

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie

Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Manfred Westphal

**Bedeutung der Sinus cavernosus
Katheterisierung bei der Diagnostik des
Morbus Cushing**

10 Jahre Erfahrung mit CSS

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Humanmedizin
am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

vorgelegt von
Philine van Leyen

Hamburg, 2014

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, Vorsitzender: PD Dr. Jörg Flitsch

Prüfungsausschuss, Gutachter: PD Dr. Jens Aberle

Prüfungsausschuss, Gutachter: PD Dr. Friedrich Buck

Für meine Familie

Die Neugier steht immer an erster Stelle eines Problems, das gelöst werden will.

-Galileo Galilei

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Historisches	1
1.2	Anatomie, Topographie und Hormone der Hypophyse	2
1.3	Hypophysenadenome	3
1.4	Physiologie der Glukokortikosteroide	4
1.5	Cushing-Syndrom	5
1.5.1	Diagnostik bei Verdacht auf ein Cushing-Syndrom	7
1.5.2	Differentialdiagnosen	13
1.5.3	Morbus Cushing	13
1.5.3.1	Therapie eines Morbus Cushing	14
1.5.4	Therapie eines Cushing-Syndroms	16
1.5.5	Prognose eines Cushing-Syndroms	16
1.5.5.1	Diagnostik und Therapie der Komplikationen	16
1.6	Fragestellung	17
2	Material und Methoden	18
2.1	Datengewinnung	18
2.2	Exceltabelle zu den erhobenen Daten	18
2.3	Patientenkollektiv	19
2.4	Endokrinologische Untersuchungen und MRT	19
2.5	Sinus cavernosus-Katheteruntersuchung (CSS)	20
2.5.1	Durchführung	20
2.5.2	Durchleuchtungszeit und -dosis	21
2.6	Transspheoidale Adenomektomie	23
2.7	Statistische Methoden	23
3	Ergebnisse	25
3.1	Patientenkollektiv	25
3.1.1	Frauen-Männer-Verteilung	25
3.1.2	Altersverteilung	25
3.2	Voroperationen	26
3.3	Labor- und MRT-Ergebnisse	26
3.4	Sinus cavernosus-Katheter-Ergebnisse	29
3.4.1	Zentral-periphere Gradienten	29
3.4.2	Erreichte Positionen	30
3.4.3	Durchleuchtungszeit und -dosis	30
3.4.4	Komplikationen	31
3.5	Transnasale transspheoidale Hypophysenoperation	31
3.5.1	Nach CSS keine Hypophysenoperation	31
3.5.2	Durchgeführte TSS	33
3.5.3	Komplikationen	33
3.5.4	Quetschpräparat- und Histologie-Ergebnisse	33
3.5.5	Größe der ACTH-produzierenden Hypophysenadenome	34
3.6	CSS-Ergebnisse in Bezug zu den OP-Ergebnissen	34
3.6.1	Statistische Bewertung der CSS-Methode	36
4	Diskussion	37

5	Zusammenfassung	44
6	Abkürzungsverzeichnis	45
7	Abbildungsverzeichnis	47
8	Literaturverzeichnis	49
9	Danksagung	55
10	Lebenslauf	56
11	Eidesstattliche Versicherung	57

1 Einleitung

1.1 Historisches

Hypophysenerkrankungen mit ihren vielfältigen klinischen Erscheinungsformen, ihre Diagnostik und Therapie beschäftigt die Menschheit bereits eine geraume Zeit. Der chirurgische Zugriff zur Hypophyse entwickelte sich in mehreren Schritten. Erstmals wurde eine Operation in der Sellaeregion über einen transcraniellen Zugang durch Sir V. Horsley 1889 erfolgreich durchgeführt. Der transnasale Zugang zur Sella wurde von H. Schloffer 1907 zum ersten Mal verwendet. Der Durchbruch des transsphenoidalen Zugangs zur Sella und dessen Modifikationen wird u.a. H. W. Cushing zugeschrieben [1], ferner sind O. Hirsch, A. E. Halstead und T. Kocher zu nennen [2, 3, 4, 5]. G. Guiot und J. Hardy sind die Einführung der Radiofluoroskopie¹ und des Operationsmikroskops zu verdanken [5].

Der Neurochirurg H. W. Cushing (1869-1939) wurde durch eine 23-jährige Patientin mit einem außergewöhnlichen Symptomkomplex auf die, später als Cushing-Syndrom bekannte, Erkrankung aufmerksam und gab ihr den Namen "pituitary basophilism". Um 1912 veröffentlichte Cushing, ohne genaue Kenntnisse über die Mechanismen der Erkrankung, seine erste Monografie: "The pituitary body and its disorders" [6]. Zwanzig Jahre später verfasste er erneut eine Arbeit, "Pituitary basophilism", in der er von weiteren elf Patienten mit ähnlichen klinischen Symptomen schrieb. Obwohl die Symptomatik durch andere bereits früher beschrieben worden war (Weber, 1926; Leyton, Turnbull & Bratton, 1931) [7], wurde sie aufgrund der größeren Anzahl der von Cushing untersuchten Patienten als *Cushing-Syndrom* bekannt. Bei einem seiner untersuchten Patienten fand man post mortem ein Nebennierenadenom, das jedoch zu diesem Zeitpunkt noch nicht mit der vorausgegangenen Symptomatik in Zusammenhang gebracht wurde [6].

Bei dem Cushing-Syndrom kommt es zu einer pathologisch erhöhten Cortisonwirkung [8]. 1936 klärte Kendall et al. unter anderem die chemische Struktur von Cortison auf, welches sie "compound E" benannten. Zur selben Zeit tätigten Tadeus Reichstein und seine Gruppe ähnliche Studien, doch verwendeten sie eine andere Terminologie, wohingegen Wintersteiner und Pfiffner wiederum andere Namen gebrauchten, was zu einer langen Verwirrung der Nomenklatur führte.

Mit 11-Desoxycorticosteron gelang 1937 Reichsteins Gruppe die erste synthetische Herstellung von Nebennierenrindensteroiden. Eine erstmalige Injektion von Cortisonpräparaten bei Patienten mit rheumatischer Arthritis wurde um 1948 vorgenommen. Dabei wurden deren vorteilhafte Effekte auf Muskelsteife und -schmerz dokumentiert. 1950 bekamen Hench, der erste Rheumatologe, Kendall und Reichstein für ihre diesbezügliche wissenschaftliche Arbeit den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin verliehen [6].

Im Laufe der Zeit wurde auch die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, kurz HPA-Achse) aufgeklärt und herausgefunden, dass die häufigste Ursache eines endogenen Cushing-Syndroms ein ACTH- (Adrenocorticotropes Hor-

¹ Röntgendurchleuchtung

mon) produzierendes Hypophysenadenom ist. Dass die Kontrolle über die Glukokortikoidfreisetzung aus der Nebennierenrinde über den Hypophysenvorderlappen (kurz HVL) erfolgt, wurde von Smith, Ingle und Kendall angeregt [9]. Die Hypothese, dass ein hypothalamischer Faktor sezerniert und die ACTH-Freisetzung aus dem HVL in Folge stimuliert wird, stammte von G. W. Harris (1948) [10, 11, 9, 12]. Dieser hypothalamische Faktor wurde erst 1981 von Vale et al. chemisch charakterisiert [10, 9].

Trotz der fortgeschrittenen wissenschaftlichen Erkenntnisse bleibt die Diagnostik und Therapie eines Cushing-Syndroms in manchen Fällen durchaus schwierig, welches in dieser Dissertation insbesondere in Bezug des Morbus Cushing erläutert wird [13, 14].

Die Methode der direkten Blutentnahme aus dem Sinus cavernosus mit intraoperativer ACTH-Bestimmung wurde 1989 von Dr. Lüdecke erläutert [15]. Aufgrund von Schwierigkeiten bei der Standardisierung dieser Methode erreichte sie allerdings keine breite Akzeptanz [14]. Die präoperative Sinus cavernosus Blutentnahme wurde erstmalig 1993 von Teramoto et al. beschrieben [16]. In dieser Dissertation wird es um die Bedeutung der Sinus cavernosus Blutentnahmen zur Seitenlokalisation von ACTH-produzierenden Hypophysenadenomen, welche den Morbus Cushing verursachen, gehen.

1.2 Anatomie, Topographie und Hormone der Hypophyse

Die Hypophyse (auch Glandula pituitaria oder Hirnanhangsdrüse) befindet sich in der Fossa hypophysialis, einem Teil der Sella turcica (sog. Türkensattel)² des os sphenoidalis (auch Keilbein). Sie ist in etwa erbsengroß (10-12mm im Quer- und je 8mm im Längsschnitt und vertikalen Durchmesser) und wiegt ca. 0,5g. Zu beiden Seiten von ihr befindet sich der Sinus cavernosus, ein venöses Geflecht, in dem jeweils die Arteria carotis interna ihren siphonähnlichen Verlauf nimmt. Desweiteren ziehen die Nervi oculomotorii, trochleares, abducens und Äste des Nervus trigeminus hindurch. Die beiden Sinus sind durch Quersinus im vorderen und hinteren Sellabereich verbunden, wo Verbindungen zum Sinus petrosus inferior als Hauptabfluss bestehen.

Operativ zugänglich ist die Hypophyse über den direkt ventro-kaudal von ihr liegenden Sinus sphenoidalis³, dem sog. transsphenoidalen Zugang [1, 17].

In Abb. 1 sind das Gehirn und die umgebenden knöchernen Strukturen in der Sagittalebene als schematische Zeichnung abgebildet. Die Hypophyse ist mit einem Pfeil markiert.

Die Hypophyse besteht entwicklungsgeschichtlich gesehen aus zwei unterschiedlichen Anteilen [17]. Die Neurohypophyse (auch Hypophysenhinterlappen, HHL) gehört zum zentralen Nervensystem (Teil des Dienzephalons) [18] wohingegen die Adenohypophyse (auch Hypophysenvorderlappen, HVL) ihren Ursprung aus dem Rachendach, der sog. Rathke-Tasche, hat [19]. Die Hypophyse untergliedert sich in die Pars tuberalis am Übergang zum Hypophysenstiel, Pars intermedia, die als Überbleibsel der Rathke-Tasche anzusehen ist, und Pars distalis zum HHL hin [17]. Während die HHL-Hormone, Antidiuretisches Hormon (ADH) und Oxytocin, im Hypothalamus produziert werden und über axonalen Transport zu ihrem Freisetzungsort, dem

² Die Sella turcica befindet sich in der mittleren Schädelgrube.

³ Der Sinus sphenoidalis zählt zu den sog. Nasennebenhöhlen.

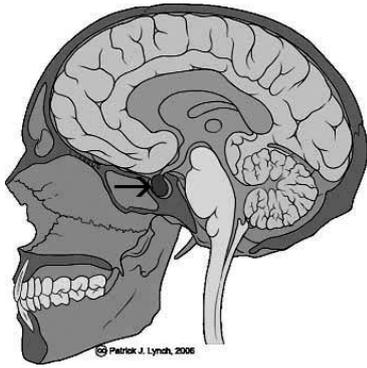


Abbildung 1: Schematische Zeichnung eines sagittalen Schädelschnitts mit Hypophysenmarkierung[J. Lynch,2006]

HHL, gelangen [17], besteht bei dem HVL keine direkte Verbindung zu den hypothalamischen Kernen. Hier ermöglichen jedoch Faserverbindungen der Tuberkerne den intraaxonalen Transport von Releasing Hormonen und Releasing inhibiting Hormonen zur Eminentia mediana⁴, die über ein Pfortadersystem⁵ mit dem HVL verbunden ist. Die Hormonfreisetzung des HVL wird somit vom Hypothalamus gesteuert [19], wobei sie selbst eine endokrine Drüse ist [17]. Das Pfortadersystem wird von der Arteria hypophysialis superior, die aus der Arteria carotis interna entspringt, gespeist. Sie sorgt für die arterielle Versorgung von Hypophysenstiel und Hypothalamus. Der Rest der Hypophyse wird von der Arteria hypophysialis posterior versorgt, einem Ast des Truncus meningohypophysialis [1, 9].

Die Hormone des HVL beinhalten glandotrope Hormone⁶ und Effektorhormone. Zu den Effektorhormonen gehören das Wachstumshormon STH (Somatotropes Hormon), PRL (Prolaktin) und α -MSH (melanozytenstimulierendes Hormon). Zu den glandotropen Hormonen gehören FSH (Follikelstimulierende Hormon), LH (Luteinisierende Hormon), TSH (Thyreostimulierendes Hormon) und das ACTH, welches in der Nebennierenrinde (NNR) die Synthese und Ausschüttung der NNR-Hormone beeinflusst. Der Syntheseort des STH und des PRL sind die azidophilen Zellen des HVL, während die anderen Hormone von basophilen Zellen gebildet werden. Die chromophoben Zellen werden als Vorstufe der beiden anderen Zelltypen angesehen [17].

1.3 Hypophysenadenome

Circa 12% der intrakraniellen Tumore sind Hypophysenadenome [20, 21, 22]. Bei Sektionen werden in ca.10-20% kleine, asymptotische Hypophysenadenome zufallsbefundlich entdeckt [23, 22, 8]. Hypophysenadenome kommen in jedem Lebensalter vor, am häufigsten werden sie bei 40-50-jährigen beobachtet [22]. Es handelt sich in der Regel um benigne Tumore, die sich vom HVL ableiten [21]. Maligne Entartungen sind selten [24]. Die Inzidenz von diagnostizierten Hy-

⁴ Die Eminentia mediana befindet sich am proximalen Anteil des Hypophysenstiels.

⁵ Bei einem Pfortadersystem fließt das Blut nach Durchtritt durch ein Kapillarbett nicht sofort Richtung Herz zurück, sondern wird in ein zweites, nachgeschaltetes Kapillarbett geleitet.

⁶ Glandotrope Hormone sind Hormone, die auf endokrine Organe wirken und deren Hormonstoffwechsel beeinflussen.

pophysenadenomen liegt bei 30/1.000.000 Einwohner pro Jahr, die Prävalenz bei 300/1.000.000 Einwohner [21]. Man unterscheidet hormonaktive von hormoninaktiven Hypophysenadenomen [21, 8]. Auffällig werden sie durch den spezifischen Hormonexzess, der zu den charakteristischen klinischen Manifestationen führt, welche später beschrieben werden, oder durch das lokale Wachstum, welches zu Sehstörungen und Symptomen der Hypophyseninsuffizienz führen kann [25]. Die häufigsten sind Prolaktinome (ca. 50% der Hypophysentumore) und GH-produzierende Adenome (etwa 22%), welche die sog. Akromegalie verursachen. Lediglich circa 5% sind ACTH-produzierende Adenome [21]. Hormoninaktive Adenome machen ca. 20-30% aus und Raritäten stellen das TSH-sezernierende Adenom (Thyreotropinom) und Gonadotropin-sezernierende Adenome (Gonadotropinome) dar [24, 23]. Je nach ihrer Größe handelt es sich um Mikroadenome, welche kleiner als 1cm sind, oder über 1cm große Makroadenome [26, 27, 25]. Die sog. Hardy-Klassifikation unterscheidet Mikroadenome mit normaler Erscheinung der Sella (Grad 0) und mit lokaler Sellaausdehnung (Grad 1) von Makroadenomen mit diffuser Sellaausweitung (Grad 2), mit lokaler Selladestruktion/ -invasion (Grad 3) und mit diffuser Selladestruktion/ -invasion (Grad 4) [22, 24].

1.4 Physiologie der Glukokortikosteroide

Glukokortikoide sind Steroidhormone der Nebennierenrinde, deren primäre Stoffwechselwirkung die Glukoseversorgung und Mobilisierung von Energiespeichern ist. Bekannt sind sie als „Stresshormone“, obwohl sie auch in Ruhe lebensnotwendig sind [28, 9]. Sie werden vorwiegend in der Zona fasciculata der NNR gebildet. Ihr wichtigster Vertreter ist das Cortisol, welches im Blut zu 90% an Plasmaeiweiß gebunden vorliegt (75% an CBG, 10% an Albumin) [29, 9]. Ändert sich die Konformation von CGB, z.B. in der Umgebung von Entzündungen, wird Cortisol freigesetzt [30].

Es handelt sich um lipophile Hormone, die intrazellulär an Rezeptoren binden [31, 32], welche die Transkription spezifischer Gene beeinflussen. Der Glukokortikoidrezeptor (GR) besteht aus zwei Isomeren, α und β , wovon nur α GR das Hormon binden kann [33]. Die Spezifität der Rezeptoren ist allerdings nicht absolut, was zur Folge hat, dass auch Glukokortikoide leicht mineralokortikoide Wirkungen haben und umgekehrt.

Der Einfluss von Glukokortikoiden führt im Körper zu vielen verschiedenen Stoffwechselveränderungen. Der Blutzucker (BZ) steigt durch vermehrte Glukoneogenese und Senkung des Glukoseverbrauchs in der Peripherie. Die Lipolyse wird gesteigert, wodurch die Fettsäurenkonzentration, die z.T. in Ketonkörper umgewandelt werden, ansteigt. Bei dem Stickstoffwechsel wird eine katabole Wirkung mit negativer Stickstoffbilanz hervorgerufen, wobei die Aminosäuren vor allem zur Glukoneogenese verwendet werden. In hohen Konzentrationen können Glukokortikoide zu Muskelschwäche führen. Die mineralokortikoide Wirkung äußert sich in einem Blutdruckanstieg, der durch Natriumretention und Kalium- und Protonensekretion verursacht wird. Es kommt außerdem zu vermehrtem Knochenabbau, zur Sensibilisierung verschiedener Organe (z.B. Gefäße, Fettgewebe etc.) auf die Wirkung von Katecholaminen und Hemmung der Immunprozesse. Letzteres wird hervorgerufen durch die Hemmung von Lymphozyten und Gra-

nulozyten und verminderter Zytokinfreisetzung, wodurch die antiphlogistische, antiallergische und immunsuppressive Wirkung erklärt wird. Bei lang andauernder Glukokortikoiderhöhung wird zudem die Antikörperproduktion herabgesetzt. Außerdem wird im zentralen Nervensystem (ZNS) die Erregbarkeit auf sensorische Reize gesteigert, die Krampfschwelle herabgesetzt und eine euphorisierende oder auch depressionsauslösende Wirkung beobachtet [28, 10, 29].

Die Freisetzung von Cortisol unterliegt einer ausgeprägten zirkadianen Rhythmik, welche zu Morgenstunden besonders hohe Werte messen lässt. Die bedarfsangepasste Ausschüttung erfolgt bei körperlicher oder psychischer Belastung [28, 29, 9].

Der Regelkreislauf der Cortisolausschüttung, der die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse beinhaltet, ist wie folgt aufgebaut: Der Hypothalamus empfängt Informationen aus übergeordneten Hirnzentren wie Kortex, limbischem System und Thalamus. Diese Informationen beeinflussen einerseits die Aktivität von Sympathikus und Parasympathikus und andererseits die Aktivität von neurosektorischen Zellen des Hypothalamus. Das aus dem Hypothalamus stammende Cortikotropin-Releasing-Hormon (CRH), ein Releasing-Hormon, stimuliert den HVL über einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor zur Ausschüttung von ACTH [28, 10]. Dieses wiederum wirkt auf die NNR und regt dort die Abgabe von Cortisol an [34]. ACTH ist Bestandteil eines größeren Proteins, dem sog. POMC (Proopiomelanocorticotropin) und wird nicht direkt als einzelnes Peptid synthetisiert. POMC wird translational in 4 wirksame Bruchstücke und mehrere Teilpeptide geteilt. Hierzu zählen β -Endorphin, α - und γ -MSH, ACTH und γ -LPH. Dieses ist der Grund, warum eine stark vermehrte ACTH-Sekretion mit einer vermehrten Sekretion auch der übrigen Bruchstücke einhergeht. Durch negative Rückkopplung hemmt Cortisol die CRH- und ACTH-Freisetzung [29, 34, 10]. In Abb. 2 ist der Regelkreislauf der Cortisolausschüttung noch einmal zusammengefasst.

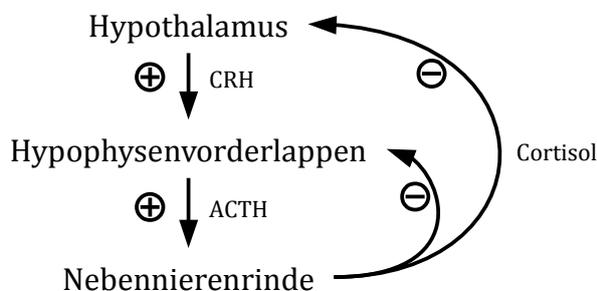


Abbildung 2: Steuerkreislauf der Cortisolausschüttung

1.5 Cushing-Syndrom

Unter dem Begriff Cushing-Syndrom (Synonym: Hypercortisolismus) versteht man alle Zustände pathologisch vermehrter Cortisolwirkung [8].

Man unterscheidet ein exogenes (iatrogenes) Cushing-Syndrom, welches durch eine Langzeittherapie mit Glukokortikosteroiden oder ACTH verursacht wird, von einem endogenen Cushing-Syndrom durch erhöhte Sekretion von Cortisol oder ACTH. Bei den endogenen Cushing-Syndromen gibt es eine ACTH-abhängige Form (80-85% [35]) zu der das zentrale Cushing-Syndrom (Morbus Cushing), die ektope (paraneoplastische) ACTH-Sekretion, die ektope CRH-Sekretion

und das reversible alkoholinduzierte Cushing-Syndrom zählen. Der ACTH-Überschuss führt zur doppelseitigen NNR-Hyperplasie [20] mit Steigerung der Cortisol- und Androgensekretion [22]. Die ACTH-unabhängige primäre Form (Synonym: Adrenales Cushing-Syndrom) beinhaltet die cortisolproduzierenden Nebennierenrindentumore, die mikronoduläre Dysplasie und die makronoduläre Hyperplasie.

Etwa 70-80% der endogenen Cushing-Syndrome werden durch ein zentrales, hypothalamisch-hypophysäres Cushing-Syndrom, Morbus Cushing, verursacht und in 80% dieser Fälle handelt es sich um Mikroadenome der Adenohypophyse [36, 37]. In 15% der Fälle findet sich eine ektope ACTH-Produktion, welches die häufigste Form einer klinisch fassbaren paraneoplastischen Hormonproduktion ist. Als häufigste Ursache hierfür findet sich ein kleinzelliges Bronchialkarzinom [8], aber auch Carcinome des Thymus und Pankreas können es verursachen, ebenso wie medulläre Schilddrüsen-Carcinome, Phäochromozytome und Inselzelltumore [38]. Anders als bei den Erwachsenen ist im Kindesalter ein Nebennierentumor die häufigste Ursache für ein Cushing-Syndrom, wobei in über 50% der Fälle Nebennierenkarzinome vorliegen [8].

Abgesehen von der medikamentösen exogenen Form handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung. Die Inzidenz liegt bei etwa 1 pro 100.000 Einwohner pro Jahr, wobei Frauen drei- bis viermal häufiger als Männer betroffen sind. Das Cushing-Syndrom kann in jedem Alter auftreten und hat seinen Häufigkeitsgipfel im dritten bis vierten Lebensjahrzehnt [39, 40, 8].

Leitsymptome des Cushing-Syndroms und ihre Häufigkeit [8](modifiziert nach Labhart, 1978)

- rotes, gerundetes Gesicht (Vollmond, Plethora), 90%
- stammbetonte Fettsucht, 85%
- diabetische Stoffwechsellage, 85%
- Hypertonie, 80%
- Hypogonadismus (Amenorrhö, Libido- und Potenzverlust), 75%
- Osteoporose, 65%
- Striae rubrae, hämorrhagische Diathese, 60%

weitere Symptome

- Muskelschwäche, 65%
- Hirsutismus (bei Frauen), 70%
- Knöchelödeme, 55%
- Büffelhöcker, 55%
- Akne, 55%
- Rücken- und Knochenschmerzen, 50%
- psychische Veränderungen, 45%
- schlechte Wundheilung (z.B. Ulcus curis), 35%
- Polyurie, Polydipsie, 30%
- Kyphose, 25%
- Nierensteine, 20%
- leichte Polyzythämie, 20%

Außerdem zählen zu den Leitsymptomen des Cushing-Syndroms im Kindesalter Wachstumsverzögerung oder -stillstand, Infekthäufung und die Pubertätsentwicklung kann verzögert sein [41].

In Abb. 3 ist links eine Patientin mit einem Morbus Cushing abgebildet, die die typischen Symptome Vollmondgesicht, Stammfettsucht und Striae rubrae eines Cushing-Syndroms aufweist. Rechts ist dieselbe Patientin nach erfolgreicher Adenomektomie zu sehen.

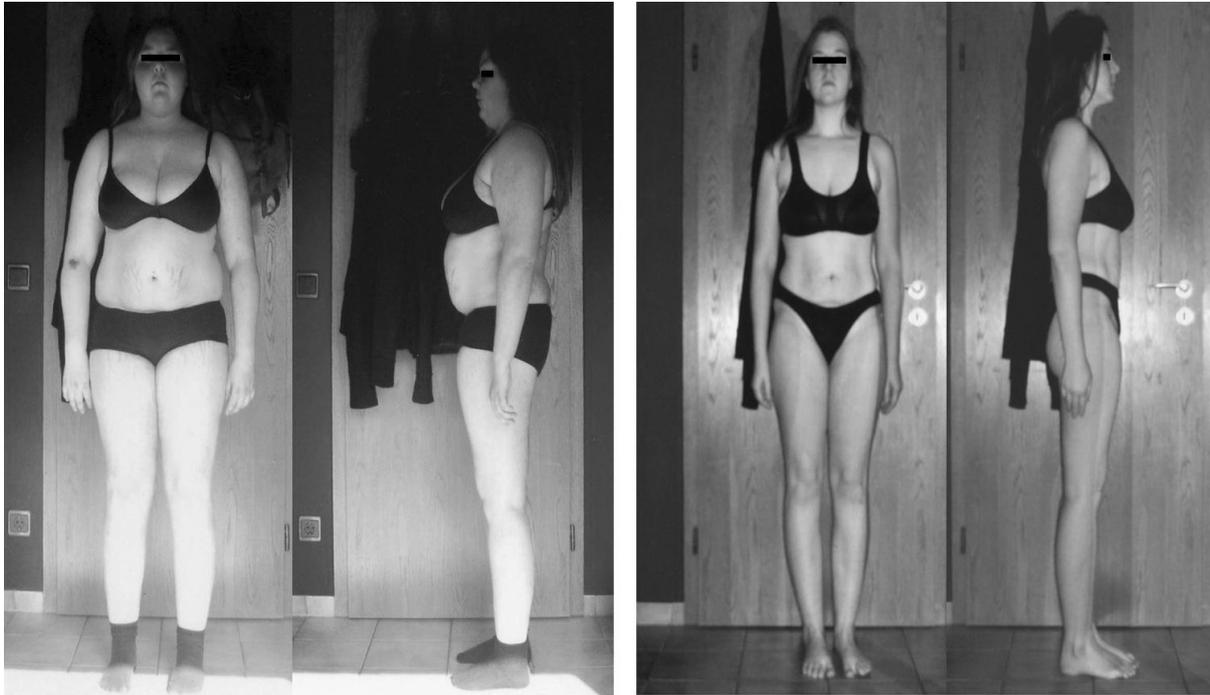


Abbildung 3: Cushing-Patientin vor und nach der Adenomektomie

Bemerkenswert ist, dass ein endogener Hypercortisolismus in 0,5-1% aller Hypertoniker, in 2-3% bei schlecht eingestellten Diabetikern, in 6-9% bei Patienten mit adrenalen Inzidentalomen und in bis zu 11% bei Patienten mit Osteoporose und vertebrealen Frakturen nachgewiesen werden kann [42].

1.5.1 Diagnostik bei Verdacht auf ein Cushing-Syndrom

Mit Ausnahme von klinischen Vollbildern stellt die Diagnosestellung des Cushing-Syndroms oft eine klinische und auch laborchemische Herausforderung dar. Vom klinischen Aspekt her beruht dies vor allem darauf, dass die meisten Symptome sehr unspezifisch sind und noch dazu jenen des metabolischen Syndroms⁷ gleichen (Hypertonie, Adipositas, Dyslipidämie, etc.) [42]. Leider gibt es auch keinen einzelnen, isolierten Test, der eine Cushing-Erkrankung mit Sicherheit beweisen kann [1]. Nach der ausführlichen Anamnese, inklusive detaillierter Medikamentenanamnese [42]⁸, und der klinischen Untersuchung erfolgt bei Verdacht auf ein Cushing-Syndrom die

⁷ Das metabolische Syndrom umfasst einen Symptomkomplex aus androider Adipositas, gestörtem Kohlenhydratstoffwechsel, Hypertriglyceridämie und arterieller Hypertonie [43].

⁸ Insbesondere sollte eine eventuelle Glukokortikoidzufuhr sowohl in injizierter als auch oraler, rektaler, inhalativer und topischer Anwendung ausgeschlossen werden. Patienten müssen gezielt nach der Anwendung von z.B. Asthmasprays so wie Kortisonsalben befragt werden. Auch eine eventuell länger zurückliegende Anwendung

Labordiagnostik [22].

Die klinisch-chemische Basisdiagnostik trägt relativ wenig zur Diagnostik bei. Lediglich in Einzelfällen können eine Hypokaliämie, Polyglobulie, Leukozytose sowie eine diabetische Stoffwechsellaage nachweisbar sein. Bei ektopter ACTH-Produktion findet sich häufig eine exzessive hypokaliämische Alkalose [8].

Die Hormonanalytik ist dementsprechend von sehr großer Bedeutung, führt meistens zur Diagnose und folgt einem Stufenplan. Wie in Abb. 4 [41] nach den AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.)-Leitlinien ist dieses Vorgehen bei Cushingverdacht empfohlen.

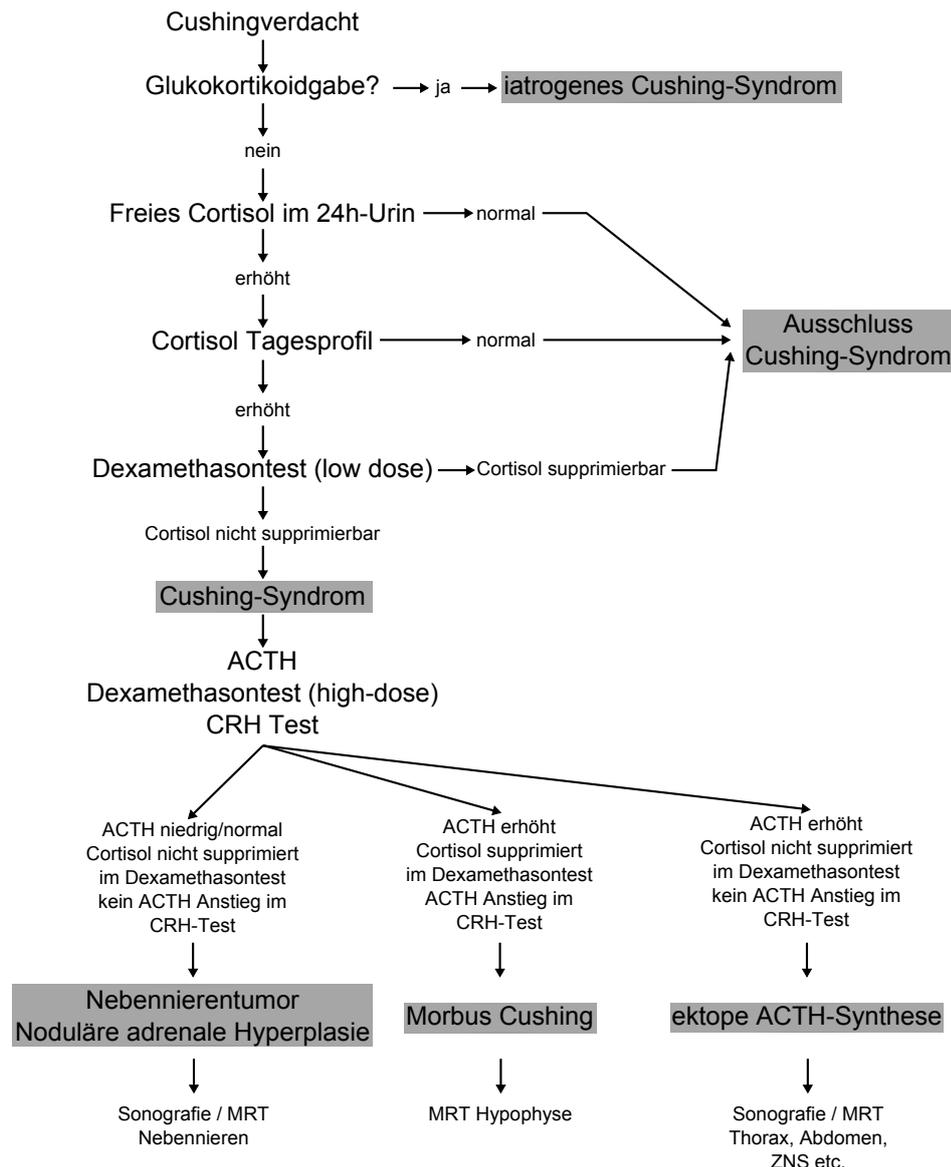


Abbildung 4: Beispielhaftes Vorgehen bei Cushingverdacht [41]

Zum Ausschluss eines Cushing-Syndroms eignet sich der niedrig dosierte Dexamethasonhemmtest (lowdoseDex-Test), der sich sehr gut für eine ambulante Durchführung eignet [42]. Bei von Kortison-Depotpräparaten (Infiltrationen, intramuskuläre Applikationen, etc.) sollte ausgeschlossen werden [35, 42].

diesem Test erfolgt nach abendlicher Gabe von 1 bzw. 2mg Dexamethason (zwischen 23 und 24Uhr) die morgendliche Serum-Cortisol-Bestimmung beim nüchternen Patienten (zwischen 8 und 9Uhr) [35]. Bei Normalpersonen führt die Gabe des synthetischen Glukokortikoids durch das negative Feedback zu einem adäquaten Abfall des Serum-Cortisols. Bei Cushing-Patienten sind die Serum-Cortisol-Werte meist erhöht und lassen sich bei diesem Test nicht supprimieren. Fällt der Test also pathologisch aus, muss das Cushing-Syndrom durch ergänzende Hormonanalytik gesichert werden [22, 8]. Mögliche Fehlerquellen bei dem lowdoseDex-Test können durch Einnahme verschiedener Medikamente hervorgerufen werden, durch die der Dexamethason-Metabolismus verändert wird. So kann über eine Hemmung oder Aktivierung des CYP3A4, welches ein Isoenzym aus dem Cytochrom P450-System ist, eine Erhöhung oder Erniedrigung der Plasma-Dexamethasonkonzentration herbeigeführt werden. Bei Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, kann es in bis zu 50% zu falsch positiven Testergebnissen kommen, da Estrogene zu einer Erhöhung des Corticosteroidbindendes Globulin (CBG) führen. In dem Test wird das gesamte, also freie und gebundene Cortisol gemessen, so dass orale Kontrazeptiva, falls möglich, sechs Wochen vor dem Test abgesetzt werden sollten [35, 42].

Besondere Wichtigkeit in der weiteren Diagnostik hat die Bestimmung des basalen Plasma-ACTH. Bei dem adrenalen Cushing-Syndrom ist es obligat supprimiert oder niedrig normal. Wenn dieses der Fall ist, erfolgt im Anschluss die bildgebende Diagnostik wie es in der Abb. 5 [8] dargestellt ist. Zu beachten ist, dass bei Patienten mit M. Cushing sich nicht selten große Hyperplasieknoten in einer oder in beiden Nebennieren (makronoduläre Nebennierenrindenhypertrophie) finden. Daher sollte man nie eine Nebennierenoperation aufgrund des CT-morphologischen Befundes ohne vorherige Funktionsdiagnostik durchführen [41].

Zu den weiterführenden Tests bei der Cushing-Diagnostik gehören:

- **Cortisoltagesprofil:** Hierbei wird der zirkadiane Rhythmus der Cortisolsekretion untersucht. Die Messungen des Serumcortisols werden um 8Uhr und 24Uhr durchgeführt [21, 22]. Bei Östrogeneinnahme sind die Werte erhöht [24]. Diese Untersuchung ist jedoch ein Screening-Test der zweiten Wahl [38].
- **24hUFC (Freies Cortisol im 24-Stunden Sammelurin):** Dieser Test wird nicht durch Änderung des CBG beeinflusst, da das freie, ungebundene Cortisol gemessen wird [35]. Deshalb eignet er sich besonders bei schwangeren Frauen oder Frauen, die orale Kontrazeptiva nehmen [42]. Der Urin muss über 24 Stunden gesammelt werden. Zur Kontrolle der Vollständigkeit der Sammelperiode sollte Kreatinin mitbestimmt werden [35, 24]. Zu sichern ist dieser Test in drei Tageszyklen. In 5-13% der Cushingpatienten ist das 24hUFC normal [22]. Die sehr gute Spezifität nimmt stark ab bei ausgeprägter Depression oder Vorhandensein eines polyzyklischen Ovarialsyndroms. Falsch niedrige Ergebnisse können durch eine gestörte Nierenfunktion hervorgerufen werden [35, 42].
- **Speichelcortisol:** Eine Zunahme von Cortisol im Serum führt nach wenigen Minuten zur Zunahme des Speichelcortisols, wobei die Konzentration des Speichelcortisols nicht von der Menge des Speichelflusses abhängt. Der Speichel kann entweder direkt durch Spucken in ein Röhrchen oder durch Kauen auf einem Wattebällchen, welches anschließend das Röhrchen mit Speichel versorgt, gewonnen werden [42]. Bei Raumtemperatur kann man

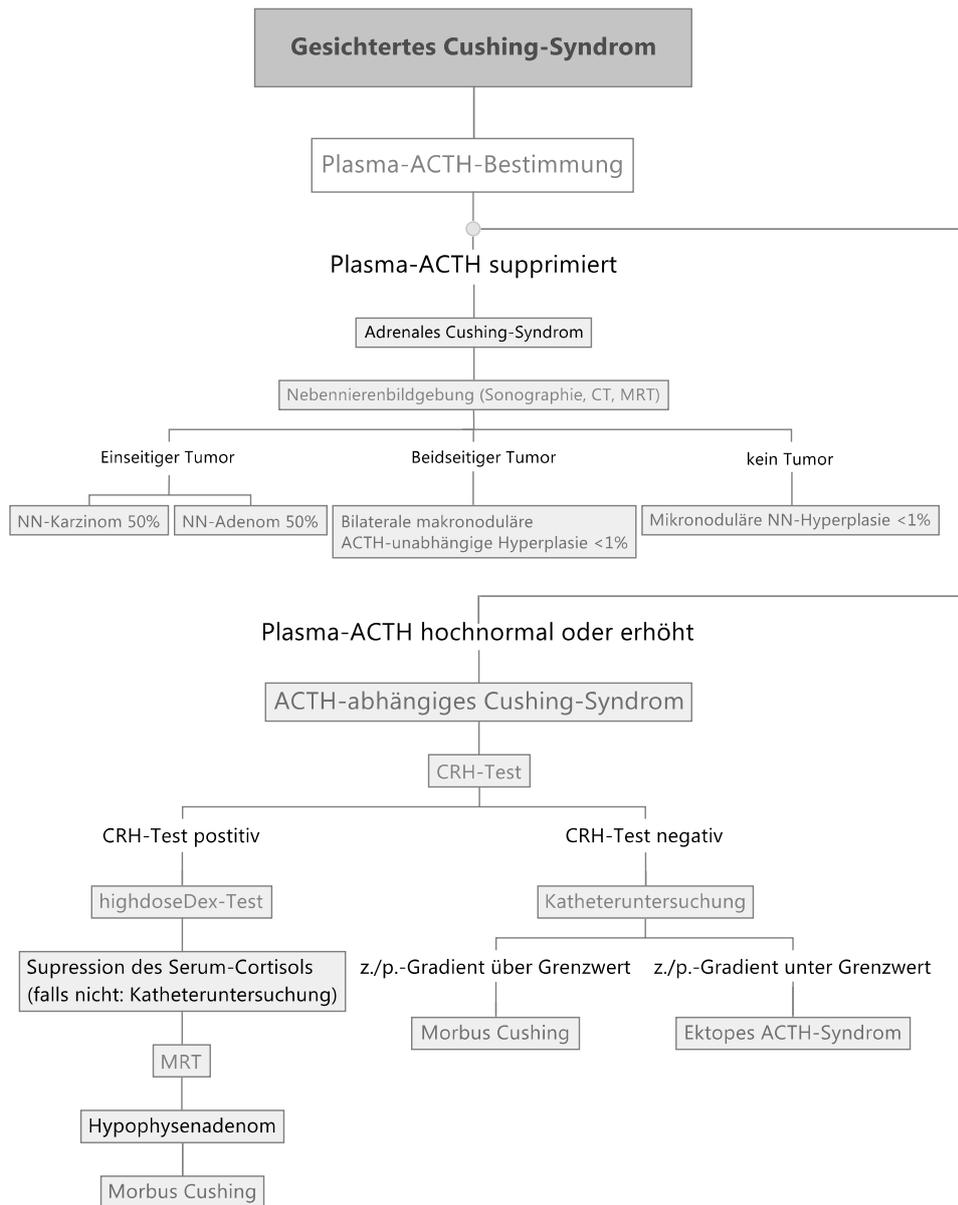


Abbildung 5: Diagnostik eines gesicherten Cushing-Syndroms [8]

die Proben eine Woche lang verwerten ohne dass die Werte verfälscht werden [35]. Das freie Cortisol im Speichel wird an zwei oder besser drei verschiedenen Tagen um 22/23Uhr bestimmt [22]. Zu achten ist auf eine mögliche Tag-Nacht-Rhythmus-Verschiebung der Patienten. Schichtarbeiter, Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen wie Angststörungen oder Depressionen, Alkoholiker, Schwangere und schlecht eingestellte Diabetiker zeigen erhöhte nächtliche Speichelcortisolwerte. Auch Lakritze, Kautabak und Rauchen können zu falsch hohen Speichelcortisolwerten führen [42].

- **CRH-Test:** 0, 15, 30, 45 und 60Minuten nach der Gabe von CRH (z.B. 100 μ g) wird das Plasma-ACTH und das Serumcortisol bestimmt [24]. Die Blutentnahmen erfolgen in EDTA- (Ethyldiamintetraacetat) Röhrchen, die gleich in einem Eiswasserbad gelagert werden. Nennenswerte Nebenwirkungen auf das CRH sind nicht zu erwarten [1]. Dieser

Test dient der Unterscheidung zwischen Morbus Cushing und ektope-ACTH-Syndrom [24]. Nach Gabe von CRH kommt es bei Patienten mit Morbus-Cushing zu einem Anstieg des Plasma-ACTH um $>50\%$ und des Cortisols $>20\%$ des Basalwertes [22]. Da auch manche Tumore mit ektope ACTH-Produktion auf CRH antworten können, wird auch wenn man den Cut-Off-Wert erhöht, die Spezifität niemals 100% erreichen [35].

- **highdoseDex-Test:** Nach Gabe von Dexamethason in hoher Dosis (es gibt verschiedene Versionen dieses Tests, z.B. vier mal 2mg alle 6h oder 8mg in einer nächtlichen Dosis [35]) wird hier das Serumcortisol und/oder das freie Cortisol im 24Stunden-Urin gemessen [21].
- **(Dünnschicht-)MRT (Magnetresonanztomographie) der Hypophysen- und Hypothalamusregion:** Erst nach endokrinologischer Diagnostik der Grunderkrankung ist die Lokalisationsdiagnostik indiziert [41]. Das MRT ist das Mittel der Wahl bei klinischer Indikation zur bildgebenden Untersuchung der Sella-Region [21, 25] und sollte bei allen Patienten mit ACTH-abhängigen Cushing-Syndrom durchgeführt werden [35]. Da beim Morbus Cushing meistens ein Mikroadenom kleiner 5mm vorliegt, entziehen sie sich auch heutzutage trotz verfeinerter Diagnostik noch viele Fälle dem neuroradiologischen Nachweis [8]. T1- und T2-gewichtete Aufnahmen sollten angefertigt werden. Die zweckmäßige Schichtführung zur Darstellung der Sellaregion ist die koronare Aufnahme, sagittale Aufnahmen ergänzen die so gewonnene Information. Zu den indirekten Tumorzeichen zählen die Verdrängung des Hypophysenstiels zur Gegenseite des Geschwulstwachstums und die gleichseitige Verdünnung und Absenkung des Sellabodens. Ein direktes Tumorzeichen ist die Minderkontrastanreicherung des Adenoms in den frühen Scans, wenige Minuten nach Verabreichung des Kontrastmittels (hier Gadolinium) [20, 22]. Das Adenom erscheint dementsprechend als hypodenser Bezirk in T1-gewichteten Aufnahmen [22] (siehe Abb. 7). Nach einem Zeitraum $>5\text{min}$ kehrt sich das Verhältnis um und es kommt zu einer verstärkten Anfärbung des Adenomgewebes [1].

Wie bereits erwähnt werden bei Sektionen in ca. 20% kleine, asymptotische Hypophysenadenome gefunden, welche bei der MRT-Untersuchung zur Cushing-Diagnostik zu falsch positiven Ergebnissen führen können [8].

- **Katheteruntersuchung:** Diese invasive Untersuchungsform wird angewendet erstens, wenn aufgrund der basalen ACTH-Spiegel, der entsprechenden Funktionsdiagnostik und der bildgebenden Verfahren nicht zweifelsfrei zwischen einer hypophysären und einer paraneoplastischen ACTH-Produktion differenziert werden kann [21, 35]. Die klassische Trias des Morbus Cushing, normal oder leicht erhöhtes Plasma-ACTH, die signifikante Suppression von Cortisol im hoch dosierten Dexamethason-Hemmtest und die Stimulation von ACTH und Cortisol im CRH-Test, bestätigen die Diagnose in den meisten Fällen. Dennoch gibt es einige komplexe Fälle, in denen die Parameter nicht entsprechend eindeutig sind und deswegen diese weitere diagnostische Untersuchung nötig wird. Die zweite Indikation ist die Seitenlokalisierung eines sehr kleinen Adenoms in der Hypophyse bei Morbus Cushing [14]. Zu den seltenen möglichen Komplikationen zählen die tiefe Beinvenenthrombose, die Lungenembolie und Gefäßschädigungen des Hirnstamms. Die Untersuchung sollte durchgeführt werden, wenn die Cortisolwerte erhöht sind, um eine mögliche inaktive Phase des Tumors auszuschließen [35].

Zwei Vorgehensweisen der Katheteruntersuchungen werden im Folgenden erläutert.

- a) Bilaterale Katheterisierung des Sinus petrosus inferior (mit CRH-Test; (Bilateral)Inferior petrosal sinus sampling, kurz (B)IPSS): Über einen beidseitigen Vena-femoralis-Zugang werden rechts und links im Sinus petrosus inferior zwei Katheter platziert [44]. Dort und gleichzeitig in einer peripheren Vene werden Blutproben entnommen, um die ACTH-Konzentration im Plasma vor und 1, 2, 3, 5 und 10 Minuten nach Gabe von CRH zu bestimmen. Die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) sollte die richtige Position der Katheter und die normale Anatomie des Sinus petrosus prüfen [35]. Beim Morbus Cushing lassen sich zentral deutlich höhere ACTH-Werte messen als peripher. Es liegt also ein zentral-peripherer Konzentrationsgradient vor, wobei dieser basal >2 und nach CRH-Stimulation >3 betragen muss. In erfahrenen Zentren hat diese Untersuchungsmethode eine sehr hohe Sensitivität von 95-99%. Beim ektopten Cushing-Syndrom lässt sich kein entsprechender ACTH-Konzentrationsgradient feststellen [35, 24].
- b) Sinus cavernosus-Katheterisierung (Cavernosus sinus sampling, CSS): Bei dieser Untersuchungstechnik wird der Katheter bis in den Sinus cavernosus vorgeschoben, die Blutentnahmen werden somit in direkter Nachbarschaft zur Hypophyse durchgeführt. Simultan erfolgt die ACTH-Bestimmung im peripheren Venenblut. Die Sinus cavernosus-Katheterisierung erfolgt nacheinander beidseitig. Über einen Katheter wird der Seitengradient für ACTH für die Lokalisation eines Mikroadenoms verwertet, da es bei negativem MRT-Befund intraoperativ schwierig sein kann das Adenomgewebe zu lokalisieren. Ist kein zentral-peripherer- (z./p.-) Gradient nachweisbar, kann man von einem ektopten ACTH-Syndrom ausgehen [14, 22, 44].
- Im Abschnitt *Material und Methoden* wird noch einmal näher das Verfahren der Sinus cavernosus-Katheterisierung im Universitätsklinikum Eppendorf erläutert (siehe Kapitel 2.5.1).

Die Interpretation der Testergebnisse ist in der Abb. 6 noch einmal zusammengefasst.

Weiterführende Tests bei der Cushing-Diagnostik			
	Normalbefund	Morbus Cushing	ektopes, paraneoplastisches Cushing-Syndrom
Cortisoltagesprofil	normale Cortisoltagesrhythmik Morgenwert 6,2-19,4µg/dl Mitternachtswert <7µg/dl	aufgehobene Cortisoltagesrhythmik Morgenwert erhöht oder normal Mitternachtswert >7µg/dl	aufgehobene Cortisoltagesrhythmik Morgenwert erhöht oder normal Mitternachtswert >7µg/dl
24hUFC	normal	erhöht	erhöht
Freies Cortisol im Speichel	normal	erhöht	erhöht
CRH-Test	ACTH stimulierbar	ACTH stimulierbar	ACTH nicht weiter stimulierbar
highdoseDex-Test	Suppression des Plasmacortisols und 24hUFC durch negatives Feedback	Suppression des Plasmacortisols und 24hUFC um mehr als 50%	geringe oder keine Suppression des Plasmacortisols und 24hUFC
MRT der Hypophyse	unauffällige Hypophyse	Adenom sichtbar oder nicht sichtbar	kein Adenom sichtbar oder Inzidentaloma
Katheteruntersuchung	kein ACTH und Cortisol z./p.-Gradient	ACTH und Cortisol z./p.-Gradient	kein ACTH und Cortisol z./p.-Gradient

Abbildung 6: Tabelle zur Interpretation der Testergebnisse [22, 8, 36, 41]

1.5.2 Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch muss vor allem die alimentäre Adipositas mit den entsprechenden Komplikationen (Hypertonus, diabetische Stoffwechsellage), das metabolische Syndrom, aber auch das Pseudo-Cushing-Syndrom⁹ bei endogener Depression vom echten Cushing-Syndrom abgegrenzt werden. Dies wird durch die Hormonanalytik ermöglicht (Dexamethason-Hemmtest, 24hUFC) [8, 36].

Das alkoholinduzierte Pseudo-Cushing-Syndrom kann durch die Anamnese und klinischen Befunde unterschieden werden. Man findet pathologische Leberfunktionswerte und bei der Verlaufsbeobachtung geht die Cushing-Symptomatik bei Alkoholabstinenz spontan in Remission [8]. Die endokrinologischen Laborparameter und relevanten Funktionstests der adrenokortikotropen Achse sind bei chronischen Alkoholkonsum allerdings häufig verändert (basal erhöhter Serumcortisolspiegel, normales oder leicht erhöhtes ACTH, 24hUFC erhöht, niedrig dosierter Dexamethason-Hemmtest fällt bei bis zu 20% aller Alkoholiker ohne Leberzirrhose pathologisch aus, in einigen Fällen ist auch im hochdosierten Dexamethason-Hemmtest keine Suppression des Cortisols möglich) [45].

Inzidentalome der Nebenniere, welches zufällig entdeckte Tumore der Nebenniere und meistens endokrin inaktive NNR-Adenome sind, können durch die Hormonanalytik ausgeschlossen werden [36].

Das adrenale Cushing-Syndrom kann durch das supprimierte Plasma-ACTH und das ektope Cushing-Syndrom durch den CRH-Test und den hoch dosierten Dexamethason-Hemmtest (ACTH nicht weiter durch CRH stimulierbar und keine oder geringe Suppression durch das hoch dosierte Dexamethason) vom zentralen Cushing-Syndrom unterschieden werden [8].

Falsch-positive Testergebnisse sollten durch Berücksichtigung der Fehlerquellen der einzelnen Tests ausgeschlossen werden, wie z.B. erhöhte Cortisolspiegel unter Einnahme von Kontrazeptiva (Anstieg von CBG mit Anstieg des Gesamthormonspiegels bei normalem Spiegel des freien Hormons) [36].

Da die häufigste Ursache eines Cushing-Syndroms die Einnahme von Kortikosteroiden ist, sollte darauf ein besonderes Augenmerk gelegt werden. Durch chromatografischen Nachweis synthetischer Steroide kann dieses bewiesen werden [36].

1.5.3 Morbus Cushing

Beim Morbus Cushing wird das Cushing-Syndrom durch eine erhöhte autonome ACTH-Produktion kortikotropher Hypophysenadenome ausgelöst [8, 46].

Frauen sind drei mal häufiger betroffen als Männer und der Manifestationsgipfel liegt zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr. Bei ca. 90% handelt es sich um ein Mikroadenom [22] und nur in etwa 10% der Fälle findet sich ein Makroadenom. Die Adenome sezernieren ACTH mit erhöhter Pulsamplitude und unter Aufhebung des normalen zirkadianen Rhythmus. Eine Feedbackhemmung durch Cortisol findet nicht statt und kann nur mit pharmakologischen Dosen von Dexamethason hervorgerufen werden [22].

⁹ Das Pseudo-Cushing-Syndrom ist ein Cushing-Syndrom ohne morphologisches Korrelat im Rahmen von z. B. Stresssituationen, Alkoholismus, Depressionen oder auch iatrogener Glucocorticoidsstitution.

Die Ursachen der Adenom-Entstehung sind noch nicht geklärt und auch heutzutage dauert es noch durchschnittlich fünf Jahre bis die Diagnose Morbus Cushing gestellt wird [8].

In Abb. 7 ist ein ACTH-produzierendes Hypophysenadenom im MRT zu sehen.

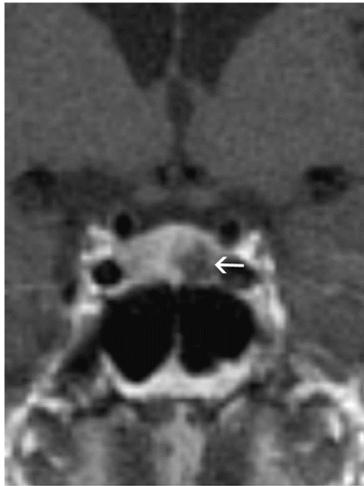


Abbildung 7: Hypophysenadenom (mit Pfeil gekennzeichnet) im MRT

1.5.3.1 Therapie eines Morbus Cushing

Aufgrund der erhöhten Mortalität von Cushing-Patienten, sollten sich zeitnah an die Diagnosesicherung die therapeutischen Maßnahmen anschließen.

Die Ziele einer Morbus Cushing Therapie beinhalten das Zurückbilden der klinischen Manifestationen, die Normalisierung des gesundheitlichen Zustands und der biochemischen Veränderungen und eine Langzeitkontrolle ohne Rezidiv.

Mittel der ersten Wahl ist die endonasale transsphenoidale Resektion des Adenoms (transsphenoidal surgery, TSS) [47, 48], mit der in etwa 80-90% der Hypophysenadenome entfernt werden können, so dass es zu einer vollständigen klinischen und hormonanalytischen Remission kommt. Dieses ist eine minimalinvasive mikroskopische Operationstechnik, die von einem erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden sollte. Das normale Hypophysengewebe wird bei der Adenomektomie weitgehend geschont [22]. Während der vorsichtigen Exploration der Hypophyse können Mikrobiopsien von dem Adenom-verdächtigen Gewebe genommen werden, die der Zytologie und ACTH-Bestimmung dienen [49, 14]. Auf die einzelnen Operationsschritte der transsphenoidalen Resektion des Adenoms wird im Kapitel Material und Methoden näher eingegangen.

Die erfolgreiche selektive Adenomentfernung führt typischerweise zur sekundären NNR-Insuffizienz, wodurch eine vorübergehende postoperative Glukokortikoidsubstitution mit Hydrocortison nötig wird. Im Laufe von ein bis drei Monaten kann die Dosis auf eine physiologische Menge reduziert werden, wobei sich die Geschwindigkeit der Reduktion nach den Symptomen des Patienten richtet. Evaluiert werden kann die NNR-Funktion z.B. durch den CRH-Test [41, 8, 37]. Die durchschnittliche Substitutionsdauer von Hydrocortison beträgt 17 Monate [50].

Subnormale ACTH- und Cortisolwerte nach dem Eingriff sind der beste Parameter für die Remission [14, 35, 41]

Das Rezidivrisiko eines Morbus Cushing nach erfolgreicher Operation kann 20-25% innerhalb der nächsten zehn Jahren erreichen [35, 46]. Patienten mit persistierenden oder wiederkehrenden Morbus Cushing können von einer zweiten Hypophysenoperation profitieren, was zu einer Remission in 50-70% der Fälle führt [46]. Ist die erste Hypophysenoperation erfolglos verlaufen, sollte über einen wiederholten Eingriff im Sinne einer „early-repeat surgery“ nachgedacht werden [51].

Zu den Therapieoptionen zweiter Wahl gehören radikalere chirurgische Eingriffe, wie die Hemihypophysektomie, die bilaterale Adrenalectomie sowie die Strahlentherapie der Hypophyse und die medikamentöse Therapie [47, 21].

Die Strahlentherapie der Hypophysenregion gehört nicht zur Therapie der ersten Wahl, da sie eine lange Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt mit sich bringt. Indiziert ist sie insbesondere bei invasiven Makroadenomen nach vorheriger maximal möglicher Tumorreduktion [22, 52]. Die Protonenbestrahlung der Hypophyse kommt bei Versagen der Operation oder Kontraindikation der Operation nur noch selten zum Einsatz [36]. Bei der stereotaktischen Bestrahlung (mit Gamma-Knife/Linac) wird das Tumorgewebe durch eine fokussierte hoch dosierte Einmalbestrahlung mit Gammastrahlung aus multiplen ⁶⁰Kobalt-Quellen oder Protonen aus einem Linearbeschleuniger ausgeschaltet, wobei das umliegende Gewebe weitgehend geschont wird. Es liegen jedoch bisher noch keine ausreichenden Langzeitbeobachtungen vor [21, 22]. In der Latenzphase bis zum Wirkungseintritt der Bestrahlung, welche bis zu zehn Jahre andauern kann, ist die medikamentöse Therapie sinnvoll [47].

Für die medikamentöse Therapie gibt es verschiedene Angriffspunkte. So greifen sie z.B. auf hypothalamischer, hypophysärer, NNR- oder Glukokortikoidrezeptor-Ebene an. Zum Teil wird die medikamentöse Therapie vor dem operativen Eingriff eingesetzt, um die Komplikationen der Prozedur und die schwerwiegenden Auswirkungen des Hypercortisolismus zu reduzieren [47]. Bei schweren psychiatrischen Symptomen kann sie als Notfalltherapie eingesetzt werden. Auch bevor eine Adrenalectomie in Betracht gezogen wird, sollte die medikamentöse Therapie durchgeführt werden. Die Indikation zur adrenostatischen oder adrenolytischen Therapie bleibt bisher begrenzt, doch werden einige Hoffnungen in neue Medikamente gesetzt, die sich noch in der Erprobungsphase befinden [47]. Als bislang einziges in Deutschland zugelassenes Präparat wird Pasireotid eingesetzt, ein Multiligand-Somatostatin-Analogon [53, 54].

Bei weiterhin persistierendem Hypercortisolismus und gesichertem Cushing-Syndrom muss schließlich auch die beidseitige Adrenalectomie in Betracht gezogen werden [21]. Lediglich überbrückend kann durch selektive Blocker der Steroidsynthese, wie Metyrapon und Aminoglutethimid, der Cortisolüberschuss gedrosselt werden [8]. Zu bedenken ist, dass die bilaterale Adrenalectomie lediglich das Erfolgsorgan beseitigt, nicht jedoch die Ursache. Nachteile dieser Methode sind zum einen die lebenslange Notwendigkeit der Substitution von Glukokortikoiden und zum anderen die Ausbildung von invasiv wachsenden ACTH-bildenden Hypophysentumoren, sowie brauner Hautpigmentierung (Nelson-Syndrom¹⁰) in ca. 20% der Fälle [1, 46, 36].

¹⁰ Syn. Nelson-Tumor, Bronzkrankheit; ACTH-(und MSH-)produzierendes, wahrscheinlich hyperplasiogenes, lokal invasiv und schnell wachsendes Adenom des HVL [43].

1.5.4 Therapie eines Cushing-Syndroms

Bei einem Morbus Cushing ist die Therapie der ersten Wahl die neurochirurgische Entfernung (oben erläutert).

Ist ein NNR-Tumor die Ursache des Cushing-Syndrom ist die chirurgische Entfernung das Mittel der Wahl.

Bei ektope ACTH-Syndrom ohne Tumornachweis, einem Rezidiv nach einer transphenoidalen Operation, sowie bei einer beidseitigen mikronodulären Hyperplasie kann die bilaterale Adrenaektomie durchgeführt werden.

Liegt ein exogenes, iatrogenes Cushing-Syndrom vor, sollte die Glukokortikoid- bzw. ACTH-Dosis überprüft und ggf. reduziert werden. Außerdem sollte eine alternierende Therapie in Betracht gezogen und die Dosisäquivalenzen beachtet werden.

Beim NNR-Karzinom verabreicht man Zytostatika und Adrenostatika wie o,p'-DDD [41] (=O,p'-dichlorodiphenyldichloroethane, Mitotane [55]).

1.5.5 Prognose eines Cushing-Syndroms

Das Cushing-Syndrom führt unbehandelt innerhalb von Monaten bis wenigen Jahren zum Tod [43].

Beim Morbus Cushing liegt die Sterblichkeitsrate bei 50% innerhalb von fünf Jahren nach Diagnosestellung. Infektionen, arteriosklerotische Gefäßkomplikationen und Suizid gehören zu den häufigsten Todesursachen [8]. Die hohe Langzeitmortalität, vor allem durch kardiovaskuläre Veränderungen hervorgerufen, erfordert die Erkennung und Behandlung der Erkrankung in einer frühen Phase [56].

Spontanremissionen, von denen in Einzelfällen berichtet wird [57, 58], und intermittierende Verläufe sind sehr selten. Durch eine Operation normalisieren sich die Cortisolspiegel bei 70-90% der Mikro- und 25-75% der Makroadenome [8]. Ist dieses der Fall, bilden sich die Symptome teilweise in einer Periode von zwei bis zwölf Monaten zurück [22] und die Morbidität ist gering [46].

Durch die geringe Größe der ACTH-bildenden Hypophysenadenome sind lokale Komplikationen durch Verdrängung von Nachbargewebe in der Regel nicht vorhanden [8].

Bei erfolgreicher Operation ist die Prognose günstig, jedoch kann es zu Rezidiven kommen und nach einer Adrenaektomie ist es möglich, dass ein Nelson-Syndrom auftritt, welches unter Umständen eine radikale Hypophysenoperation mit Nachbestrahlung erfordert [8].

1.5.5.1 Diagnostik und Therapie der Komplikationen

Zur Diagnostik der Komplikationen kann man aufgrund des Hypertonus regelmäßige Blutdruckkontrollen, eine Echokardiographie und eine Sonographie der Carotiden durchführen. Der orale Glucosetoleranztest eignet sich zur Beurteilung der gestörten Glucosetoleranz. Bei starker Adipositas kann man die Triglycerid- und Cholesterin-Werte bestimmen. Die Knochendichtemessung ermöglicht die Einschätzung des Osteoporosestatus.

In erster Linie sollte selbstverständlich die Ursache der Symptome behandelt werden. Gegen die klinischen Veränderungen können jedoch überbrückend auch folgende Therapiemaßnahmen ein-

geleitet werden. Den Hypertonus behandelt man konventionell mit Antihypertensiva. Cortisol-senkenden Medikamenten wird ebenfalls eine Verbesserung der Blutdrucksenkung zugesprochen. Vitamin-D und Calcium werden gegen die Osteoporose eingesetzt und bei Hypogonadismus können Sexualhormone verabreicht werden [38].

1.6 Fragestellung

In einigen Fällen ist die Diagnose eines Morbus Cushing durch die herkömmliche Diagnostik nicht sicher zu stellen. Im Rahmen einer unklaren endokrinologischen Diagnostik, im Falle der nicht im MRT sichtbaren Adenome und bei Rezidiven besteht die Möglichkeit, durch eine invasive Katheterisierung zusätzliche Informationen zu gewinnen. Dabei kann sowohl die zentrale Genese der Erkrankung bewiesen (und das ektope Cushing-Syndrom ausgeschlossen) als auch Hinweise auf die Seitenlokalisierung des Tumors in der Hypophyse gewonnen werden. Durch diese zusätzliche Untersuchung kann im Idealfall die Auffindungsrate der Operation verbessert und die Exploration der Drüse verringert werden. Damit wird eine geringere Anzahl von Hypophysenvorderlappeninsuffizienzen angestrebt.

Durch eine retrospektive Studie soll in dieser Dissertation untersucht werden in welchem Maß die Sinus cavernosus-Katheterisierung mit Analyse der definierten Blutentnahmen Aussagekraft über die Seitenlokalisierung des Adenoms in der Hypophyse hat.

Die Arbeitshypothese lautet, dass das CSS eine präoperative Seitenlokalisierung der ACTH-produzierenden Hypophysenadenome ermöglicht.

2 Material und Methoden

2.1 Datengewinnung

In dieser Studie wurden aus den Jahren 1999 bis 2008 retrospektiv alle Patienten aufgenommen, die eine CSS-Untersuchung am Universitätsklinikum Eppendorf erhielten. Die Akten der Patienten wurden per Fax vom Zentralarchiv angefordert, die benötigten und verfügbaren Daten daraus in eine Tabelle eingefügt und zur Auswertung genutzt.

2.2 Exceltabelle zu den erhobenen Daten

Zu Beginn der Arbeit wurde eine Exceltabelle erstellt, in der folgende Parameter inbegriffen waren:

Patientendaten

- Geburtstag des Patienten
- errechnetes Alter zum Zeitpunkt der Sinus cavernosus-Katheterisierung
- Geschlecht
- Vor-Operationen

Laboregebnisse

- Cortisol-Werte
- ACTH-Werte
- Ergebnisse des lowdoseDex-Test
- 24hUFC
- Speichelcortisol

Folgetests

- Ergebnisse des highdoseDex-Test
- Ergebnisse des CRH-Tests
- MRT-Ergebnisse

Sinus cavernosus-Katheteruntersuchung

- Datum der Sinus cavernosus-Katheterisierung
- höchster z./p.-Gradient
- Position des höchsten z./p.-Gradient
- Seitenlokalisierung des Adenoms nach Ergebnissen der Sinus cavernosus-Katheterisierung
- erreichte Positionen
- Komplikationen des Eingriffs
- Durchleuchtungszeit
- Durchleuchtungsdosis

Transsphenoidale Adenomektomie

- Datum der Operation
- Vorhandensein von Tumorgewebe
- Seitenlokalisierung des Tumors

- Größe des Tumors
- Komplikationen der Operation
- Ergebnisse des Quetschpräparats/Zytologie
- Ergebnisse der Histologie

Post-OP-Verlauf

- niedrigster ACTH-Wert
- niedrigster Cortisol-Wert
- Hydrocortisonsubstitution
- weiterer Verlauf

2.3 Patientenkollektiv

Es wurden aus dem Zentralarchiv des Universitätsklinikums Eppendorf 70 Patientenakten bestellt, in denen eine Katheterisierung durchgeführt wurde. Eine Akte konnte trotz mehrfacher Versuche nicht aus dem Zentralarchiv zur Verfügung gestellt werden, so dass diese nicht in die Studie einbezogen wird. Bei zwei weiteren Patientenakten stellte sich heraus, dass die Untersuchung nicht aufgrund einer Morbus Cushing-Diagnostik durchgeführt wurde, sondern zum Ausschluss einer Hirnvenenthrombose oder aufgrund einer intraoperativen arteriellen Blutung rechts parasellär bei einem STH- und Prolaktin-produzierendem Hypophysenadenom. Weitere 16 Patientenakten werden nicht in die Studiauswertung einbezogen, da bei diesen Patienten keine Sinus cavernosus-Blutentnahmen, sondern Sinus petrosus inferior-Blutentnahmen in anderen Kliniken durchgeführt wurden. Daraus ergibt sich eine verbleibende Anzahl von 51 Patientenakten, deren CSS-Ergebnisse zur Analyse der Seitenlokalisation von ACTH-produzierenden Hypophysenadenomen herangezogen werden können. Das Patientenkollektiv dieser Studie umfasst somit 51 Patienten. Die Sinus cavernosus-Katheterisierung wurde bei ihnen aufgrund von uneindeutigen endokrinologischen Testergebnissen und negativen oder uneindeutigen MRT-Befunden oder einer bereits zurückliegenden Exploration der Hypophyse durchgeführt.

Da lediglich bei 42 Patienten die CSS-Ergebnisse mit den TSS-Ergebnissen verglichen werden können, geht ausschließlich diese Stichprobe in die relevanten Berechnungen ein. Für die Beurteilung von Randparametern, wie z.B. Komplikationen, Durchleuchtungszeiten und MRT-Vorhersagekraft, werden zusätzlich die Daten der restlichen neun Patienten miteinbezogen.

2.4 Endokrinologische Untersuchungen und MRT

Bei dem oben genannten Patientenkollektiv wurde zumeist folgendes Vorgehen durchgeführt. Vor der stationären Aufnahme wurden, nach Anamnese und körperlicher Untersuchung, der highdoseDex-Test und der CRH-Test durchgeführt. Bei unklaren Ergebnissen wurden sie wiederholt. Als Routineverfahren wurde die Funktion des HVL überprüft, in dem die basalen Werte von FSH, LH, TSH, fT3, fT4, STH, IGF-1, Prolactin und Testosteron bei Männern und Estradiol bei Frauen bestimmt wurden. Regelmäßig wurde am Morgen nach der stationären Aufnahme das Plasma-ACTH und Cortisol der Patienten bestimmt. Zudem wurde ein abendlicher Speichelcortisolwert gemessen.

Von jedem Patienten lag ein T1-gewichtetes koronales und sagitales Dünnschnitt-Schädel-MRT unter Anwendung von KM (hier Gadolinium-DTPA¹¹) vor.

2.5 Sinus cavernosus-Katheteruntersuchung (CSS)

Wie schon kurz in der Einleitung beschrieben, wird die Katheteruntersuchung des Sinus cavernosus durchgeführt, wenn erstens trotz der üblichen Diagnostikverfahren nicht sicher zwischen einem hypophysären Cushing-Syndrom und einer ektopen ACTH-Produktion unterschieden werden kann oder zweitens die Lokalisation des Hypophysenadenoms ermittelt werden soll, da das intraoperative Auffinden des Adenomgewebes bei unauffälligem MRT eine große Herausforderung darstellt. Darüber hinaus wurde das CSS eingesetzt in Fällen, bei denen zuvor bereits eine Hypophysenoperation stattgefunden hat. Vor der Durchführung der Katheteruntersuchung wurde ein Aufklärungsgespräch mit Beschreibung der Durchführung und ihrer Risiken geführt, sowie die Einwilligung unterschrieben. Die Aussagekraft des CSS zur Lokalisation bzw. Lateralisation wurde untersucht.

2.5.1 Durchführung

Im Folgenden wird beschrieben, wie das CSS im Universitätsklinikum Eppendorf bei dem untersuchten Patientenkollektiv durchgeführt wurde. Bei der Sinus cavernosus-Katheteruntersuchung wurde ein dünner Kunststoffkatheter mit Hilfe der Punktionstechnik nach Seldinger¹² perkutan transfemorale (in die rechte oder linke Vena femoralis) in das Venensystem eingebracht. Der Katheter wurde über die Vena cava inferior und superior in die Vena jugularis interna vorgeschoben und weiter bis in den Sinus petrosus inferior. Schließlich wurde der Sinus cavernosus erreicht. Nachfolgend wurde das Vorgehen an der kontralateralen Seite wiederholt. Wenn die anatomischen Gegebenheiten es zuließen, wurden Blutproben separat aus beiden Seiten der vorderen, mittleren und hinteren Anteile des Sinus cavernosus entnommen. Es wurde dabei keine CRH-Stimulation verwendet. In Fällen, in denen es nicht möglich war den Katheter bis in den Sinus cavernosus zu führen, wurden Blutentnahmen aus dem Sinus petrosus inferior durchgeführt. Ferner wurden Proben beidseits aus dem Bulbus superior vena jugularis entnommen. Zusätzlich zu den genannten Entnahmepunkten, die in der Abb. 8 noch einmal dargestellt sind, erfolgte gleichzeitig eine Blutentnahme aus den peripheren Venen. Im Idealfall wurden dementsprechend zehn zentrale und zehn periphere Blutproben entnommen.

In Abb. 9 [60] ist schematisch die Hypophyse mit dem umgebenden Gewebe und dem CSS-Katheter dargestellt.

In Abb. 10, 11, 12 [14] sind Aufnahmen der Katheterisierung zu sehen. Das Venogramm wurde nach der Hochdruckkontrastmittelinjektion in den linken Sinus petrosus inferior durchgeführt. Die ACTH-Bestimmung erfolgte mittels Chemilumineszenz-Immunoassay, welches ein schnelles Messergebnis (innerhalb von 30min) ermöglicht. Der z./p.-Gradient wurde als aussagekräftig

¹¹ Im Gadolinium-DTPA ist das Gadoliniumatom in Form eines Chelatkomplexes an ein DTPA-Molekül gebunden. Die Substanz wird fast ausschließlich renal eliminiert.

¹² Mit einer Punktionsnadel wird das Gefäß punktiert, anschließend wird die Innennadel entfernt, ein Führungsdraht in die belassene Außenkanüle eingeführt, unter manueller Kompression der Punktionsstelle wird die Außenkanüle entfernt, über den Draht die Gefäßschleuse eingeführt und der Draht entfernt [59]

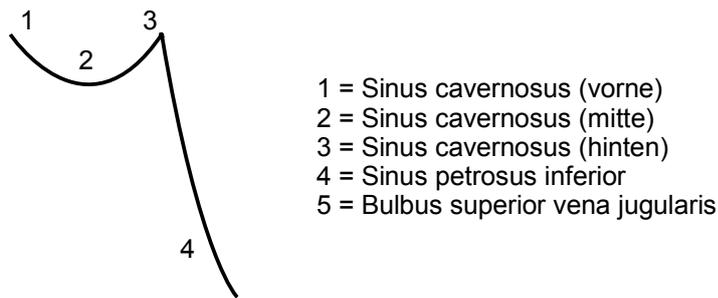


Abbildung 8: Schematische Zeichnung der Positionen der zentralen Blutentnahmen

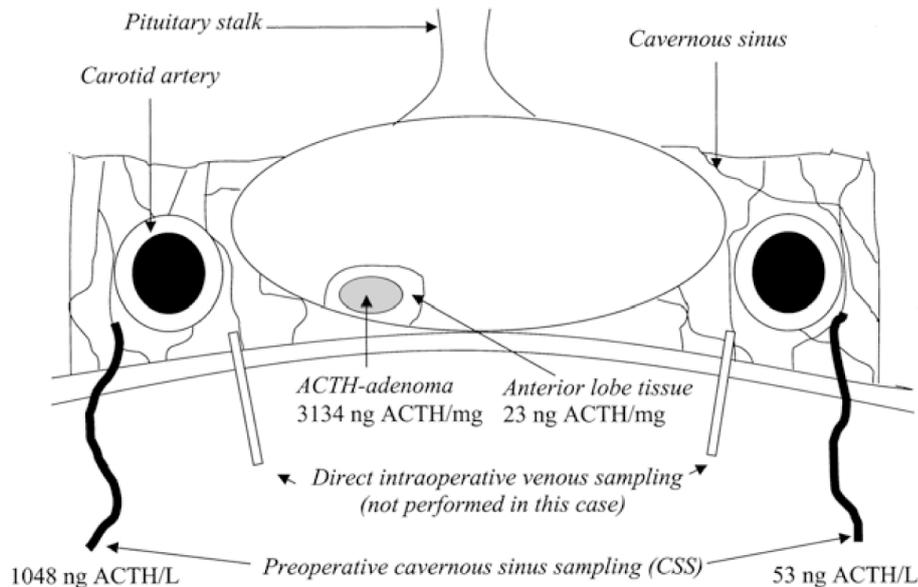


Abbildung 9: Diagnostische Methoden zur Adenomlokalisierung bei Morbus Cushing [60]

erachtet, wenn der zentrale Wert mindestens zehnfach höher als der periphere Wert war. Der intercavernöse Gradient zwischen rechts und links wurde als zuverlässig für die Lateralisation bemessen, wenn das Messergebnis auf der einen Seite mindestens zweimal so hoch war, wie das der kontralateralen Seite.

Es gibt im Allgemeinen keine absolute Kontraindikationen für diese Untersuchungsmethode außer der allgemeinen Regeln bei Verabreichung von KM, allerdings sollten die Gerinnungswerte Quick und PTT in einem ungefährlichen Bereich liegen. Eine Ausnahme stellen Hochrisikopatienten mit rezidivierenden transitorischen ischämischen Attacken (TIAs) ohne Antikoagulation dar, bei denen ggf. eine Angiographie auch unter Heparinisierung durchgeführt werden kann, womit eine Risikoreduktion für thromboembolische Komplikationen angestrebt wird [20].

2.5.2 Durchleuchtungszeit und -dosis

Die Daten über die Durchleuchtungszeit und -dosis befanden sich nicht in den Patientenakten. Um sie zu ermitteln wurde das Logbuch der Neuroangiographie verwendet. Dieses lag nur für die Daten ab dem Jahr 2003 vor.



Abbildung 10: Digitale Subtraktionsangiographie (links) und konventionelles Röntgen (rechts) in posterior-anterior Ansicht (schwarze Dreiecksspitze = Sinus cavernosus, weiße Dreiecksspitze = Sinus intercavernosus, schwarzer Pfeil = Sinus petrosus inferior, weißer Pfeil = Einführungskatheter) [14]

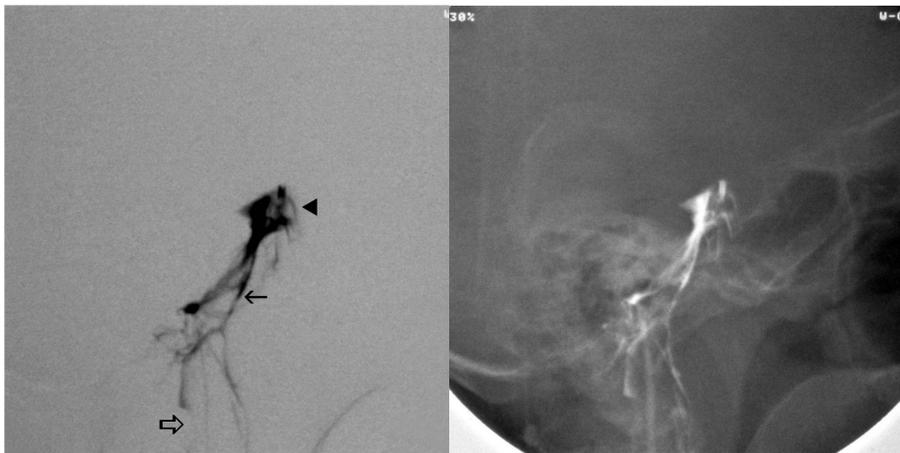


Abbildung 11: Digitale Subtraktionsangiographie (links) und konventionelles Röntgen (rechts) in seitlicher Aufnahme (schwarze Dreiecksspitze = Sinus cavernosus, schwarzer Pfeil = Sinus petrosus inferior, weißer Pfeil = Einführungskatheter) [14]

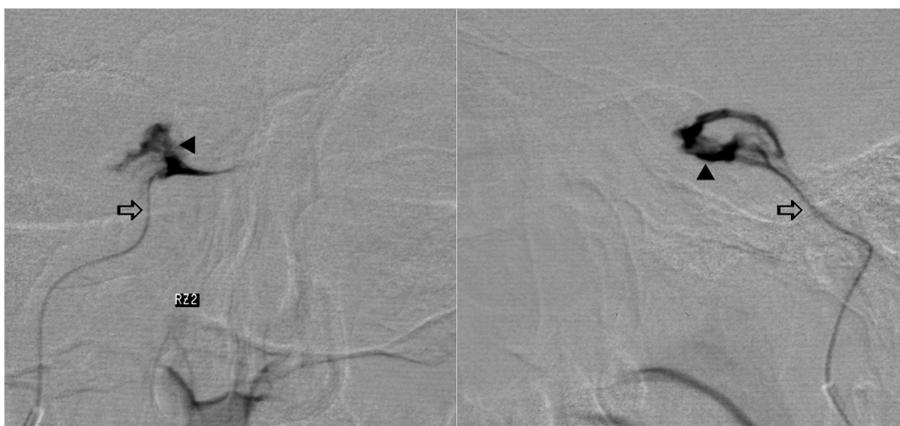


Abbildung 12: Posterior-anterior und seitliche Aufnahme des 3-French Tracker 18 Katheters (1mm Durchmesser, weißer Pfeil) im Sinus cavernosus (schwarze Dreiecksspitze) [14]

2.6 Transssphenoidale Adenomektomie

Nach Diagnosesicherung unterzogen sich 42 der 51 Patienten der transnasalen transssphenoidalen Exploration der Hypophyse. Das weitere Vorgehen der übrigen neun Patienten wird in Kapitel 3.5.1 auf Seite 31 erläutert.

Ein Beispiel eines OP-Verlaufs ist wie folgt gegliedert. Zunächst werden die Nasengänge desinfiziert und die anatomischen Verhältnisse beurteilt. Anschließend wird entschieden, ob ein rechts- oder linksseitiger Zugang gewählt wird. Nach Einsatz des OP-Mikroskops wird das hintere Septumdrittel dargestellt. Nun erfolgt die Koagulation und Eröffnung der Schleimhaut. Nachdem der links- bzw. rechtsseitige Septumanteil dargestellt ist, wird dieser durchbohrt und die Schleimhaut der Gegenseite gelöst. Mittels selbsthaltendem Sperrer wird eine übersichtliche Darstellung erreicht. Nun wird die vordere Keilbeinvorderwand herausgetrennt und die Schleimhaut im Bereich der Sella und des Septums entfernt. Im weiteren Verlauf wird der Boden der Sella aufgebohrt und bis zu beiden Rändern des Sinus cavernosus eröffnet. Dieses ermöglicht den optimalen Zugriff zur Hypophyse. Während der vorsichtigen Exploration der Hypophyse werden Mikrobiopsien der Adenom-verdächtigen Areale zur intraoperativen Zytologie und ggfs. ACTH-Bestimmung gewonnen. Das Adenom wird unter Schonung des umliegenden Gewebes heraus präpariert und zur histologischen Beurteilung geschickt. Dort wird es mittels HE-Färbung (Hämatoxylin-Eosin-Färbung), PAS-Reaktion (Periodic acid-Schiff reaction) und Immunfärbung für ACTH und andere hypophysäre Hormone untersucht.

Nach erfolgter Adenomektomie wurden die Patienten aus dem OP verlegt. Nur falls biochemisch ein Hypocortisolismus oder eine Hypotonie als Zeichen einer sekundären NNR-Insuffizienz beobachtet wurde, erfolgte nach Blutentnahme und vor Eintreffen der Ergebnisse eine Hydrocortison-substitution. Ansonsten erfolgte die Substitution nach Vorlage der Hormonbefunde. Endokrinologisch wurde im Verlauf des stationären Aufenthalts die Funktion des HVL durch Messung der HVL-Hormone überprüft. Regelmäßige endokrinologische Nachkontrollen wurden meist durch den niedergelassen Endokrinologen durchgeführt.

2.7 Statistische Methoden

Die Datengrundlage bestand aus den Patientenakten und dem Logbuch der Neuroangiographie. Die daraus entnommenen Daten wurden, wie oben beschrieben, in eine Exceltabelle eingefügt und anschließend analysiert. Zur Interpretation der Ergebnisse wurde SPSS 19 verwendet.

Alle Werte werden mit zwei Dezimalstellen angegeben.

Um die Aussagekraft der Seitenbestimmung des Hypophysenadenoms durch das CSS zu kontrollieren wurden die Katheter-Ergebnisse mit dem histologischen Befund des entnommenen Hypophysengewebes verglichen. Hierzu wurde in SPSS eine Kreuztabelle erstellt.

Aufgrund der geringen Größe der Stichprobe wurde eine Berechnung nach dem exakten Test nach Fisher [61] vorgenommen, der eine exaktere Berechnung der Wahrscheinlichkeiten einer Chi-Quadrat-Statistik ermöglicht [62].

In dieser Arbeit stellt die Seitenlokalisation durch den z./p.-Gradienten den Prädiktor dar. Er kann vier Ausprägungen haben: *rechts*, *links*, *beidseitig* oder *keins*. Die Outcome-Variable besteht hier in der bei operativem Eingriff tatsächlich festgestellten Position des Hypophysena-

denoms, die aus dem z./p.-Gradienten vorhergesagt werden soll. Auch hier kann die Position *rechts*, *links*, *beidseitig* oder *keins* sein. Die Übereinstimmung von Vorhersage und tatsächlicher Adenomposition bezeichnet die Eignung des Prädiktors zur Vorhersage des Outcomes. Bei dem exakten Test nach Fisher werden Frequenzen untersucht, also in diesem Fall die Anzahl der Fälle, die in eine Kategorie-Kombination fällt (z.B. Vorhersage *rechts* mit tatsächlicher Position *rechts*). Die Werte werden auf einem Signifikanzniveau von $p = .05$ getestet. Bei einem Wert $p < .05$ wurden sie als signifikant interpretiert.

Zur Beurteilung der Effektstärke der Ergebnisse wurde der Kappa-Koeffizient berechnet. Cohen's [63, 64] breit genutzte Empfehlung bezüglich der Interpretation einer Effektgröße, die auch auf Kappa übertragbar ist, sieht $K = .20$ als kleinen Effekt, $.50$ als mittleren und $.80$ als großen Effekt an. Der Kappa-Wert ermöglicht den Vergleich mit Effektstärken anderer Studien, unabhängig davon, welche Berechnungsarten dort angewendet wurden [62, 65].

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In den zehn Jahren (1999-2008) wurden 52 Patienten durch den Sinus cavernosus-Katheter im Universitätsklinikum Eppendorf untersucht. Eine Patientenakte konnte vom Zentralarchiv trotz mehrfacher Anforderung nicht zur Verfügung gestellt werden. Deswegen gehen 51 Patientenakten in die Auswertung ein.

Da für die Analyse der CSS-Ergebnisse zur Seitenlokalisierung, die OP-Ergebnisse der darauf folgenden TSS nötig sind, werden neun Patienten aus der Beurteilung ausgeschlossen, da sie sich nach dem CSS keiner Hypophysenoperation unterzogen haben. Somit gehen in die Auswertung 42 Patientenakten ein, bei denen die Seitenlokalisierung der Katheteruntersuchung mit der intraoperativen Seitenlokalisierung verglichen werden konnten. Im Folgenden werden nacheinander die Daten der 51 Patientenakten und die der 42 Patientenakten, abkürzend als „verkleinertes Patientenkollektiv“ bezeichnet, erläutert.

3.1.1 Frauen-Männer-Verteilung

Von den 51 Patienten sind 34 (66,67%) weiblich und 17 (33,33%) männlich, so dass sich ein Frauen-Männer-Verhältnis von 2:1 ergibt. Unter den 42 Patienten des verkleinerten Patientenkollektivs befinden sich 28 (66,67%) Frauen und 14 (33,33%) Männer (siehe Abb. 13).

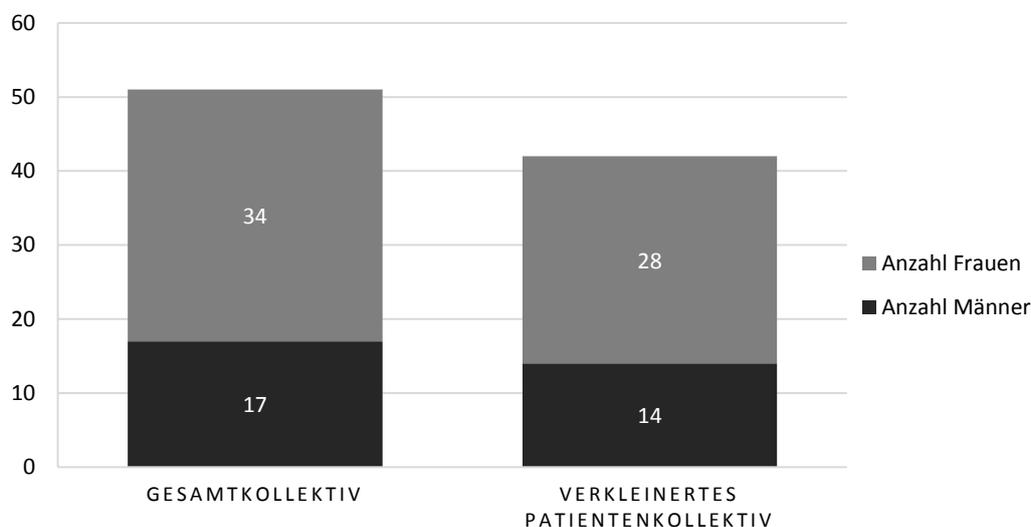


Abbildung 13: Frauen-Männer-Verteilung

3.1.2 Altersverteilung

Das Alter der 51 Patienten zur Zeit der Sinus cavernosus-Katheteruntersuchung variiert zwischen 10 und 68 Jahren ($M = 36$; $SD = 15,18$). Unter ihnen befinden sich sieben Kinder¹³ (13,73%). In Abb. 14 ist die Anzahl der Patienten im jeweiligen Alter dargestellt.

¹³ Als Kinder wurden Patienten unter 16 Jahren gezählt.

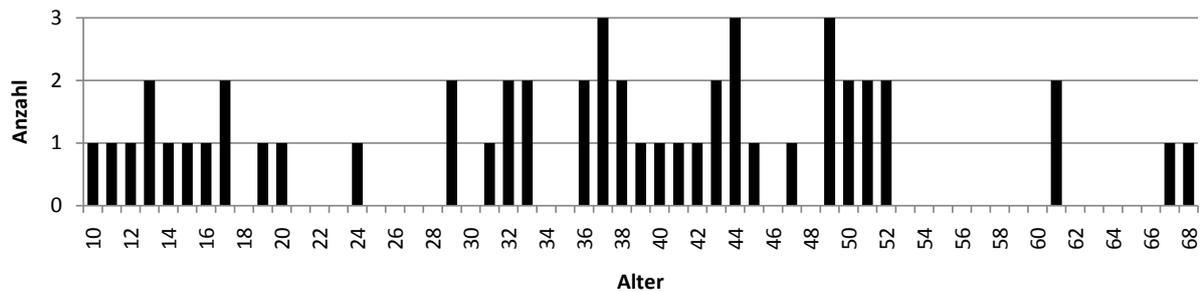


Abbildung 14: Altersverteilung

Das Alter des verkleinerten Patientenkollektivs variiert zwischen 11 und 68 Jahren ($M = 36$; $SD = 16,10$), unter Ihnen befanden sich sechs Kinder (14,29%).

3.2 Voroperationen

Bei 26 Patienten von den 51 bearbeiteten Patientenakten (entspricht 50,98%) wurde bereits vor der Katheteruntersuchung eine transsphenoidale Operation zur Entfernung eines Hypophysenadenoms durchgeführt, bei welcher entweder der Erfolg bzw. die Remission des Hypercortisolismus ausblieb oder aber ein Rezidiv aufgetreten ist. Sechs von ihnen (entspricht 11,76%) wurden mehr als einmal voroperiert. Bei welchen Patienten dieses der Fall war, ist in Abb. 15 zu erkennen.

In den 42 Patientenakten des verkleinerten Patientenkollektivs wird in 19 Fällen (entspricht 45,24%) von einer und unter diesen in fünf Fällen von mehreren Voroperationen berichtet.

3.3 Labor- und MRT-Ergebnisse

In Abb. 15 auf Seite 27 sind die Labor- und MRT-Ergebnisse von den 51 Patientenakten dargestellt.

In zwei der 51 Patientenakten (Patienten Nr. 7 und 38) befinden sich keine Angaben zu dem Ergebnis des durchgeführten MRTs. Von den 49 verbleibenden MRT-Ergebnissen zeigten 12 (24,49%) einen Hinweis auf ein Hypophysenadenom und 37 (75,51%) keinen Hinweis auf ein zentrales Cushing-Syndrom.

Von den 42 Patienten des verkleinerten Patientenkollektivs ist ein MRT-Ergebnis nicht vorhanden. Von den 41 zeigten zehn (24,39%) im MRT ein Hinweis auf ein Hypophysenadenom.

In Abb. 16 ist die Beurteilung der MRT-Ergebnisse mit Hinweis auf ein Adenom in Bezug auf die Entlassungsdiagnose dargestellt.

In 8 (66,67%) der 12 MRTs, die ein Hinweis auf ein Adenom in der Hypophyse gaben, befand sich das Adenom dort, wo es im MRT vermutet wurde. In einem Fall lässt sich das Ergebnis nicht beurteilen, da die Genese der Cushing-Symptomatik bei Patient Nr.27 ungeklärt blieb (siehe Abb. 16). In drei Fällen (25,00%) zeigte das MRT Hinweise auf ein Hypophysenadenom, wo sich keines befand. In einem dieser Fälle (Patient Nr.14) hatte der Patient ein Hypophysenadenom, doch das verdächtige Areal, welches im MRT beschrieben wurde, stellte sich als Zwischenlappenzyste heraus.

Von den 37 Patienten, die einen unauffälligen MRT-Befund hatten, hatten 31 (83,78%) Patienten

Patientendaten				Labor					Folgetests		
Nr.	Alter	w/m	Vor-OP	Cortisol	ACTH	low-dose-Dex-Test	24hUFC	Speichel-cortisol	8mg Dex.-Test	CRH-Test	MRT
1	47	w	nein	+			+	+			=
2	17	m	ja*	+						+	=
3	20	w	ja	+	+		+	+		+	=
4	44	w	ja	+				+		+	=
5	31	w	nein	+			+	+			=
6	44	w	ja	+	+		+	+			=
7	36	w	ja*	+	+						
8	32	w	ja	+	+	+		+			=
9	61	w	ja	+	+	+					?
10	39	w	ja	+	+			+			=
11	33	m	ja		+		+	+		=	=
12	67	w	nein	+	+		+	+		+	?
13	37	w	ja		+		+				?
14	16	w	ja	+	+	+	=			+	?
15	24	w	nein	+	+			+		+	=
16	41	m	ja	+	+		+		+	+	?
17	61	w	ja	+	+			+	+	+	?
18	40	w	nein	+	+	+	+			+	=
19	29	w	ja*	+	+	+	=				=
20	43	w	ja	+	+	+		+	+	+	=
21	68	w	nein	+	=	+	=			+	=
22	37	w	ja		+	+	+			+	=
23	13	w	nein	+	+	+	+		+		=
24	44	m	nein	=	+		+			+	=
25	49	w	nein		+				+	=	=
26	50	w	ja	+	+			=		+	=
27	29	m	ja*	+	+		+	+			?
28	11	m	ja	+	+			+		+	?
29	49	m	nein	+	+		+		+	+	=
30	10	m	ja	=		+	+	+		=	?
31	37	w	nein	+	+			+		+	=
32	36	w	nein	+	+	+				+	=
33	43	w	nein	+	+			+	+	+	=
34	52	m	ja*	+	+			=			=
35	50	w	ja	+	=			+	=		=
36	45	m	ja	+		+		+	+	+	=
37	51	m	nein	+			+	+		+	=
38	38	w	nein	+	+			=			
39	19	w	nein	+	+		+	+		+	=
40	49	m	nein				+	+		+	=
41	33	w	ja	+	=		+	+		+	=
42	51	m	nein	+	+	+	+		+	+	=
43	52	w	nein	+	+			+			?
44	15	m	nein		+		+		+	+	=
45	42	w	ja	+	+						=
46	12	m	nein	+			+		+	+	=
47	32	m	nein	+	+		+	+	+	+	=
48	38	w	ja*		+	+	+	+	+	+	?
49	17	w	ja	+	+				+		=
50	14	w	nein	+	+			+		+	=
51	13	m	nein	+	+			+		+	?

+	Test verändert im Sinne eines Morbus Cushing
=	Ergebnis entspricht dem einer Normalperson
?	Verdacht auf Adenom in Hypophyse ohne sicheren Nachweis
	leeres Feld: keine Angaben in den Akten vorhanden

fett	verkleinertes Patientenkollektiv
ja*	mehr als eine Vor-OP an der Hypophyse

Abbildung 15: Ergebnisse der Labor- und MRT-Untersuchungen

ein ACTH-produzierendes Hypophysenadenom, bei einem (2,70%) wurde ein Morbus Cushing ausgeschlossen und bei fünf (13,51%) Patienten blieb die Genese der Cushing-Symptomatik nicht geklärt.

In Abb. 17 ist eine Vierfeldertafel der MRT-Ergebnisse in Bezug auf die Entlassungsdiagnose dargestellt, wobei die Patienten mit ungeklärter Genese der Cushing-Symptomatik nicht berücksichtigt werden.

Für die Patienten bei denen das MRT-Ergebnis mit der Entlassungsdiagnose korreliert werden konnte (siehe Vierfeldertafel) ergibt sich für die Cushing-MRT-Diagnostik eine Sensitivität von

Pat. Nr.	Beurteilung der MRT-Ergebnisse	Übereinstimmung mit Verlauf j/n/?
9	Patient hatte keinen Morbus Cushing. Im Verlauf wurde ein Schilddrüsenkarzinom mit paraneoplastischer ACTH-Produktion diagnostiziert.	n
12	Adenom wurde intraoperativ dort entfernt, wo im MRT Adenomgewebe vermutet wurde.	j
13	Adenom wurde intraoperativ dort entfernt, wo im MRT Adenomgewebe vermutet wurde.	j
14	Adenom wurde intraoperativ entfernt, jedoch stellte sich auffälliges Areal als eine Art Zwischenlappenzyste heraus.	n
16	Adenom wurde intraoperativ dort entfernt, wo im MRT Adenomgewebe vermutet wurde.	j
17	Adenom wurde intraoperativ dort entfernt, wo im MRT Adenomgewebe vermutet wurde.	j
27	Kein Adenomgewebe konnte histologisch gesichert werden und es kam postoperativ zu keiner Remission. Im Verlauf wurde eine Gamma-Knife-Bestrahlung und schließlich eine beidseitige Adrenalectomie durchgeführt.	?
28	Adenom wurde intraoperativ dort entfernt, wo im MRT Adenomgewebe vermutet wurde.	j
30	Adenom wurde intraoperativ dort entfernt, wo im MRT Adenomgewebe vermutet wurde.	j
43	Adenom wurde intraoperativ dort entfernt, wo im MRT Adenomgewebe vermutet wurde.	j
48	Adenom wurde intraoperativ dort entfernt, wo im MRT Adenomgewebe vermutet wurde.	j
51	Patient hatte keinen Morbus Cushing.	n

Abbildung 16: Beurteilung der MRT-Ergebnisse, die einen Hinweis auf ein Hypophysenadenom gaben

		Diagnose bei Entlassung	
		gesichertes Morbus Cushing	Ausschluss von Morbus Cushing
MRT	Hinweis auf ein Adenom	9 ¹	2
	Normalbefund	31	1

¹ Eigentlich acht, da sich bei Patient Nr.14 das auffällige Areal als Zwischenlappenzyste heraus gestellt hat.

Abbildung 17: Vierfeldertafel zur Beurteilung der MRT-Ergebnisse in Bezug auf die Entlassungsdiagnose ohne die Patienten mit ungeklärter Genese der Cushing-Symptomatik

22,50%, eine Spezifität von 33,33%, der positive prädiktive Wert (PPV) von 81,82% und der negative prädiktive Wert (NPV) von 3,13%. Wenn man nun noch Patient Nr.14 berücksichtigt, bei dem das MRT die Zwischenlappenzyste statt dem Adenom als verdächtiges Areal zeigte, verschlechtert sich der PPV auf 72,73%. Im MRT von den Patienten Nr. 21, 24 und 37 zeigte sich nebenbefundlich ein empty sella syndrome¹⁴, wobei sich diese drei Patienten keiner Voroperation an der Hypophyse unterzogen haben.

¹⁴ Das empty sella syndrome ist eine mit Liquor gefüllte Sella als Folge einer Fehlanlage des Diaphragma sella. Die Sella ist in diesem Fall nicht vollständig vom Liquorraum getrennt, wodurch die Hypophyse allmählich durch den Liquor verdrängt wird. In ca.10% aller Autopsien findet man dieses Syndrom. Meist handelt es sich um (radiologische) Zufallsbefunde. Gelegentlich führt es zu Hyperprolaktinämie und nur selten zu einer HVL-Unterfunktion. Sekundär kann es gelegentlich nach Hypophysenoperationen oder Nekrose eines Hypophysenadenoms auftreten [36].

3.4 Sinus cavernosus-Katheter-Ergebnisse

3.4.1 Zentral-periphere Gradienten

Bei den 51 bearbeiteten Patientenakten mit durchgeführten Katheterisierungen des Sinus cavernosus ergab sich bei 5 Patienten (9,80%) kein aussagekräftiger z./p.-Gradient. Von diesen unterzog sich dennoch ein Patient einer TSS (zwei Jahre nach dem CSS), wobei diese zu einer Remission führte (siehe Abb. 18). Es sollte angemerkt werden, dass dieser Patient in der Katheteruntersuchung zwar definitionsgemäß keinen ausreichenden z./p.- und intercavernösen Gradienten hatte, jedoch linksseitig erhöhte Werte gegenüber peripher und rechts aufwies und intraoperativ linksseitig ACTH-positives Adenomgewebe entfernt wurde, so dass auch in diesem Fall durch das CSS die richtige Seitenlokalisation angegeben wurde. Dieser Patient (Pat. Nr.5 siehe Abb. 25 auf Seite 35) wurde in der Auswertung als nicht korrekte Seitenlokalisation gewertet.

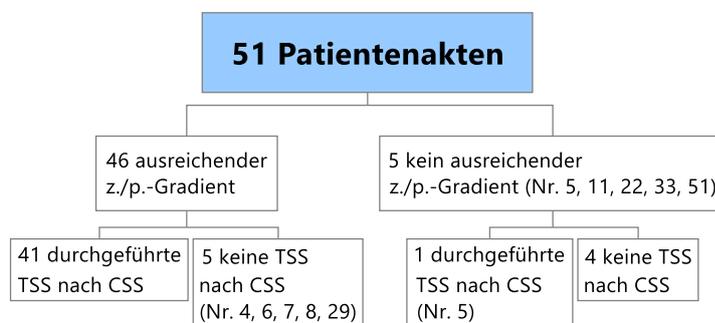


Abbildung 18: Baumdiagramm der 51 Patienten betreffend der z./p.-Gradienten (in den Klammern befinden sich die Patientennummern)

In 46 Patientenakten ist ein eindeutiger z./p.-Gradient festgehalten worden. In 19 Fällen (41,30%) erbrachte das CSS den Verdacht auf ein links sitzendes Adenom, in 22 Fällen (47,83%) auf einen rechts befindliches Adenom und in 5 Fällen (10,87%) wies er durch beidseitig zentrale hohe Werte von ACTH und Cortisol auf ein mittiges Adenom hin (siehe Abb. 19).

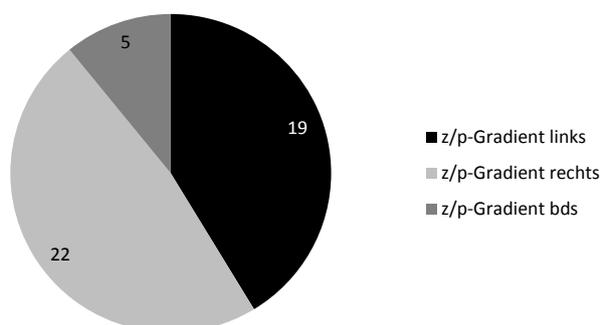


Abbildung 19: CSS mit z./p.-Gradient rechts, links, beidseits

Von den 46 Patienten mit einem z./p.-Gradienten, der auf ein zentrales Cushing-Syndrom schließen lässt, unterzogen sich 5 Patienten im Anschluss nicht einer Adenomektomie (siehe Kapitel 3.5.1).

3.4.2 Erreichte Positionen

In Abb. 20 ist dargestellt, welche Positionen bei den 51 durchgeführten Sinus cavernosus-Katheteruntersuchungen erreicht wurden. Bei Patient Nr. 49 (Patient gehört auch zum verkleinerten Patientenkollektiv) wurde in der Akte nicht vermerkt, welche Positionen erreicht wurden, so dass nur bei 50 Patienten die erreichten Positionen ausgewertet werden konnten. Bei diesen wurden nach Dokumentation durchschnittlich 7,22 der 10 definierten Entnahmepunkte erreicht, beim verkleinerten Patientenkollektiv 7,23. Bei 13 der 50 Patienten, welches 26% entspricht, wurden alle 10 Positionen erreicht. Bei neun Patienten (18%) wurden laut Aktenrecherche mindestens auf einer Seite die ersten drei Positionen nicht erreicht, beim verkleinerten Patientenkollektiv waren dieses acht (20%).

	rechts					links					
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
Pat.1	x	x	x	x	x				x	x	
Pat.2	x	x	x	x			x	x	x		
Pat.3		x	x	x	x			x	x	x	
Pat.4		x	x	x			x	x	x		
Pat.5			x	x	x				x	x	
Pat.6				x			x	x	x		
Pat.7	x	x	x	x		x	x	x	x		
Pat.8		x	x	x				x			
Pat.9		x	x	x	x					x	
Pat.10	x	x	x	x				x	x		
Pat.11	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Pat.12	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Pat.13	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Pat.14	x		x	x		x		x	x		
Pat.15		x	x	x	x			x	x	x	
Pat.16	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Pat.17		x	x	x			x	x	x		
Pat.18	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Pat.19	x	x	x	x	x					x	
Pat.20	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Pat.21	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Pat.22	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Pat.23	x	x	x	x	x	x	x		x		
Pat.24				x					x		
Pat.25	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Pat.26		x	x	x	x		x	x	x	x	
Pat.27	x	x	x	x	x		x			x	x
Pat.28		x	x	x	x		x	x	x	x	x
Pat.29	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x
Pat.30				x	x					x	x
Pat.31				x	x	x		x	x	x	x
Pat.32	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x
Pat.33	x			x	x		x		x	x	x
Pat.34	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x
Pat.35			x						x	x	
Pat.36	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x
Pat.37				x	x	x			x	x	x
Pat.38	x	x	x	x			x	x	x	x	
Pat.39	x	x	x	x				x	x	x	
Pat.40	x	x	x	x			x	x	x	x	
Pat.41	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x
Pat.42				x	x	x			x	x	x
Pat.43				x						x	
Pat.44										x	x
Pat.45				x	x			x	x	x	x
Pat.46	x	x	x	x			x	x	x	x	
Pat.47	x	x	x	x	x			x	x	x	x
Pat.48	x	x	x	x					x	x	
Pat.49	?	?	?	?	?		?	?	?	?	?
Pat.50	x	x	x	x			x	x	x	x	
Pat.51		x	x				x	x			

Abbildung 20: Erreichte Positionen des CSS rechts zentral und links zentral. (? = keine Angabe in Akte)

3.4.3 Durchleuchtungszeit und -dosis

Bei 13 von den 51 untersuchten Patienten konnte die Durchleuchtungszeit und -dosis ermittelt werden. Die Durchschnittsdurchleuchtungszeit betrug bei ihnen 28,15 min und die Durchschnittsdurchleuchtungs-dosis war 2877,77 cGy x cm² mit einer Standardabweichung von 1830,9. In Abb. 21 sind die einzelnen Werte der Durchleuchtungszeiten und -dosen abgebildet.

Als Beispiel kommt es bei einem Abdomenröntgen zu einer vergleichsweise geringen Strahlenbelastung von ca. 300 cGy x cm² und bei einem p.a.-Thoraxröntgen von ca. 16 cGy x cm². Die hohen Werte der Katheteruntersuchung lassen sich mit der Dauer der Strahlenexposition

erklären, die deutlich über der des Abdomen- oder Thoraxröntgens liegt. Bei einer Computertomographie des Schädels kommt es durchschnittlich zu einer Belastung von 950 mGy x cm pro Scanserie [66]. Mit dem Konversionsfaktor für Schädeluntersuchungen von 0,00028 mSv / (cGy x cm²) [67] errechnet sich eine effektive Dosis von 0,81 mSv. Im Vergleich hat ein CCT eine deutlich höhere effektive Dosis von 1,7 bis 2,3 mSv [68].

Patientennummer	Durchleuchtungszeit in [min]	Durchleuchtungsdosis in [cGy x cm ²]
1	41,9	2819
2	45,0	7343
3	8,6	1530
4	6,0	621
5	52,2	2314
6	20,8	2681
8	25,4	4685
9	58,3	3029
10	27,3	2725
46	7,5	1129
47	20,3	4898
48	30,0	1417
50	22,7	2220

Abbildung 21: Durchleuchtungszeiten und -dosen

3.4.4 Komplikationen

Bei keiner der Untersuchungen kam es zu Komplikationen.

3.5 Transnasale transsphenoidale Hypophysenoperation

3.5.1 Nach CSS keine Hypophysenoperation

In 9 Fällen (17,65%), der 51 bearbeiteten Patientenakten, wurde nach der Katheterisierung des Sinus cavernosus keine Operation angeschlossen (Patienten Nr. 4, 6, 7, 8, 11, 22, 29, 33, 51, siehe Abb. 22).

Stattdessen wurde bei Patient Nr. 4, bei dem der z./p.-Gradient in Position des Sinus petrosus inferior (Pos. 4) im Jahre 2005 auf ein rechts befindliches Hypophysenadenom hinwies, eine Einzelbestrahlung der Hypophyse durchgeführt, die zu einer Remission führte. Eine Voroperation der Hypophyse im Jahr 2000 aufgrund eines Morbus Cushings wurde in der Akte erwähnt.

Bei Patient Nr. 7 wurde, nachdem die zentrale Genese des Cushing-Syndroms durch die Katheteruntersuchung 2007 bestätigt wurde, im Entlassungsbrief eine Bestrahlung empfohlen. Der Patient kam aus dem Ausland und wurde dort weiter behandelt bzw. vermutlich bestrahlt. Der weitere Verlauf konnte allerdings nicht nachverfolgt werden. Aus der Akte geht hervor, dass der Patient bereits zweifach an der Hypophyse aufgrund eines ACTH-positiven Adenoms und dessen Rezidiv voroperiert war.

Patient Nr. 29 wies einen aussagekräftigen z./p.-Gradient auf, der auf ein linksseitiges Hypophysenadenom schließen ließ. Aufgrund der Gesamtkonstellation wurde trotz des positiven

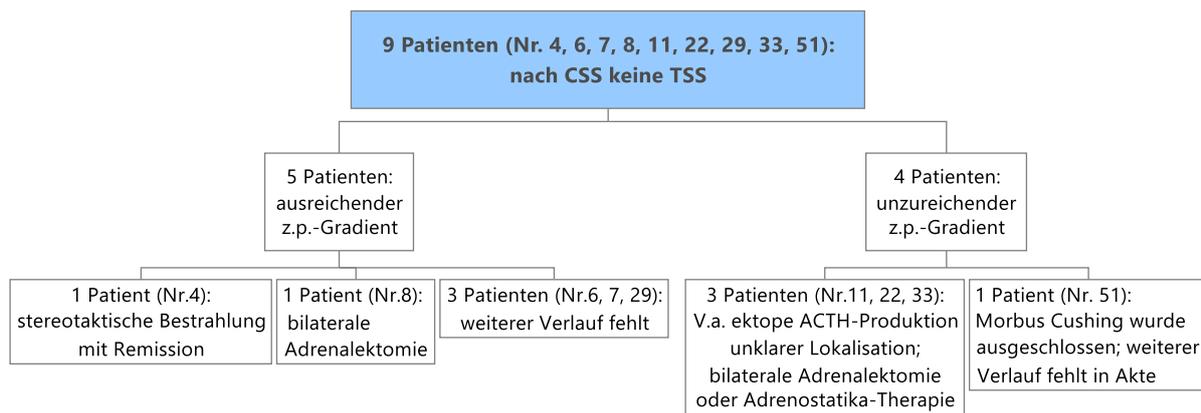


Abbildung 22: Baumdiagramm der neun Patienten, bei denen nach dem CSS keine TSS durchgeführt wurde (in den Klammern befinden sich die Patientennummern)

Gradienten von der Diagnose eines Morbus Cushings abgesehen. In der Akte wurden keine weiteren Therapiemaßnahmen erwähnt.

Für Patient Nr.33 konnte kein ausreichender z./p.-Gradient festgestellt werden, weswegen ein Morbus Cushing ausgeschlossen wurde. Trotz umfassender Diagnostik im UKE blieb die Genese des ausgeprägten Cushing-Syndroms unklar, weshalb man sich schließlich zu einer bilateralen Adrenalektomie entschied, die im Jahr 2000 erfolgte.

Auch bei Patient Nr. 51 wurde bei der Sinus cavernosus-Katheterisierung kein ausreichender z./p.-Gradient für einen Morbus Cushing festgestellt, womit die zentrale Genese der Cushing-Symptomatik widerlegt wurde.

Bei den Patienten Nr. 6, 8, 11 und 22 erfolgte die Katheteruntersuchung nach einer erfolglosen Hypophysenoperation, bei der es zu keiner Remission bzw. lediglich zu einem Teilabfall der Cortisolwerte kam.

Intraoperativ wurde bei Patient Nr. 6 Hypophysenadenomgewebe links paramedian entfernt. Nach dem Eingriff kam es zu keiner Remission. Bei der Katheterisierung des Sinus cavernosus wurde ein Gradient festgestellt, der auf ein Hypophysenadenom auf der linken Seite schließen ließ. Er wurde im weiteren Verlauf $1\frac{1}{2}$ Jahre mit Fluconazol behandelt mit nachfolgender Bestrahlung der Hypophyse.

Die Hypophysenoperation bei Patient Nr. 8 führte zu einem Teilabfall der Cortisolwerte. Es wurde Adenomgewebe von der rechten Hypophysenhälfte entfernt und auch die Katheterergebnisse ließen Rückschlüsse auf ein rechtsseitiges Adenom zu. Nach einer Spontan gravidität wurde 2008 schließlich eine bilaterale Adrenalektomie durchgeführt.

Bei Patient Nr. 11 wurde bei der Operation kein Adenomgewebe identifiziert und das anschließend durchgeführte CSS zeigte keinen aussagekräftigen z./p.-Gradient, so dass eine ektope ACTH-Produktion vermutet wurde. Trotz weiterer Abklärung und mIBG¹⁵-Szintigramm am Pius-Hospital Oldenburg konnte nur die Diagnose eines ektope ACTH-produzierenden Tumors ohne Lokalisation gestellt werden. Im folgenden Jahr 2002 wurde eine bilaterale Adrenalektomie durchgeführt, welche zu einer Beseitigung des Hypercortisolismus führte.

Auch bei Patient Nr. 22 konnte durch die Hypophysenoperation kein Adenom nachgewiesen

¹⁵ Metaiodobenzylguanidine

werden. Die ACTH- und Cortisolwerte blieben postoperativ unverändert und man führte eine Sinus cavernosus-Katheterisierung durch, bei der sich kein ausreichender z./p.-Gradient für einen Morbus Cushing messen ließ. Man begann daraufhin eine Therapie mit dem Adrenostatikum Lysodren, worauf die Patientin ein gutes Ansprechen zeigte. Ein Telefonat mit dem Hausarzt brachte die Information, dass die Patientin unbekannt verzogen sei und bis dahin der Verdacht auf (V.a.) eine ektope ACTH-Produktion bestand ohne dass die Herkunft geklärt wurde.

3.5.2 Durchgeführte TSS

Bei 42 Patienten (82,35%) folgte eine transsphenoidale Operation nach der Katheterisierung, wobei es bei zwei Patienten (4,76%) zu Komplikationen kam.

Unter den 42 Patienten befanden sich sechs Kinder (14,29%) bei denen keine Komplikationen auftraten.

3.5.3 Komplikationen

Bei der transnasalen transsphenoidalen Hypophysenoperation traten folgende Komplikationen auf: Patient Nr. 19 wies postoperativ linksseitige Nasenschleimhautblutungen auf, die eine erneute Verklebung des Sellabodens und der Keilbeinhöhle nötig machten. Bei Patient Nr. 41 kam es postoperativ zu einer Liquorrhoe, welche durch eine 4-tägige Anlage einer Lumbaldrainage behoben werden konnte.

3.5.4 Quetschpräparat- und Histologie-Ergebnisse

Bei 42 (82,35%) der 51 Patienten wurde ein ACTH-positives Adenom der Hypophyse gesichert. Im Material des Quetschpräparats konnte unter diesen in 37 Fällen (88,10%) Adenomgewebe gesichert werden. Die histologischen Ergebnisse zeigten in 31 Fällen (73,81%) ein ACTH-positives Adenom. Das Adenomgewebe konnte in 28 Fällen (66,67%) sowohl im Quetschpräparat als auch im histologischen Präparat gesichert werden. In zwei Patientenakten mit histologisch gesichertem ACTH-positiven Adenom wurden keine Ergebnisse des Quetschpräparats erwähnt.

In einem Fall konnte sowohl im Quetschpräparat- als auch im Histologie-Ergebnis kein Adenom sicher nachgewiesen werden. Die Diagnose eines Morbus Cushing wurde dennoch gesichert, da im Anschluss eine stereotaktische Bestrahlung der Hypophyse zu einer Remission führte. In einem weiteren Fall liegen in der Akte keine Unterlagen bezüglich dem weiteren Verlauf nach dem CSS vor. Im Entlassungsbrief, der ins Ausland ging, wurde allerdings der hochgradige Verdacht auf ein Rezidiv eines bereits zweifach voroperierten ACTH-positiven Hypophysenadenoms geäußert.

In neun Fällen (21,43%) wurde das Adenomgewebe im Quetschpräparat identifiziert, konnte jedoch in der Histologie des restlichen Materials nicht sicher nachgewiesen werden. Diesen Sachverhalt lässt sich z.B. durch die geringe Größe der Adenome erklären.

In einem Fall (2,38%) wurde der Morbus Cushing durch die Histologie gesichert, wobei das Quetschpräparat keinen ausreichenden Anhalt für ein Hypophysenadenom gab.

3.5.5 Größe der ACTH-produzierenden Hypophysenadenome

Die Größe der ACTH-produzierenden Hypophysenadenome betrug im Durchschnitt 3,09mm und variierte zwischen 1mm und 9mm mit einer Standardabweichung von 1,60.

3.6 CSS-Ergebnisse in Bezug zu den OP-Ergebnissen

Die Vorhersagekraft des CSS zur Seitenlokalisierung wurde anhand eines Abgleichs mit den Operationsergebnissen überprüft. Wurde intraoperativ Adenomgewebe entfernt, histologisch gesichert und kam es zu einer Remission, konnte überprüft werden, ob die Hypophysenseite mit dem intraoperativ entfernten Adenom mit der zuvor durch das CSS bestimmten Seite übereinstimmte. Wurde operativ kein Adenomgewebe entfernt und zuvor ein z./p.-Gradient gemessen, der für ein hypophysäres Adenom sprach, wurde der Katheter als falsch bewertet.

Bei 42 Patienten konnten die CSS-Ergebnisse mit den OP-Ergebnissen in Bezug gesetzt werden. Von diesen wurde in 36 (85,71%) Sinus cavernosus-Katheteruntersuchungen die richtige Seite bestimmt und in sechs Fällen stimmten die Ergebnisse des CSS nicht mit denen der OP überein (siehe Abb. 23).

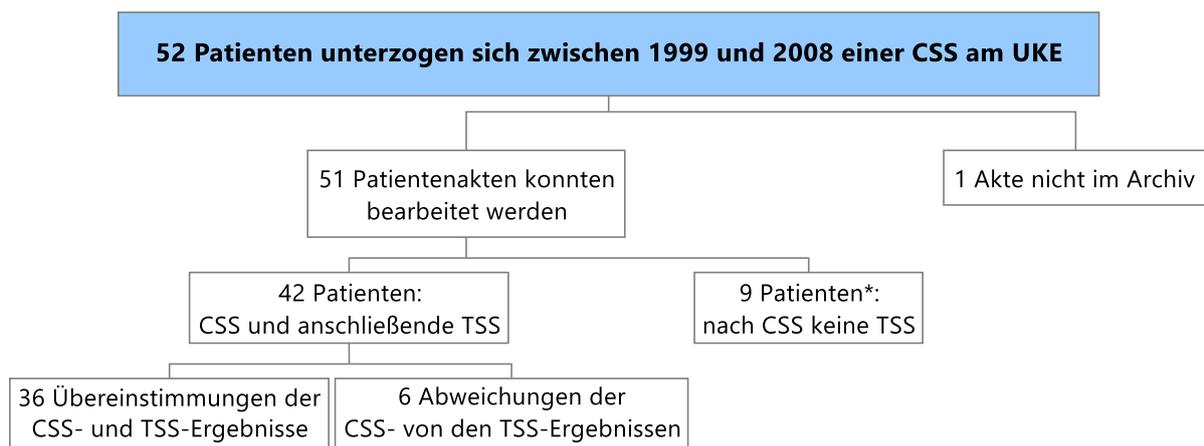


Abbildung 23: Übersichtsdarstellung der ausgewerteten Patientenakten (* siehe Abb. 22)

In Abb. 24 und Abb. 25 sind die Ergebnisse des CSS und der darauf folgenden OP-Ergebnisse mit Seitenlokalisierung in Bezug gesetzt.

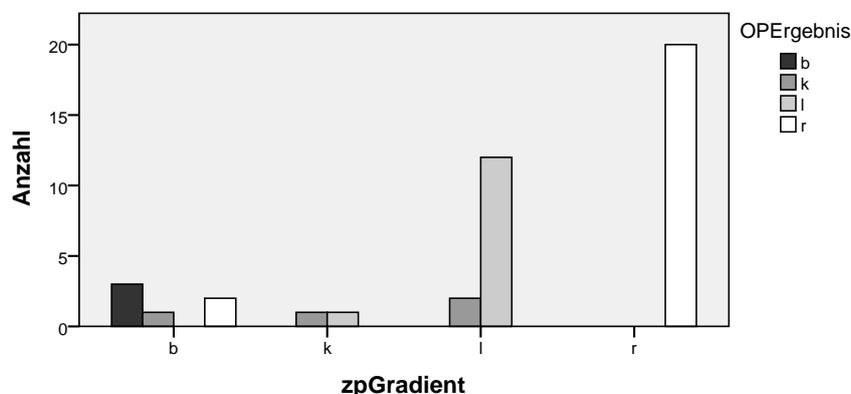


Abbildung 24: Balkendiagramm zur Auswertung der Übereinstimmung zwischen Ergebnis des CSS und der OP (l=Adenom links, r=Adenom rechts, b=Adenom beidseits, k=kein Adenom)

		OP-Ergebnis			
		rechts	links	beidseits	keins
z./p.-Gradient	rechts	20 (1, 3, 10, 13, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 25, 35, 37, 38, 41, 42, 43, 46, 47, 48)	-	-	-
	links	-	12 (16, 23, 24, 26, 28, 31, 34, 36, 44, 45, 49, 50)	-	2 (2, 18)
	beidseits	2 (30, 40)	-	3 (12, 32, 39)	1 (27)
	keinen	-	1 (5)	-	1 (9)

Abbildung 25: Tabelle zur Auswertung der Übereinstimmung zwischen Ergebnis des CSS und der OP (in den Klammern sind die jeweiligen Patientennummern aufgelistet)

Wie sich in der Tabelle ablesen lässt, stimmen die Ergebnisse des CSS der Patienten Nr. 2, 5, 18, 27, 30 und 40 nicht mit denen der OP überein. Folgend sind nähere Informationen, die aus den Akten entnommen werden konnten, aufgelistet.

- Keinen ausreichenden z./p.-Gradienten für eine zentrale Genese der Cushing-Symptomatik wie Patient Nr. 5 auf. Allerdings fand man links-zentral etwas erhöhte ACTH-Werte gegenüber rechts und peripher. Intraoperativ wurde bei dieser Patientin aus der linken Hypophysenhälfte das Adenom entfernt und es kam postoperativ zur Remission. Daraus lässt sich schließen, dass der Katheter zwar keinen ausreichenden Gradienten lieferte, jedoch trotzdem die richtige Seite vermuten ließ.
- Bei Patient Nr. 30 und 40 wurden z./p.-Gradienten gemessen ohne eindeutigen intercavernösen Gradienten. Bei der TSS von Pat. Nr. 40 wurde ein rechts paramedianes Adenom entfernt und es kam anschließend zur Remission. Die paramediane Lage erklärt die auf beiden Seiten der Hypophyse erhöhten Werte. Auch bei Pat. Nr. 30 wurde rechtsseitig Adenomgewebe entfernt und es kam anschließend zu einer Remission.
- Bei den Patientennr. 2, 18 und 27 wurde im OP-Präparat kein Adenomgewebe nachgewiesen. Postoperativ normalisierten sich die ACTH- und Cortisolwerte nicht und es mussten weitere therapeutische Schritte eingeleitet werden. Der weitere Verlauf ist in der Abb. 26 tabellarisch dargestellt.

In der Abb. 27 ist dargestellt welche der untersuchten Patienten einen gesicherten Morbus Cushing hatten, bei welchen eine zentrale Genese der Cushing-Symptomatik ausgeschlossen wurde und bei welchen Patienten die Genese ungeklärt blieb.

Die Diagnose eines Morbus Cushing wurde also bei 42 (82,35%) der 51 bearbeiteten Patientenakten gesichert. Bei dem verkleinerten Patientenkollektiv wurde in 38 (90,48%) der 42 Fälle die hypophysäre Genese des Cushing-Syndroms verifiziert.

In drei (5,88%) der 51 Patienten und einem (2,38%) der 42 Patienten konnte man einen Morbus

Pat.-Nr.	weiterer Verlauf
2	Weitere Angaben waren in der Akte nicht verzeichnet.
9	Nach CT, MRT und FDG-PET-CT wurde der V.a. eine ektope ACTH-Produktion gestellt und im weiteren Verlauf ein Schilddrüsenkarzinom mit paraneoplastischer ACTH-Produktion bewiesen.
18	Im selben Jahr wurde nochmal ein CSS durchgeführt, bei dem sich kein z./p.-Gradient nach zentral nachweisen ließ und fast überall peripher höhere Werte als zentral gemessen wurden. Deshalb wurde eine periphere ACTH-Produktion vermutet, jedoch blieb die Genese ungeklärt. 1999 wurde schließlich eine bilaterale Adrenalectomie durchgeführt.
27	Drei Monate nach erfolgloser Operation führte man eine Gamma-knife-Behandlung durch und sieben Jahre später entschied man sich zur bilateralen Adrenalectomie.

Abbildung 26: Weiterer Verlauf bei den Patienten, bei denen im OP-Präparat kein sicherer Nachweis eines Adenoms gestellt werden konnte

Pat.-Nr.	Morbus Cushing j/n/?	Pat.-Nr.	Morbus Cushing j/n/?	Pat.-Nr.	Morbus Cushing j/n/?
1	j	18	?	35	j
2	?	19	j	36	j
3	j	20	j	37	j
4	j	21	j	38	j
5	j	22	?	39	j
6	j	23	j	40	j
7	j	24	j	41	j
8	j	25	j	42	j
9	n	26	j	43	j
10	j	27	?	44	j
11	n	28	j	45	j
12	j	29	?	46	j
13	j	30	j	47	j
14	j	31	j	48	j
15	j	32	j	49	j
16	j	33	?	50	j
17	j	34	j	51	n

■ = verkleinertes Patientenkollektiv
 ? = Die Genese der Cushing-Symptomatik blieb ungeklärt
 j = Es wurde ACTH-pos. Adenom nachgewiesen
 n = Es lag kein Morbus Cushing vor

Abbildung 27: Diagnose bei Entlassung der Patienten

Cushing ausschließen.

Bei sechs (11,76%) der 51 und drei (7,14%) der 42 Patienten konnte die Genese der Cushing-Symptomatik nicht endgültig geklärt werden.

3.6.1 Statistische Bewertung der CSS-Methode

Bei 42 Patienten konnten die CSS-Ergebnisse mit den TSS-Ergebnissen in Bezug gesetzt werden. Unter ihnen wurde in 36 Fällen bei dem CSS die richtige Lokalisation des Adenoms bestimmt, so dass sich eine accuracy von 85,71% ergibt. Der exakte Test nach Fisher ergab einen Wert von 55,70 mit $p < 0,05$. Als Maß der Übereinstimmung wurde der Kappa-Wert von .77 berechnet. Dieses Effektstärkemaß ist als mittel bis groß zu bewerten [62].

4 Diskussion

In manchen Fällen eines Cushing-Syndroms ist die Unterscheidung zwischen einem Morbus Cushing und einer anderen Genese des ACTH-abhängigen Cushing-Syndroms durch die endokrinologische Untersuchung und die MRT-Diagnostik nicht sicher zu treffen. Die MRT-Bildgebung ist unspezifisch und oft negativ bei Mikroadenomen von 3mm oder kleiner [60, 69, 70]. Durch das IPSS oder CSS kann die zentrale Genese des Cushing Syndroms gesichert werden [71, 72, 73]. Aktuell sind diese Untersuchungstechniken insbesondere bei negativem MRT-Befund empfohlen. Therapie der Wahl bei einem zentralen Cushing-Syndrom ist die neurochirurgische Entfernung des Tumors auf transsphenoidalem Weg [47, 41]. Hierbei stellt die intraoperative Identifizierung des ACTH-produzierenden Adenomgewebes, welches den Morbus Cushing verursacht, durch die oft geringe Größe des Adenoms [14, 74, 8] ein Problem dar, insbesondere bei negativem MRT-Befund [14, 74, 26]. Die Identifizierung wiederum beeinflusst maßgeblich die chirurgischen Ergebnisse im Sinne der postoperativen Remissionsrate [60]. E. Fomekong et al. [26] stellten 2008 in ihrer Untersuchung fest, dass in Bezug auf die ACTH-produzierende Adenomgröße das Outcome nach TSS variiert. Bei Makroadenomen gingen von den untersuchten 40 Patienten nach TSS 92% in Remission, bei Mikroadenomen waren es 84% und bei präoperativ nicht sichtbaren Adenomen in der MRT noch ein sehr viel geringer Prozentsatz [26]. Auch Losa et al. [75] stellten 1996 fest, dass Patienten mit präoperativ mittels MRT visualisierten Adenomen ein besseres Outcome (87%) als solche mit negativen MRT hatten (73,6%), obwohl Makroadenome signifikant häufiger invasiv sind [76].

Könnte man vor dem operativen Eingriff die Hypophysenseite, in der sich das Adenom befindet, bestimmen, wäre vermutlich das intraoperative Auffinden vereinfacht und eine Exploration der Drüse mit dem Risiko von einer HVL-Insuffizienz verringert.

In der Mehrheit der Fälle befinden sich die Adenome seitlich in der Hypophyse [60, 49]. Dieses begünstigt die Bestimmung eines intercavernösen Gradienten. Die Ergebnisse der weiter verbreiteten Methode des IPSS, die anfangs zur Seitenlokalisierung des Adenoms in der Hypophyse gut ausfielen [44], konnten weder mit einer größeren Zahl von Patienten [77] noch von anderen Gruppen bestätigt werden [78, 14]. Als Ursache hierfür wird bei einem Teil der Fälle eine asymmetrische venöse Drainage diskutiert [60, 79]. Es liegt eine heterogene Studienlage darüber vor, ob das CSS dem IPSS zur Vorhersage der Seitenlokalisierung des Adenoms in der Hypophyse überlegen ist [16, 71, 77, 78, 72].

1989 führte D. Lüdecke die intraoperative Methode der ACTH-Bestimmung aus dem Blut um die Hypophyse zur besseren Seitenlokalisierung der Mikroadenome bei Morbus Cushing ein [15], beschrieb diese selbst jedoch 2001 als technisch schwierig und die Ergebnisse nicht sicher besser als die IPSS-Ergebnisse [60]. Die Methode des präoperativen CSS wurde 1993 von Teramoto et al. eingeführt [14]. Ob das CSS eine korrekte Seitenzuordnung und bessere Ergebnisse hierbei als das IPSS ermöglicht, soll im Folgenden diskutiert werden. Basierend ist diese Vermutung vor dem Hintergrund, dass bei dem CSS die Blutentnahme räumlich näher zur Hypophyse erfolgt und keine CRH-Stimulation von Nöten ist [80].

In dieser Dissertation wurde retrospektiv die Methode des CSS über 10 Jahre beurteilt. Die korrekte Seitenlokalisierung durch das CSS war in dieser Studie in 36 von 42 Fällen möglich, so dass sich eine accuracy von 85,71% ergibt. In sechs Fällen war eine richtige Seitenlokalisierung des Adenoms nicht möglich. Diese sollen hier kurz genauer aufgeführt werden, um mögliche Fehlerquellen zu eruieren.

In einem dieser Fälle war der z./p.-Gradient nicht ausreichend, um eine zentrale Genese des Cushing-Syndroms zu sichern, jedoch waren die links zentralen Werte gegenüber den peripheren und den rechts zentralen Werten erhöht, intraoperativ konnte linksseitig Adenomgewebe entfernt werden und postoperativ kam es zur Remission. Bei dem nächsten Patienten wurde durch das CSS eine beidseitige Adenomlage vermutet, jedoch durch die TSS ein paramedian rechtsseitig gelegenes Adenom entfernt. Auch hier kam es postoperativ zur Remission. Aus der paramedianen Lage des Adenoms lässt sich vermuten, dass diese eine besondere Schwierigkeit für die Seitenlokalisierung des CSS darstellt, wie schon in anderen Veröffentlichungen beschrieben. Hier scheint die unterschiedliche venöse Drainage bei Patienten die Ursache zu sein [16, 71, 14]. Auch bei einem weiteren Patienten wurde in dem CSS kein eindeutiger intercavernöser Gradient festgestellt, aber rechtsseitig Adenomgewebe entfernt mit anschließender Remission. In den restlichen drei Fällen konnte im OP-Präparat kein Adenomgewebe identifiziert werden, die Patienten gingen nicht in Remission und die Ursache des Cushing-Syndroms blieb ungeklärt. Es kam durch das CSS zu keinen Komplikationen, so dass die Untersuchung nach dieser Studie als sichere Methode anzusehen ist.

Die Ergebnisse dieser Dissertation unterstützt die Vermutung, dass die Methode der CSS-Katheterisierung ein empfehlenswertes und sicheres Diagnostikverfahren in komplexen Fällen darstellt (unklare Diagnose, negatives MRT, Z.n. frustraner Adenomektomie). Die Arbeitshypothese der Studie, dass das CSS die Seitenlokalisierung ermöglicht, wurde somit bestätigt.

Im Folgenden wird die Methode des CSS mit der des IPSS, der am häufigsten angewandten Alternativdiagnostik, verglichen. Als erstes sollen Vor- und Nachteile des IPSS, anschließend solche des CSS angebracht werden, um schließlich Studien zum direkten Vergleich aufzuführen. Zunächst werden hier Studien zum IPSS erläutert.

Lüdecke untersuchte 1991 die Lokalisation bzw. Lateralisation der ACTH-produzierenden Hypophysenadenome bei Patienten mit einem Morbus Cushing mittels IPSS. Hier stellte er in lediglich 49% von 31 untersuchten Patienten die richtige Seite präoperativ fest [14]. In einer Studie von de Herder et al. [81] von 1994 fand man, dass zur Seitenlokalisierung das MRT dem BIPSS überlegen ist [81]. Bei einer umfassenden Bewertung des IPSS bei Kindern mit Morbus Cushing von D. Batista et al. [82] von 2009 wurde die BIPSS als Prädiktor zur Seitenlokalisierung als schlecht bewertet. Hier wurden retrospektiv die Daten von 141 Kindern analysiert, welche sich in den Jahren 1982 bis 2004 in der Diagnostik eines Morbus Cushing befanden. Die Lateralisation von ACTH-Sekretion bei dem BIPSS wurde mit den MRT-Befunden und den chirurgischen Daten zur Lokalisation der Mikroadenome verglichen. Nur in 58% stimmte die chirurgische mit der BIPSS-Seitenlokalisierung überein und auch die kombinierte Vorhersage der Seitenlokalisierung aus MRT-Befund und BIPSS-Ergebnis ergab keinen Vorteil gegenüber der Seitenlokalisierung durch das MRT alleine [82]. Andere Studien sprachen für eine positivere

Bilanz des IPSS zur Seitenlokalisierung. Zu nennen ist hier eine Studie von Oldfield et al. [44] 1985, bei der 10 Patienten durch das IPSS untersucht wurden, bei denen in 100% die richtige Seite bestimmt wurde. Es wurde vermutet, dass die Hormonsekretion von seitlich gelegenen Mikroadenomen bevorzugt in den ipsilateralen Sinus petrosus inferior drainiert [44]. In einer späteren Veröffentlichung von Oldfield et al. von 1991 wurde eine größere Fallzahl von 105 Patienten untersucht, wobei in 71% die korrekte Adenomlokalisierung durch das IPSS möglich war [14]. Magiaklu et al. und Landolt et al. veröffentlichten 1994 jeweils eine richtige präoperative Lokalisation durch das IPSS des Adenoms in 76% der 50 bzw. 38 untersuchten Patienten [14] und Hayashi et al. [83] beschrieb 2008 eine richtige Seitenbestimmung in 85% durch das IPSS, wobei eine sehr geringe Fallzahl von 4 Patienten vorlag. 2008 veröffentlichten auch S. Jehle et al. [84], dass in Ihren erhobenen Daten 64 von 97 durchgeführten IPSS die richtige Seite des Adenoms bestimmten, welches 66% entspricht [84]. Rizk et al. [48] fasste in einer Veröffentlichung von 2012 zusammen, dass durch das IPSS lediglich in 60-70% der Fälle eine korrekte Vorhersage der Hypophysenseite von Mikroadenomen ermöglicht [48] und bezog sich hierbei auf die zum Teil bereits schon erwähnten Veröffentlichungen von Oldfield et al. von 1991 [85], Lefournier et al. von 2003 [86], Höybye et al. von 2004 [87] und Prevedello et al. von 2008 [88]. Im Jahre 2013 wurde von Zada [89] in einem Review eine Sensitivität und Spezifität des IPSS von 92-100% für die Diagnose eines ACTH produzierenden Mikroadenoms beschrieben. Die korrekte Vorhersage der Seitenlokalisierung der Mikroadenome durch diese Methode wurde hier für 60-84% der Fälle angegeben, bei welchen auf einer Seite der ACTH-Spiegel 1,4 mal höher als auf der kontralateralen Seite gemessen wurde [89].

Es folgt ein Überblick über die Studienlage zum CSS. Diese Methode wird an verschiedenen Zentren teilweise mit bzw. ohne CRH-Stimulation durchgeführt.

Zu Beginn sei die Arbeit von A. Teramoto [16] von 1993 zu erwähnen, welche die Methode des CSS einführte. Aus einer späteren Studie von Teramoto et al. [71] von 1998 ging hervor, dass das CSS ohne CRH-Stimulation die Diagnose mit einer hohen diagnostischen accuracy beweisen kann. Zudem wurde beschrieben, dass der intercavernöse Gradient die korrekte Seitenlokalisierung bei seitlich lokalisierten Adenomen angibt und dass die Blutentnahme aus dem posterioren Sinus cavernosus entnommen werden sollte, da hier der höchste intercavernöse Gradient bei allen Patienten festgestellt wurde. Von den 35 Patienten wurde in 91% der Untersuchungen die richtige Seite durch das CSS bestimmt, die mittige Lage der Adenome scheint dabei aber die Ergebnisse beeinflusst zu haben [16]. In einer Veröffentlichung von K. E. Graham et al. [78] von 1999, einer prospektiven Studie von 93 Patienten mit ACTH-abhängigem Cushing Syndrom, wurde mittels bilateralem, simultanen CSS vor und nach CRH-Stimulation die Seitenlokalisierung untersucht. Es wurde gefunden, dass die CRH-Stimulation bei der Katheteruntersuchung keine Vorteile zur Seitenlokalisierung der Mikroadenome bietet, mit CRH-Stimulation wurden sogar schlechtere Ergebnisse erzielt. Zur Unterscheidung zwischen ektoper und zentraler ACTH-Produktion wurde allerdings nachgewiesen, dass die Untersuchung mit CRH-Stimulation bessere Ergebnisse erbrachte. Mit CRH-Stimulation wurden 100% der zentralen Cushing Syndrome richtig erkannt, ohne 93%. In dieser Studie lag die korrekte Seitenlokalisierung bei 100% bei 7 untersuchten Patienten. Flitsch et al. [14] konnten bei ihrer Analyse im Jahre 2002 von

11 Patienten feststellen, dass durch das CSS in 91% die richtige präoperative Lokalisation des Adenoms möglich war. In einer Veröffentlichung von M. Fujimura et al. [69] von 2005 wurden 15 Patienten untersucht, deren MRT-Befund bezüglich eines Hypophysenadenoms negativ ausfiel, die aber dennoch unter einem Morbus Cushing litten. Die operativen Befunde wurden mit denen des CSS mit oder ohne CRH-Test verglichen. Es ergab sich eine accuracy von 93,3% mit CRH-Test und von 73,3% ohne durchgeführte CRH-Stimulation [69]. Diese Verbesserung der accuracy durch die Ergänzung einer CRH-Stimulation während des CSS wurde auch von N. Gazioglu et al. [90] 2008 festgestellt. Die Studie umfasste 26 Patienten, welche ebenfalls ein CSS und eine TSS erhielten. In allen Fällen erfolgte ein CSS mit CRH-Stimulation und die Daten wurden in Relation zu den MRT-Befunden, den chirurgischen Ergebnissen und dem Outcome analysiert. Die richtige Seite wurde in 85% der Fälle bestimmt. Vor CRH-Stimulation gelang die korrekte Seite in 80% der Fälle [90]. Es wurde jedoch festgestellt, dass die Untersuchung mit CRH-Stimulation konsekutiv auch eine längere Untersuchungsdauer beinhaltet und in anderen Studien keinen Vorteil zur Seitenlokalisierung brachte [14, 16].

Um die Diagnoseverfahren des CSS und des IPSS direkter zu vergleichen, wurden Studien durchgeführt, in denen beide Anwendung fanden.

Doppman et al. stellten 1995 bei 15 untersuchten Patienten fest, dass die korrekte Seitenlokalisierung durch das IPSS in 60% und durch das CSS in nur 40% möglich war. Mamelak et al. [91] kamen 1996 zu dem Resultat, dass die Ergebnisse des CSS ebenfalls schlechter ausfielen als die des IPSS und rieten von beiden Methoden zur Lokalisation ab. Eine venöse Angiographie wurde als Voraussetzung der korrekten Interpretation der CSS- und IPSS-Ergebnisse angesehen. 1999 analysierten Doppman et al. [77] den Einfluss eines hypoplastischen oder plexiformen Sinus petrosus als mögliche Fehlerquelle von falsch negativen Ergebnissen bei Morbus Cushing Patienten, welche als Ursache bewiesen wurde [77]. K. E. Graham et al. [78] fanden 1999 in ihrer Studie, dass das CSS zur Seitenlokalisierung besser geeignet ist als das IPSS. Bei 83% wurde die richtige Seitenlokalisierung bestimmt, bei Patienten mit symmetrischen venösen Abflusswegen und guter Kathetererreichbarkeit sogar zu 89%. Das CSS wurde hier als ebenso sicher, wie das IPSS bewertet [78]. Kontrovers zu diesen guten Ergebnissen wurde in einer Studie von V. Lefournier et al. [86] im Jahr 2003 von einer Seitenbestimmung des Adenoms durch BIPSS oder CSS abgeraten, da die Reliabilität zu gering sei. Diese Veröffentlichung umfasst eine retrospektive Studie von 86 Patienten. In 57% wurde die Lateralisation durch das BIPSS richtig vorhergesagt. Auch hier wurde heraus gefunden, dass bei symmetrischer venöser Drainage die Ergebnisse deutlich besser waren, nämlich 71%. Des Weiteren waren die Ergebnisse zur Seitenlokalisierung durch das BIPSS denen des CSS überlegen. In zwei Fällen des durchgeführten CSS kam es zu einer vorübergehenden Lähmung des sechsten Hirnnervens, so dass zusammenfassend das BIPSS als sichere und bessere Methode bewertet wurde. In der Diskussion dieser Studie wurde in Zusammenschau vorangegangener Studien eine accuracy des BIPSS zur Vorhersage der Mikroadenome mit circa 75% angegeben [86]. Hier wurden die Ergebnisse von J. Newell-Price et al., G. L. Booth et al., F. S. Bonelli et al., G. A. Kaltsas et al. und A. Calao et al. zusammengefasst [92, 93, 79, 94, 95]. Kai et al. [74] stellten 2003 fest, dass bei 18 mittels CSS und IPSS untersuchten Patienten bei lediglich 50% die richtige Seitenlokalisierung durch das IPSS möglich war, dahingegen durch

das CSS in 78,8%. Es wurde ebenso wie bei Teramoto et al. beschrieben, dass besonders der Entnahmepunkt aus dem posterioren Sinus cavernosus aussagekräftig sei [74]. Die retrospektive Studie von C. Liu et al. [72] von 2004 schloss 95 Patienten ein. Darunter befanden sich Patienten, bei denen ein CSS auf einen Morbus Cushing hinwies, bei denen aber weder mittels MRT des Neurocraniums ein Adenom abzugrenzen war, noch intraoperativ durch den Chirurgen Adenomgewebe identifiziert wurde. Bei diesen Patienten erfolgte eine Hemiphysektomie nach Katheter-Lateralisationsergebnis. Eine Seitenzuordnung mittels CSS wurde abschließend nicht empfohlen. Es wurde zwar die sichere Unterscheidung zwischen einem Morbus Cushing und einer ektopen ACTH-Produktion durch das CSS beschrieben, jedoch war sie ohne CRH-Stimulation nicht dem IPSS nach CRH-Stimulation überlegen. IPSS und CSS führten zusammen zu einer diagnostischen accuracy von 100%. Zudem wurde erneut festgestellt, dass die accuracy der Seitenlokalisation bei symmetrischer venöser Drainage deutlich besser ausfiel, so dass dieses eine bedeutende Fehlerquelle darstellt [72]. In einer Veröffentlichung von S. P. Lad von 2007 wurde zusammenfassend bewertet, dass das CSS eine ergänzendes Diagnostikverfahren zur Seitenlokalisation darstellt, jedoch invasiver als das IPSS ist und somit potentiell mit erhöhten Risiken einhergeht, wenn es durch nicht erfahrene Personen durchgeführt wird, so dass es momentan noch keine Routinediagnostik ist [80].

Zusammenfassend kann man von einer korrekten Vorhersage der Seitenlokalisation bei dem IPSS von 49 - 100% mit einem Durchschnittswert von 65,6% in den hier aufgeführten Studien sprechen. Das CSS betreffend variieren die Werte von 40 - 100% bei einem Durchschnitt von 76,3%. Die Ergebnisse dieser Dissertation sind demnach mit 85,7% konsistent zur Befundlage. Bei dem CSS liegt die korrekte Seitenlokalisation der Hypophysenadenome um durchschnittlich etwa 10% höher als bei dem IPSS ¹⁶.

Konkurrierend zu den bislang erwähnten Methoden der erweiterten Diagnostik für das zentrale Cushing-Syndrom sind folgende Untersuchungstechniken erwähnenswert.

Alternativ zum IPSS oder CSS gibt es eine ultraschallgesteuerte direkte Blutentnahme aus der Jugularvene mit ACTH-Bestimmung und Bestimmung eines zentral-peripheren Gradienten. Die Autoren Sahoo et al. [96] stellten 2012 bei 30 Patienten eine Sensitivität zur Diagnosestellung eines Morbus Cushing von 68% fest. Sie vermuteten, dass eine CRH-Stimulation möglicherweise die Sensitivität und Spezifität der Untersuchung verbessern könnte [96]. Jedoch bleibt zu bedenken, dass eine Seitenlokalisation auf diesem Wege nicht sinnvoll erscheint, da nachgewiesen wurde, dass die Drainagewege der Hypophyse teilweise asymmetrisch verlaufen und somit eine weiter peripher durchgeführte Blutentnahme vorraussichtlich häufiger falsche Ergebnisse liefert. Im Vergleich zum CSS ist diese Methode weniger traumatisch und ohne Strahlenbelastung.

Ebenfalls erst wenig untersucht ist das intraoperative MRT bei transsphenoidaler Resektion von Tumoren der Sellaregion [97]. Diese Methode erscheint jedoch in Ihrer Praktikabilität erschwert. Der Einfluss von verschiedenen MRT-Protokollen zur Detektion der Adenome wurde von I. N. Chowdhury et al. 2010 untersucht [98]. Die MRT-Diagnostik hat den Vorteil nicht invasiv zu

¹⁶Für die Berechnungen wurden Metaanalysen und Reviews nicht berücksichtigt.

sein und eine Strahlenbelastung zu vermeiden.

Eine weitere noch nicht umfangreich analysierte Untersuchungsmethode ist die des intraoperativen Ultraschalls zur Detektion von intrahypophysären Adenomen [99]. Eine Studie von 28 Patienten, unter denen sich 18 Patienten mit Mikroadenomen von 1,5 bis 7 mm, 9 Patienten mit Makroadenomen und ein Patient mit einem Kraniopharyngeom befanden, wurde von Ram et al. [100] 1995 veröffentlicht. Die Sensitivität des intraoperativen Ultraschall lag bei diesen 28 untersuchten Patienten bei 82%, wobei lediglich 13 von den 18 Mikroadenomen richtig lokalisiert wurden [100]. Diese Methode, welche ebenfalls ohne Strahlenbelastung auskommt, erscheint vielversprechend.

Ob eine dieser Methoden auf Dauer besonders empfehlenswert erscheint oder ergänzend zum CSS angewandt werden sollte, bleibt zu erforschen.

Einige Diskussionspunkte zum CSS spezifisch für diese Studie und im Allgemeinen lassen sich aus den bisherigen Ergebnissen ableiten. Sicherlich einer der größten Kritikpunkte dieser Studie ist die unverändert kleine untersuchte Fallzahl. Da es sich um eine seltene Untersuchungsmethode handelt, die nur eingesetzt wird, wenn die Routinediagnostik keine sicheren Ergebnisse liefert und zudem bisher an nur wenigen Zentren durchgeführt wird [80], wurde versucht durch eine lange Zeitspanne (10 Jahre) dennoch repräsentative Resultate zu erzielen. Zudem ist die teilweise Unvollständigkeit der Akten zu berücksichtigen.

Es wurden in den ausgewerteten Daten selten alle definierten 10 Entnahmepunkte erreicht, so dass Umsetzungsschwierigkeiten zu beachten sind.

Konsistent zu bisherigen Studien wurde festgestellt, dass bei paramedianen Adenomen die Seitenzuordnung häufiger falsch ist.

Da es während der Sinus-cavernosus-Katheterisierungen, die in dieser Arbeit untersucht wurden, zu keinen relevanten Komplikationen gekommen ist, ist die Methode als risikoarm einzuschätzen. In der Literatur sind Komplikationen bei dem IPSS im Sinne von Thrombosen des Sinus cavernosus und Hirnstamminfarkten beschrieben [101, 102, 103]. Es ist anzunehmen, dass auch bei dem CSS derartiges auftreten kann. Zudem wurden Lähmungen des sechsten Hirnnervs als Komplikation des CSS beschrieben [86].

Ein weiterer Kritikpunkt der Untersuchungsmethode ist die Bestrahlungsbelastung, der sich der Patient während der Untersuchung untersetzen muss.

Die Standardisierung der Methode stellt eine nicht zu unterschätzende Problematik dar. Die variierenden Befunde sind daher, und vor dem Hintergrund des unterschiedlichen Erfahrungsschatzes der verschiedenen Zentren mit den Diagnoseverfahren, mit Vorsicht zu interpretieren [14]. Empfehlenswert wäre die Einführung eines standardisierten Protokolls zur Durchführung und Auswertung.

Aus den bisher erlangten Informationen ergeben sich weitere Aspekte, die interessant wären zu untersuchen.

Betreffend der Standardisierung des CSS erscheint Forschung zu verschiedenen Bereichen sinnvoll. So wäre eine Analyse, ob weniger Entnahmepunkte zur Sicherung der Seitenlokalisation ausreichen könnten, angezeigt. In vielen Fällen wurden nicht alle zehn definierten Entnahme-

punkte erreicht und dennoch konnte die Seitenlokalisierung richtig erfolgen. Es wäre daher interessant zu untersuchen, ob Position 1 und 2 zu vernachlässigen sind. Für diese Annahme sind bereits in mehreren Studien Anhaltspunkte zu finden [16, 74]. Falls sich diese Annahme bestätigen ließe, könnte voraussichtlich auch die Strahlenbelastung deutlich reduziert werden. Die Standardisierung sollte sich auch auf den ACTH-Gradienten zentral-peripher und intercavernös beziehen.

In weiteren Studien könnte untersucht werden, ob durch die präoperative Seitenbestimmung tatsächlich weniger häufig eine Hypophysenlappeninsuffizienz resultiert und somit ein deutlicher Vorteil der Methode ersichtlich ist. Stetig verbesserte Magnetresonanztomographen sind im Laufe der Zeit vielleicht in der Lage auch Mikroadenome, welche kleiner als drei Millimeter groß sind sicher zu lokalisieren. Auch dieser günstigeren und weniger risikoreichen Möglichkeit sollte man nachgehen. Eine ergänzende Studie mit einer größeren Fallzahl als N. Hayashi et al. 2008 [83] könnte zur Erweiterung der venösen Drainagewege der Hypophyse ergänzt werden. Ebenso bleibt herauszufinden, ob die Größe des Adenoms in Relation zu der Höhe des Gradienten steht. Des Weiteren wäre ein Vergleich des CSS mit der Methode des intraoperativen Ultraschalls von Interesse.

Dass wir heutzutage über die spezielle Diagnostik des Morbus Cushing diskutieren können, haben wir vielen neugierigen Menschen zu verdanken. Auf den Grundlagen der von ihnen gewonnenen Erkenntnisse bauen unsere Weiterentwicklungen auf. Weitere Neugier wird von Nöten sein, um auch die vielen verbleibenden Unklarheiten zu beseitigen.

5 Zusammenfassung

In den meisten Fällen ist es die endokrinologische Diagnostik, die zu der Diagnose des Morbus Cushing führt. In einigen komplexen Fällen jedoch gelingt dieses nicht. Da ACTH-produzierende Mikroadenome der Hypophyse, die einen Morbus Cushing verursachen, häufig aufgrund von ihrer geringen Größe nicht im MRT sichtbar sind, benötigt man deswegen hier eine zusätzliche Untersuchungsmethode, um zwischen einem zentralen und einem ektopen Cushing-Syndrom sicher zu unterscheiden, was durch das CSS möglich ist.

In dieser Dissertation wurde untersucht, in welchem Maß das CSS eine Aussagekraft für die Seitenlokalisierung des Adenoms in der Hypophyse hat. Hierfür wurden die CSS-Ergebnisse mit den Operationsergebnissen der anschließenden TSS verglichen. Insgesamt gingen 51 Patientenakten in die Studie ein. Alle Patienten, die sich in dem Zeitraum zwischen 1999 und 2008 im UKE einem CSS unterzogen haben, wurden berücksichtigt. Neun Patienten mussten ausgeschlossen werden, da nachfolgend an das CSS keine TSS erfolgte. In die Berechnungen gingen somit 42 Patienten ein, worunter sich sechs Kinder (unter 16 Jahren) befanden. In 36 Fällen gelang eine korrekte Seitenzuordnung mittels CSS, so dass sich eine accuracy von 85,71% ergibt. Nach dem exakten Test nach Fisher wurde ein Wert von 55,70 mit $p < 0,05$ berechnet. Als Maß der Übereinstimmung wurde der Kappa-Wert von .77 bestimmt. Dieses Effektstärkemaß ist als mittel bis groß zu bewerten. In den sechs Fällen, in welchen die korrekte Seitenlokalisierung nicht gelang, wurde in einem Fall kein ausreichender z./p.-Gradient für eine zentrale Genese der Cushing-Symptomatik nachgewiesen, allerdings fand man links-zentral etwas erhöhte ACTH-Werte gegenüber rechts und peripher. Intraoperativ wurde bei diesem Patienten aus der linken Hypophysenhälfte das Adenom entfernt und es kam postoperativ zur Remission. Daraus lässt sich schließen, dass der Katheter zwar keinen ausreichenden Gradienten lieferte, jedoch trotzdem die richtige Seite vermuten ließ. Bei zwei Patienten wurden ausreichende z./p.-Gradienten gemessen ohne eindeutigen intercavernösen Gradienten. Bei der TSS von einem dieser zweien wurde ein rechts paramedianes Adenom entfernt und es kam anschließend zur Remission. Die paramediane Lage erklärt die auf beiden Seiten der Hypophyse erhöhten Werte. Bei dem anderen wurde rechtsseitig ACTH-produzierendes Adenomgewebe entfernt und es kam anschließend ebenfalls zu einer Remission. Bei den verbleibenden drei Patienten wurde im OP-Präparat kein Adenomgewebe nachgewiesen und postoperativ kam es zu keiner Normalisierung der ACTH- und Cortisolwerte. Bei einem dieser Patienten erfolgte drei Monate nach erfolgloser TSS eine Gamma-knife-Bestrahlung und sieben Jahre später entschied man sich zur beidseitigen Adrenalectomie. Der weitere Verlauf von einem Patienten konnte nicht in Erfahrung gebracht werden. Bei dem letzten Patienten erfolgte ein erneutes CSS nach der erfolglosen TSS, bei der peripher höhere Werte als zentral gemessen und konsekutiv eine periphere ACTH-Produktion vermutet wurde. Die Genese blieb jedoch ungeklärt und schließlich erfolgte eine bilaterale Adrenalectomie.

Es kam zu keinen Komplikationen während der Untersuchungen.

Die Methode des CSS erscheint in komplexen Fällen eine gute und sichere Methode zur Diagnosesicherung und Seitenlokalisierung von ACTH-produzierenden Hypophysentumoren.

6 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon, Adiuretin, Vasopressin
ADH	Antidiuretisches Hormon
BZ	Blutzucker
CBG	Corticosteroidbindendes Globulin (=Transcortin)
α -MSH	Melanotropin, melanozytenstimulierendes Hormon
CRH	Cortikotropin-Releasing-Hormon
CSS	Cavernosus sinus sampling/Sinus cavernosus-Blutentnahme
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
FSH	Follikelstimulierende Hormon
fT3 und fT4	Freies Trijodthyronin und freies Thyroxin
GK	Glukokortikoidrezeptor
HGH	Human growth hormon, =STH
HHL	Hypophysenhinterlappen, Neurohypophyse
highdoseDex-Test	Hochdosierter Dexamethason-Hemmtest
HVL	Hypophysenvorderlappen, Adenohypophyse
IGF-1	Insulin-like growth factors
(B)IPSS	(Bilateral)Inferior petrosal sinus sampling
KM	Kontrastmittel
LH	Luteinisierende Hormon
LZ	Links zentral
lowdoseDex-Test	Niedrigdosierter Dexamethason-Hemmtest
LPH	lipotropes Hormon
<i>M</i>	Mittelwert
M.	Morbus
MRT	Magnetresonanztomographie
NNR	Nebennierenrinde
NPV	Negativer prädiktiver Wert(negative predictive value)
Nr.	Nummer
POMC	Proopiomelanocorticotropin
PPV	Positiver prädiktiver Wert(positive predictive value)
PRL	Prolaktin
PTT	Partial Thromboplastin Time
RZ	Rechts zentral
<i>SD</i>	Standartabweichung
STH	Somatotropes Hormon, =HGH
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon, Thyreotropin

TSS	Transssphenoidal surgery
V.a.	Verdacht auf
z./p.-Gradient	Zentral-peripherer Gradient (zwischen zentralen und peripheren Blutentnahmen)
24hUFC	Freies Cortisol im 24-Stunden Sammelurin

7 Abbildungsverzeichnis

1	Schematische Zeichnung eines sagittalen Schädelschnitts mit Hypophysenmarkierung[J. Lynch,2006]	3
2	Steuerkreislauf der Cortisolausschüttung	5
3	Cushing-Patientin vor und nach der Adenomektomie	7
4	Beispielhaftes Vorgehen bei Cushingverdacht [41]	8
5	Diagnostik eines gesicherten Cushing-Syndroms [8]	10
6	Tabelle zur Interpretation der Testergebnisse [22, 8, 36, 41]	12
7	Hypophysenadenom (mit Pfeil gekennzeichnet) im MRT	14
8	Schematische Zeichnung der Positionen der zentralen Blutentnahmen	21
9	Diagnostische Methoden zur Adenomlokalisierung bei Morbus Cushing [60]	21
10	Digitale Substraktionsangiographie (links) und konventionelles Röntgen (rechts) in posterior-anterior Ansicht (schwarze Dreieckspitze = Sinus cavernosus, weiße Dreieckspitze = Sinus intercavernosus, schwarzer Pfeil = Sinus petrosus inferior, weißer Pfeil = Einführungskatheter) [14]	22
11	Digitale Substraktionsangiographie (links) und konventionelles Röntgen (rechts) in seitlicher Aufnahme (schwarze Dreieckspitze = Sinus cavernosus, schwarzer Pfeil = Sinus petrosus inferior, weißer Pfeil = Einführungskatheter) [14]	22
12	Posterior-anterior und seitliche Aufnahme des 3-French Tracker 18 Katheters (1mm Durchmesser, weißer Pfeil) im Sinus cavernosus (schwarze Dreiecksspitze) [14]	22
13	Frauen-Männer-Verteilung	25
14	Altersverteilung	26
15	Ergebnisse der Labor- und MRT-Untersuchungen	27
16	Beurteilung der MRT-Ergebnisse, die einen Hinweis auf ein Hypophysenadenom gaben	28
17	Vierfeldertafel zur Beurteilung der MRT-Ergebnisse in Bezug auf die Entlassungsdiagnose ohne die Patienten mit ungeklärter Genese der Cushing-Symptomatik	28
18	Baumdiagramm der 51 Patienten betreffend der z.p.-Gradienten (in den Klammern befinden sich die Patientennummern)	29
19	CSS mit z./p.-Gradient rechts, links, beidseits	29
20	Erreichte Positionen des CSS rechts zentral und links zentral. (? = keine Angabe in Akte)	30
21	Durchleuchtungszeiten und -dosen	31
22	Baumdiagramm der neun Patienten, bei denen nach dem CSS keine TSS durchgeführt wurde (in den Klammern befinden sich die Patientennummern)	32
23	Übersichtsdarstellung der ausgewerteten Patientenakten (* siehe Abb. 22)	34
24	Balkendiagramm zur Auswertung der Übereinstimmung zwischen Ergebnis des CSS und der OP (l=Adenom links, r=Adenom rechts, b=Adenom beidseits, k=kein Adenom)	34

25	Tabelle zur Auswertung der Übereinstimmung zwischen Ergebnis des CSS und der OP (in den Klammern sind die jeweiligen Patientennummern aufgelistet) . .	35
26	Weiterer Verlauf bei den Patienten, bei denen im OP-Präparat kein sicherer Nachweis eines Adenoms gestellt werden konnte	36
27	Diagnose bei Entlassung der Patienten	36

8 Literaturverzeichnis

- [1] D. MOSKOPP ET AL.: *Neurochirurgie, Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk*. Schattauer, Seiten 434–447, 2005.
- [2] G. LANZINO ET AL.: *Pioneers in the development of transsphenoidal surgery: Theodor Kocher, Oskar Hirsch and Norman Dott*. Journal of Neurosurgery, 95(6):1097–1103, 2001.
- [3] A. A. COHEN-GADOL ET AL.: *Cushing's first case of transsphenoidal surgery: the launch of the pituitary surgery era*. Journal of Neurosurgery, 103(3):570–574, 2005.
- [4] W. PIOTROWSKI: *Langenbeck's Archives of Surgery*. Springer-Verlag, 331(1):38–47, 1972.
- [5] A. S. KANTE: *The Transsphenoidal Approach*. Neurosurgical Focus, 18(4), 2005.
- [6] C. E. KATER ET AL.: *Harvey Cushing and Philip Hench: Pituitary Basophilism Meets Cortisone Excess*. Arq Bras Endocrinol Metab, 51/8, 2007.
- [7] A. C. CROOKE: *Cushing's syndrome*. Postgraduate Medical Journal, 29:179–183, 1953.
- [8] M. CLASSEN ET AL.: *Innere Medizin*. Urban & Fischer, 5. Auflage:1435–1494, 2004.
- [9] E. E. BITTAR ET AL.: *Biological Psychiatry*. JAI Press Inc., 14:122–123, 2000.
- [10] K. E. GABRY ET AL.: *NeuroImmune Biology: The Immune-Neuroendocrine Circuitry: History and Progress*. Elsevier, 3:379–395, 2003.
- [11] G. FINK: *THE G. W. HARRIS LECTURE* STEROID CONTROL OF BRAIN AND PITUITARY*. Quarterly Journal of Experimental Physiology, 73:257–293, 1988.
- [12] D. N. ORTH: *Corticotropin-Releasing Hormone in Humans*. The Endocrine Society, 1992.
- [13] J. W. FINDLING ET AL.: *Cushing's syndrome: important issues in diagnosis and management*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 91(10):3746–3753, 2006.
- [14] J. FLITSCH ET AL.: *Cavernous Sinus Sampling in Selected Cases of Cushing's Disease*. Exper Clin Endocrin Metab, 110:329–335, 2002.
- [15] D. K. LÜDECKE: *Intraoperative measurement of adrenocorticotrophic hormone in peripituitary blood in Cushing's disease*. Neurosurgery, 24:201–204, 1989.
- [16] A. TERAMOTO ET AL.: *Selective venous sampling directly from cavernous sinus in Cushing's syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 76(3):637–41, 1993.
- [17] G. AUMÜLLER ET AL.: *Duale Reihe Anatomie*. Thieme, 1. Auflage:987–1271, 2007.
- [18] M. SCHÜNKE ET AL.: *Prometheus, Lernatlas der Anatomie*. Thieme, 1. Auflage:214–223, 2006.
- [19] M. BÄHR ET AL.: *Neurologisch-topische Diagnostik*. Thieme, 9. Auflage:280–281, 2009.
- [20] K. SARTOR ET AL.: *RRR Neuroradiologie*. Thieme, 3., korrigierte Auflage:21–112, 2006.
- [21] B. GÖKE ET AL.: *Manual, Endokine Tumoren, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. W.Zuckschwerdt Verlag, 1. Auflage:72–94, 2006.
- [22] W. PIPER ET AL.: *Innere Medizin*. Springer Medizin Verlag, 1. Auflage:512–566, 2007.

- [23] M. BUCHFELDER: *Der Onkologe*. Springer Ver, 5(2):94–102, 1999.
- [24] C. AUERNHAMMER ET AL.: *Praxisbuch Endokrinologie und Stoffwechsel*. Urban & Fischer, 1.Auflage, 2007.
- [25] P. BERLIT: *Klinische Neurologie*. Springer Medizin Verlag, 3.Auflage:1362–1367, 2011.
- [26] E. FOMEKONG ET AL.: *Outcome of transsphenoidal surgery for Cushing’s disease: A high remission rate in ACTH-secreting macroadenomas*. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, Elsevier, 111:442–449, 2008.
- [27] W. SAEGER ET AL.: *Hypophysentumoren*. *Der Pathologe*, Springer Verlag, 24(4):255–264, 2003.
- [28] J. RASSOW ET AL.: *Duale Reihe, Biochemie*. Thieme, 1.Auflage:582–599, 2006.
- [29] J. HUPPELSBERG ET AL.: *Kurzlehrbuch Physiologie*. Thieme, 2.,korrigierte Auflage:210–212, 2005.
- [30] S. SILBERNAGL ET AL.: *Taschenatlas der Physiologie*. Thieme, 6.,korrigierte Auflage:296–297, 2003.
- [31] C. M. BAMBERGER ET AL.: *Regulation of the human interleukin-2 gene by the alpha and beta isoforms of the glucocorticoid receptor*. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 136(1):23–28, 1997.
- [32] S. M. HOLLENBERG ET AL.: *Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA*. *Nature*, 318:635–641, 1985.
- [33] C. M. BAMBERGER ET AL.: *Glucocorticoid receptor beta, a potential endogenous inhibitor of glucocorticoid action in humans*. *The Journal of Clinical Investigation*, 95(6):2435–2441, 1995.
- [34] L. BINGZHENG ET AL.: *A mathematical model of the regulation system of the secretion of glucocorticoids*. *Journal of Biological Physics*, 17(4):221–233, 1990.
- [35] G. ARNALDI ET AL.: *Diagnosis and complications of Cushing’s syndrome: a consensus statement*. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88:5593–5602, 2003.
- [36] G. HEROLD UND MITARBEITER: *Innere Medizin*. Herold Innere Medizin, Seiten 737–738, 2009.
- [37] T. BRANDT ET AL.: *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*. Kohlhammer, 6.Auflage:1381–1428, 2012.
- [38] B. BLOCK ET AL.: *Innere Medizin - Leitlinien 2007/2008*. Thieme, Seiten 317–321, 2007.
- [39] P. U. FREDA ET AL.: *Diagnosis and Treatment of Pituitary Tumors*. *The J*, 84(11):3859–3866, 1999.
- [40] L. K. NIEMAN ET AL.: *The Diagnosis of Cushing’s Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(5):1526–1540, 2008.
- [41] H.- G. DÖRR ET AL.: *Leitlinien der Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ)*. AWMF, 2010.

- [42] V. STEPAN: *Die Diagnose des Cushing-Syndroms*. Journal für Endokrinologie und Stoffwechsel, 2(1):7–11, 2009.
- [43] W. DE GRUYTER ET AL.: *Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch*. Walter de Gruyter, 259., neu bearbeitete Auflage, 2001.
- [44] E. H. OLDFIELD ET AL.: *Preoperative Lateralization of ACTH-Secreting Pituitary Microadenomas by Bilateral and Simultaneous Inferior Petrosal Venous Sinus Sampling*. The New England Journal of Medicine, 312:100–103, 1985.
- [45] M. V. SINGER: *Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten: Grundlagen, Diagnostik, Therapie*. Springer Verlag, 2.Auflage:373–375, 2005.
- [46] N. A. TRITOS ET AL.: *Management of Cushing disease*. Nature Review Endocrinology, 2011.
- [47] T. MANCINI ET AL.: *Treatment of Cushing disease: overview and recent findings*. Journal of Therapeutics and Clinical Risk Management, 6:505–516, 2010.
- [48] A. RIZK ET AL.: *Treatment Options in Cushing’s Disease*. Clinical Medicine Insights: Oncology, 6:75–84, 2012.
- [49] M. KUROSAKI ET AL.: *The value of intraoperative cytology during transsphenoidal surgery for ACTH-secreting microadenoma*. Acta Neurochirurgica, 142:865–870, 2000.
- [50] J. FLITSCH ET AL.: *Correlates of long-term hypocortisolism after transsphenoidal microsurgery for Cushing’s disease*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 107(3):183–189, 1999.
- [51] J. FLITSCH ET AL.: *Early repeat surgery for persistent Cushing’s disease: indication, approach and results*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 112, 2004.
- [52] G. W. KAUFFMANN ET AL.: *Radiologie*. Urban & Fischer, 3. Auflage:484–485, 2006.
- [53] R. MEYER: *Erstes Medikament für Morbus Cushing*. Deutsches Ärzteblatt, 2012.
- [54] B. HELLWIG: *Pasireotid bei M. Cushing*. Deutsche Apotheker Zeitung, 2012.
- [55] J. P. LUTON: *Treatment of Cushing’s Disease by o,p’DDD - Survey of 62 Cases*. The New England Journal of Medicine, 300:459–464, 1979.
- [56] E. J. ROSS: *Cushing’s Syndrome - Killing Disease: Discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis*. The Lancet, 320:646 – 649, 1982.
- [57] G. DICKSTEIN ET AL.: *Spontaneous Remission in Cushing’s Disease*. Archives of International Medicine, 151(1):185–189, 1991.
- [58] M. ISHIBASH ET AL.: *Spontaneous Remission in Cushing’s Disease*. Archives of International Medicine, 153(2):251–255, 1993.
- [59] M. REISER ET AL.: *Duale Reihe Radiologie*. Thieme, 2.Auflage, 2006.
- [60] D. K. LÜDECKE ET AL.: *Cushing’s disease: a surgical view*. Journal of Neuro-Oncology, 54:151–166, 2001.
- [61] R. A. FISHER: *On the interpretation of chi square from contingency tables, and the calculation of P*. Journal of the Royal Statistical Society, 85:87–94, 1992.

- [62] A. FIELD: *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*. SAGE, 4. überarbeitete Auflage, 2012.
- [63] J. COHEN: *Statistical power analyses for the behavioural sciences*. Academic Press, 2. Auflage, 1988.
- [64] J. COHEN: *A power primer*. Psychological Bulletin, 1(112):155 – 159, 1992.
- [65] J. BORTZ ET AL.: *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 6. Auflage, 2005.
- [66] BUNDESAMT FÜR STRAHLENSCHUTZ: *Bekanntmachung der aktualisierten diagnostischen Referenzwerte für diagnostische und interventionelle Röntgenuntersuchungen*. Bundesanzeiger, 2010.
- [67] S. HÄHNEL ET AL.: *Strahlenschutz in der medizinische Diagnostik*. SSK, 30:192 f., 1995.
- [68] C. BERNHARD-STRÖL ET AL.: *Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung: Jahresbericht 2010*. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU), Seite 240, 2012.
- [69] M. FUJIMURA ET AL.: *Diagnostic value of super-selective bilateral cavernous sinus sampling with hypothalamic stimulating hormone loading in patients with ACTH-producing pituitary adenoma*. Neurological Research, 27(1):11–5, 2005.
- [70] J. JAGHANNATHAN ET AL.: *Evaluation and management of Cu syndrome in cases of negative sellar magnetic resonance ima*. Neuros, 23(3):E3, 2007.
- [71] A. TERAMOTO ET AL.: *Cavernous sinus sampling in patients with adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome with emphasis on inter- and intracavernous adrenocorticotrophic hormone gradients*. Journal of Neurosurgery, 89:762–768, 1998.
- [72] C. LIU ET AL.: *Cavernous and inferior petrosal sinus sampling in the evaluation of ACTH-dependent Cushing's syndrome*. Clinical Endocrinology, 61:478–486, 2004.
- [73] J.W. FINDLING ET AL.: *Routine inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of adrenocorticotropin (ACTH)-dependent Cushing's syndrome: early recognition of the occult ectopic ACTH syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 73:408–413, 1991.
- [74] Y. KAI ET AL.: *Usefulness of multiple-site venous sampling in the treatment of adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary adenomas*. Surgical Neurology, Elsevier, 59:292–9, 2003.
- [75] M. LOSA ET AL.: *Multicenter evaluation of diagnosis and therapy of Cushing's syndrome*. Elsevier Science, Seiten 173–200, 1996.
- [76] W. SAEGER ET AL.: *Pituitary pathology in Cushing's disease*. Pathology - Research and Practice, 183:592–595, 1988.
- [77] J. L. DOPPMAN ET AL.: *The Hypoplastic Inferior Petrosal Sinus: A Potential Source of False-Negative Results in Petrosal Sampling for Cushing's Disease*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 84(2):533–540, 1999.

- [78] K. E. GRAHAM ET AL.: *Cavernous Sinus Sampling Is Highly Accurate in Distinguishing Cushing's Disease from the Ectopic Adrenocorticotropin Syndrome and in Predicting Intrapituitary Tumor Location*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 84(5):1602–1610, 1999.
- [79] F.S. BONELLI ET AL.: *Adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome: sensitivity and specificity of inferior petrosal sinus sampling*. American Journal of Neuroradiology, 21:690–696, 2000.
- [80] S. P. LAD ET AL.: *The role of inferior petrosal sinus sampling in the diagnostic localization of Cushing's disease*. Neurosurgical Focus, 23(3):E2, 2007.
- [81] W. W. DE HERDER ET AL.: *Pituitary tumour localization in patients with Cushing's disease by magnetic resonance imaging. Is there a place for petrosal sinus sampling?* Clinical Endocrinology, 40(1):87–92, 1994.
- [82] D. BATISTA ET AL.: *An Assessment of Petrosal Sinus Sampling for Localization of Pituitary Microadenomas in Children with Cushing Disease*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 91(1):221–224, 2009.
- [83] N. HAYASHI ET AL.: *The Impact of Cavernous Sinus Drainage Pattern on the Results of Venous Sampling in Patients With Suspected Cushing Syndrome*. American Journal of Neuroradiology, 29:69–72, 2008.
- [84] S. JEHLE ET AL.: *Selective use of bilateral inferior petrosal sinus sampling in patients with adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome prior to transsphenoidal surgery*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 93(12):4624–4632, 2008.
- [85] E.H. OLDFIELD ET AL.: *Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome*. The New England Journal of Medicine, 325:897–905, 1991.
- [86] V. LEFOURNIER ET AL.: *Accuracy of bilateral inferior petrosal or cavernous sinuses sampling in predicting the lateralization of Cushing's disease pituitary microadenoma: influence of catheter position and anatomy of venous drainage*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 88(1):196–203, 2003.
- [87] C. HÖYBYE ET AL.: *Transsphenoidal surgery in Cushing disease: 10 years of experience in 34 consecutive cases*. Journal of Neurosurgery, 100:634–638, 2004.
- [88] D. M. PREVEDELLO ET AL.: *Management of Cushing's disease: outcome in patients with microadenoma detected on pituitary magnetic resonance imaging*. Journal of Neurosurgery, 109:751–759, 2008.
- [89] G. ZADA: *Diagnosis and multimodality management of Cushing's disease: a practical review*. International Journal of Endocrinology, 2013:1–7, 2013.
- [90] N. GAZIOGLU ET AL.: *Management of Cushing's disease using cavernous sinus sampling: Effectiveness in tumor lateralization*. Clinical Neurology and Neurosurgery, Elsevier, 110:333–338, 2008.
- [91] A. N. MAMELAK ET AL.: *Venous angiography is needed to interpret inferior petrosal sinus and cavernous sinus sampling data for lateralizing adrenocorticotropin-secreting adenomas*. Journal of Clinical Endocrinology und Metabolism, 81:475–481, 1996.

- [92] J. NEWELL-PRICE ET AL.: *The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states*. *Endocrine Reviews*, 19:647–672, 1998.
- [93] G. L. BOOTH ET AL.: *Improved diagnostic accuracy of inferior petrosal sinus sampling over imaging for lateralizing pituitary pathology in patients with Cushing's disease*. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83:2291–2295, 1998.
- [94] G. A. KALTSAS ET AL.: *A critical analysis of the value of simultaneous inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease and the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84:487–492, 1999.
- [95] A. COLAO ET AL.: *Inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of Cushing's syndrome: results of an Italian multicenter study*. *European Journal of Endocrinology*, 144:499–507, 2001.
- [96] J. P. SAHOO ET AL.: *Internal jugular vein adrenocorticotrophic hormone estimation for diagnosis of adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome: Ultrasound-guided direct jugular vein sample collection*. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(6):972–975, 2012.
- [97] N. J. SZERLIP ET AL.: *Transsphenoidal Resection of Sellar Tumors Using High-Field Intraoperative Magnetic Resonance Imaging*. *Skull Base*, 21(4):223–232, 2011.
- [98] I. N. CHOWDHURY ET AL.: *A change in pituitary MRI protocol detects ACTH-secreting tumours in patients with previously negative results*. *Clinical Endocrinology*, 72(4):502–506, 2010.
- [99] K. ARITA ET AL.: *Trans-sellar color Doppler ultrasonography during transsphenoidal surgery*. *Neurosurgery*, 42:81–86, 1998.
- [100] Z. RAM ET AL.: *Intraoperative ultrasound-directed resection of pituitary tumors*. *Journal of Neurosurgery*, 83(2):225–230, 1995.
- [101] N. D. C. STURROCK ET AL.: *A neurological complication of inferior petrosal sinus sampling during investigation for Cushing's disease: a case report*. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 62(5):527–528, 1997.
- [102] J. R. ANDERSON ET AL.: *Neurology of the pituitary gland*. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 66:703–721, 1999.
- [103] D. L. MILLER ET AL.: *Neurologic complications of petrosal sinus sampling*. *Radiology*, 185:143–147, 1992.

9 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater PD Dr. Flitsch und der statischen Beratungsstelle des Universitätsklinikums Eppendorf für Ihre Unterstützung. Zudem danke ich meiner Familie und meinen Freunden, welche mir stets mit Rat, Verständnis und Geduld zur Seite standen.

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

11 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Hamburg, den