruti A.** Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med.* 356:2372-80. 2007.
129. **Ortiz LD, Syro LV, Scheithauer BW, Rotondo F, Uribe H, Fadul CE, Horvath E, Kovacs K.** Temozolomide in aggressive pituitary adenomas and carcinomas. *Clinics (Sao Paulo).* 67:119-23. 2012.

130. **Breen KM, Mellon PL.** Influence of stress-induced intermediates on gonadotropin gene expression in gonadotrope cells. *Mol Cell Endocrinol.* 385:71-7. 2014.
131. **Oßwald A, Plomer E, Dimopoulou C, Milian M, Blaser R, Ritzel K, Mickisch A, Knerr F, Stanojevic M, Hallfeldt K, Schopohl J, Kuhn KA, Stalla G, Beuschlein F, Reincke M.** Favorable long-term outcomes of bilateral adrenalectomy in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 171:209-15. 2014.
132. **Karageorgiadis AS, Papadakis GZ, Biro J, Keil MF, Lyssikatos C, Quezado MM, Merino M, Schrupp DS, Kebebew E, Patronas NJ, Hunter MK, Alwazeer MR, Karaviti LP, Balazs AE, Lodish MB, Stratakis CA.** Ectopic ACTH and CRH co-secreting tumors in children and adolescents causing Cushing syndrome: a diagnostic enigma and how to solve it. *J Clin Endocrinol Metab.* [Epub ahead of print]. 2014.
133. **Becker M, Aron DC.** Ectopic ACTH syndrome and CRH-mediated Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 23:585-606. 1994.
134. **Liddle GW, Island DP, Ney RL, Nicholson WE, Shimizu N.** Nonpituitary neoplasms and Cushing's syndrome. Ectopic "adrenocorticotropin" produced by nonpituitary neoplasms as a cause of Cushing's syndrome. *Arch Intern Med.* 111:471-5. 1963
135. **Wajchenberg BL, Mendonca BB, Liberman B, Pereira MA, Carneiro PC, Wakamatsu A, Kirschner MA.** Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Endocr Rev.* 15:752-87. 1994.
136. **Jex RK, van Heerden JA, Carpenter PC, Grant CS.** Ectopic ACTH syndrome. Diagnostic and therapeutic aspects. *Am J Surg.* 2:276-82. 1985.
137. **Kuhn JM, Proeschel MF, Seurin DJ, Bertagna XY, Luton JP, Girard FL.** Comparative assessment of ACTH and lipotropin plasma levels in the diagnosis and follow-up of patients with Cushing's syndrome: a study of 210 cases. *Am J Med.* 86:678-84. 1989.
138. **Aniszewski JP, Young WF Jr, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA.** Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World J Surg.* 25:934-40. 2001
139. **Imura H, Matsukura S, Yamamoto H, Hirata Y, Nakai Y.** Studies on ectopic ACTH-producing tumors. II. Clinical and biochemical features of 30 cases. *Cancer.* 35:1430-7. 1975.
140. **Findling JW, Tyrrell JB.** Occult ectopic secretion of corticotropin. *Arch Intern Med.* 146:929-33. 1986.
141. **Howlett TA, Drury PL, Perry L, Doniach I, Rees LH, Besser GM.** Diagnosis and management of ACTH-dependent Cushing's syndrome: comparison of the features in ectopic and pituitary ACTH production. *Clin Endocrinol (Oxf).* 24:699-713. 1986.
142. **Wajchenberg BL, Mendonça B, Liberman B, Adelaide M, Pereira A, Kirschner MA.** Ectopic ACTH syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 53:139-51. 1995.
143. **Tørring O, Bucht E, Thorén M, Sjöberg HE.** Plasma calcitonin response to a calcium clamp in endogenous Cushing's syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh).* 111:258-63. 1986.

144. **Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH Jr.** Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab.* 89:1512-25. 2004.
145. **Urszula J Łopuszańska, Katarzyna Skórzyńska-Dziduszko, Krystyna Lupa-Zatwarnicka, Marta Makara-Studzińska.** Mental illness and metabolic syndrome – a literature review. *Ann Agric Environ Med.* 4:815–821. 2014.

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich einigen Menschen meinen besonderen Dank aussprechen, ohne deren Hilfe und vielfältige Unterstützung die Anfertigung und Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Hierbei gilt mein besonderer Dank zunächst meinem Doktorvater Herrn Professor Reincke, nicht zuletzt auch für die unermüdliche großzügige Motivation und Ermutigung.

Sein Langmut; seine Fachkompetenz und zweckdienlichen Anregungen, aber vor allem seine moralische Unterstützung und der menschliche Halt haben mir den Mut zur Anfertigung und Vollendung dieser Arbeit gegeben. Deshalb gebührt ihm mein besonders herauszustellender Dank.

Weiterhin bedanken möchte ich mich auch bei zahlreichen Menschen, die auf so unterschiedliche Weise einen Teil zu dieser Arbeit beigetragen haben, ob Mitarbeiter der endokrinologischen Ambulanz, Archivverwalter, EDV-Angestellte oder Ärzte der IV. medizinischen Klinik.

Besonders danke ich auch meinem Liebsten für seine außergewöhnliche und unermüdliche Motivation zur Fertigstellung dieser Dissertation.

Mein umfassender Dank gilt meinen Eltern, die mir nicht nur meinen bisherigen Lebensweg ermöglicht haben, sondern mich in jeder Lebenssituation auf unglaublich liebevolle Weise unterstützt und begleitet haben.

Meiner geliebten, unvergessenen Maman möchte ich diese Arbeit widmen.

Affidavit

	LUDWIG- MAXIMILIANS- UNIVERSITÄT MÜNCHEN	Promotionsbüro Medizinische Fakultät		
Eidesstattliche Versicherung				

Elsishans, Anne
Name, Vorname

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

Das ektope Cushing-Syndrom: Klinik, Diagnostik und Prognose 1990-2012 an der Medizinischen Klinik

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

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

Mannheim, 08.04.2023
Ort, Datum

Anne Elsishans
Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand