

Aus der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik
des Zentrums für Innere Medizin
des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Direktor: Prof. Dr. med. Rolf A. K. Stahl

**Bedeutung des
kombinierten Dexamethason-CRH-Tests
für die
Diagnostik des Cushing-Syndroms**

- Eine retrospektive Studie -

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von

Martin Henning Ganssaue

aus Hamburg

Hamburg, 2006

Angenommen vom Fachbereich Medizin

der Universität Hamburg am:

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs

Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in:

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in:

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung.....	5
1.1 Historisches	5
1.2 Physiologie und Pathophysiologie des Glucocorticoid-Stoffwechsels	6
1.2.1 Anatomie und Physiologie der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse	6
1.2.2 Die Steuerung der Glucocorticoidsekretion	7
1.2.3 Sekretion, Transport und Abbau der Glucocorticoide	8
1.2.4 Der Glucocorticoidrezeptor.....	9
1.2.5 Wirkungen der Glucocorticoide	10
1.3 Cushing-Syndrom	11
1.3.1 Definition des Cushing-Syndroms.....	11
1.3.2 Pathophysiologie des Cushing-Syndroms.....	12
1.3.2.1 Hypophysentumore und Cushing-Syndrom.....	12
1.3.2.1.1 Hypophysentumore	12
1.3.2.1.2 Zentrales Cushing-Syndrom (<i>M. Cushing</i>).....	12
1.3.2.2 Ektope ACTH-Produktion	13
1.3.2.3 Nebennierenrinden-Tumore	14
1.3.2.3.1 Nebennierenrindenadenom.....	14
1.3.2.3.2 Nebennierenrindenkarzinom	14
1.4 Epidemiologie des Cushing-Syndroms.....	15
1.5 Symptomatik des Cushing-Syndroms.....	16
1.6 Diagnostik des Cushing-Syndroms	18
1.6.1 Laborchemische Diagnostik	18
1.6.1.1 Stufenschema der laborchemischen Diagnostik.....	18
1.6.1.2 Differentialdiagnose Cushing-Syndrom / Pseudo-Cushing-Syndrom.....	19
1.6.1.3 Differentialdiagnose des nachgewiesenen Cushing-Syndroms	20
1.6.2 Bildgebende Diagnostik	22
1.6.2.1 Sella-MRT.....	22
1.6.2.2 Ophthalmologische Befundung.....	23
1.6.2.3 Nebennieren-CT und -MRT.....	23
1.7 Therapie und Prognose.....	24
1.7.1 Morbus Cushing.....	24
1.7.2 Ektopes ACTH-Syndrom.....	25
1.7.3 Primäre Nebennierenrindentumore.....	25
II. Fragestellung.....	26

III. Material und Methoden.....	27
3.1 Dexamethason-CRH-Test (DexCRH-Test)	28
3.2 Niedrigdosierter Dexamethason-Hemmtest (lowdoseDextest)	29
3.3 Cortisol im 24-Stunden-Urin (24hUFC).....	29
3.4 Cortisol-Tagesprofil (Cortisol-TP)	30
3.5 Speichel-Cortisol-Tagesprofil (Speichel-Cortisol-TP).....	30
3.6 Weitere Tests im Rahmen der Dissertation	31
3.7 Anmerkungen zur Ergebnispräsentation.....	32
IV. Ergebnisse.....	33
4.1 Allgemeines	34
4.1.1 Geschlechtsverteilung	34
4.1.2 Altersverteilung	35
4.2 Das Patientenkollektiv	36
4.2.1 Chirurgisches Patientenkollektiv	36
4.2.1.1 Das Kollektiv der chirurgisch therapierten Patienten in der Diagnostik ...	36
4.2.1.2 Das Kollektiv der chirurgisch therapierten Patienten in Anamnese und Verlauf.....	37
4.2.2 Internistisches Patientenkollektiv	38
4.3 Symptomübersicht des Patientenkollektivs	44
4.4 Diagnostik.....	45
4.4.1 Hormonelle Parameter und laborchemische Befunde.....	45
4.4.1.1 Ergebnisse der hormonellen Parameter und laborchemischen Befunde ...	45
4.4.1.1.1 <i>Dexamethason-CRH-Test (DexCRH-Test)</i>	45
4.4.1.1.2 <i>Niedrigdosierter Dexamethason-Hemmtest (lowdoseDex-</i> <i>Test)</i>	46
4.4.1.1.3 <i>Cortisol-Tagesprofil</i>	49
4.4.1.1.4 <i>Freies Cortisol im 24-Stunden-Urin</i>	52
4.4.1.1.5 <i>Speichel-Cortisol-Tagesprofil</i>	56
4.4.1.1.6 <i>Zusammenfassung der laborchemischen Diagnostik</i>	59
4.4.1.1.7 <i>Die Scoretabelle</i>	61
4.4.1.2 Kritische Anmerkungen zur Labordiagnostik	63
4.4.1.2.1 <i>Dexamethason-CRH-Test</i>	64
4.4.1.2.2 <i>Niedrigdosierter Dexamethason-Hemmtest</i>	64
4.4.1.2.3 <i>Cortisol-Tagesprofil</i>	65
4.4.1.2.4 <i>Freies Cortisol im 24-h-Urin</i>	67
4.4.1.2.5 <i>Speichel-Cortisol-Tagesprofil</i>	68
4.4.2 Bildgebende Diagnostik	69
4.4.2.1 Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik	69
4.4.2.1.1 <i>Hypophysen-MRT</i>	69
4.4.2.1.2 <i>MRT der Nebennierenrinde</i>	70

4.4.2.2 Kritische Anmerkungen zur bildgebenden Diagnostik	71
4.4.2.2.1 Hypophysen-MRT	71
4.4.2.2.2 MRT der Nebennierenrinde	71
4.4.2.3 Zusammenfassung der bildgebenden Diagnostik	71
4.5 Therapie und Verlauf	73
4.5.1 Chirurgische Therapie	73
4.5.1.1 Adenomektomie	73
4.5.1.2 Adrenalektomie	74
4.5.2 Konservative Therapie	75
4.6 Ergebnisauswertung	76
4.6.1 Geschlechtsverteilung	76
4.6.2 Altersverteilung	76
4.6.3 Biochemische Diagnostik	76
4.6.3.1 Die etablierten Tests zur Diagnostik eines Cushing-Syndroms	76
4.6.3.2 Der Dexamethason-CRH-Test und die Scoretabelle	77
4.6.4 Bildgebende Diagnostik	77
4.6.4.1 Hypophysen-MRT	77
4.6.4.2 Nebennierenrinden-MRT	78
4.6.5 Statistische Auswertung	79
4.6.5.1 Sensitivität	79
4.6.5.2 Spezifität	79
V. Diskussion.....	80
VI. Zusammenfassung.....	85
VII. Anhang.....	86
Abkürzungsverzeichnis	86
Abbildungsverzeichnis	88
Tabellenverzeichnis	90
Literaturverzeichnis	91
Danksagung	98
Curriculum vitae	99
Eidesstattliche Erklärung	100

I. Einleitung

1.1 Historisches

Im Jahre 1842 äußerte A. Schmitz die Vermutung, dass die Hypophyse in entscheidender Art und Weise in die Regulation der Nebenniere eingreift [Schmitz 1842]. Diese Vermutung konnte 1856 durch C. E. Brown-Sequard bestätigt werden [Brown-Sequard 1856]. Im Jahre 1932 beschrieb der Neurochirurg Harvey Cushing erstmals ein basophiles Adenom im Bereich des Hypophysenvorderlappens bei Patienten mit einem typischen Symptomkomplex aus Vollmondgesicht, Plethora, Striae rubrae und Stammfettsucht [Cushing 1932]. Dieses Syndrom sollte in der Folge seinen Namen tragen. Mitte der dreißiger Jahre des 20. Jahrhunderts konnte die chemische Struktur der meisten Nebennierenrindensteroiden aufgeklärt werden und nachdem in den 40er bzw. 50er Jahren auch die Aufklärung der Struktur von ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) und Aldosteron gelungen war [Li et al. 1943, Simpson et al. 1954], wurde im folgenden die Funktionsweise der hypothalamisch-hypophysären Achse, so z. B. das Prinzip der Rückkopplungshemmung entdeckt.

1.2 Physiologie und Pathophysiologie des Glucocorticoid-Stoffwechsels

1.2.1 Anatomie und Physiologie der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse

Das hypothalamisch-hypophysäre System ist ein zentrales Steuer- und Regelsystem des Organismus.

Der Hypothalamus ist Teil des Zwischenhirns (Diencephalons) und produziert in seinen Kerngebieten zahlreiche Releasing- und Inhibiting-Hormone zur Regulation der Hypophyse (z. B. GnRH, GRH, TRH, CRH). Die Hypophyse besteht aus der Adenohypophyse (Hypophysenvorderlappen = HVL) und der Neurohypophyse (Hypophysenhinterlappen = HHL). Sie liegt eingebettet in der Sella turcica als Teil des Diencephalon mit einem Gewicht zwischen 0,6 bis 0,8 g.

Der HHL leitet sich aus dem Zwischenhirn ab und bildet nur das Speicherorgan für zwei Hormone, die im Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis des Hypothalamus gebildet werden. Dies sind Oxytocin (Kontraktion der Uterusmuskulatur und Myoepithelzellen der Mammae) und ADH (Antidiuretische Hormon zur Steigerung der Wasserrückresorption in den Sammelrohren der Niere). Eine Schädigung des Hypothalamus führt zu charakteristischen Hormonausfällen. Störungen der körperlichen Homöostase werden ebenfalls beobachtet, da dieser Teil des Gehirns auch die Grundregulation des Körpers steuert (Temperaturregulation, Appetit, Schlaf-Wach-Rhythmus). Bei Ausfall von ADH kommt es zum klinischen Bild des Diabetes insipidus.

Der HVL entsteht aus einer Abschnürung des Epithels der Rachendaches, der sog. Rathke-Tasche. Hier werden verschiedenste Hormone gebildet, zum einen die direkt auf ihr Empfängerorgan wirkenden Hormone STH (Wachstumshormon), MSH und PRL, zum anderen die indirekt über Zwischenschaltung endokriner Erfolgsorgane wirksamen Hormone FSH, LH, TSH und ACTH [Junqueira und Carneiro 1996].

Die Symptome bei Ausfall des HVL (Hypopituitarismus) hängen vom Umfang (partieller bzw. kompletter Hypopituitarismus) und z. T. auch vom Zeitpunkt des Ausfalls ab (prä- bzw. postpubertär). Bei chronischem Krankheitsbild kommt es typischerweise zum progredienten Ausfall der Partialfunktionen; zunächst fallen die Gonadotropine (LH und FSH) und STH aus, zuletzt die vital wichtigen Hormone TSH und ACTH [Braun und Renz-Polster 2001].

Die Nebennieren werden über ACTH von der Hypophyse als übergeordnetes endokrines Organ reguliert. Bei den Nebennieren handelt es sich um paarige, am oberen Nierenpol gelegene ca. 15 g schwere Organe. Sie bestehen aus Nebennierenmark (NNM) und Nebennierenrinde (NNR). Während die NNR mesodermaler Herkunft ist handelt es sich beim NNM um ein modifiziertes sympathisches Ganglion. Dieser Teil der Nebenniere ist also ektodermaler Herkunft [Junqueira und Carneiro 1996].

1.2.2 Die Steuerung der Glucocorticoidsekretion

Unter der Wirkung des in den verschiedenen Kerngebieten des Hypothalamus gebildeten CRH (Corticotropin Releasing Hormon), einem Polypeptid aus 41 Aminosäuren, kommt es in den basophilen Zellen des Vorderlappens der Hypophyse zur verstärkten Ausschüttung von ACTH, welches letztendlich für die Synthese- und Sekretionssteigerung von Cortisol, v. a. in der Zona fasciculata der beiden Nebennierenrinden, verantwortlich ist. ACTH erhöht neben der Cortisolsekretion geringfügig auch die Bereitstellung von Aldosteron und Androgenen. Die Aldosteronsynthese wird jedoch hauptsächlich durch Angiotensin II, also über das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem (RAAS) stimuliert. ACTH stimuliert die Cortisolsekretion durch Bindung an einen membranständigen Rezeptor, was eine Erhöhung der intrazellulären cAMP-Konzentration (zyklisches Adenosinmonophosphat) nach sich zieht, woraus wiederum die Überführung einer Proteinkinase in ihre aktive Form resultiert [Goodyer et al. 1976].

Aufgrund des physiologischen Rückkopplungsmechanismus (Feed-back) kommt es bei steigender Cortisolkonzentration letztlich zur Hemmung einer weiteren Cortisolsekretion. Hier gilt es einen Long-Feedback-Mechanismus (Supprimierung der CRH- und ACTH-Sekretion durch Glucocorticoide) von einem Short-Feedback-Mechanismus (Supprimierung der ACTH-Sekretion durch bereits zirkulierendes ACTH) zu unterscheiden [Labhardt 1978]. Abbildung 1 veranschaulicht diese Zusammenhänge.

Die Aktivität der gesamten hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse und damit auch die Sekretion der entsprechenden Hormone unterliegt einer ausgeprägten zirkadianen Rhythmik mit einem Anstieg der Serumwerte in den frühen Morgenstunden und einer relativ niedrigen Konzentration in der Nacht [Radbruch 1987]. Therapeutische Gaben von ACTH oder Cortisol, bei denen eine Suppression der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse nicht erwünscht ist, sollten deshalb immer morgens erfolgen, um die zirkadiane Rhythmik zu imitieren [Jasani et al. 1967]. Cortisolapplikationen im Rahmen

diagnostischer Tests bzw. bei angestrebter Suppression sollten dagegen eher abends gegeben werden. Bei Patienten mit autonomer ACTH- oder Cortisolproduktion (endogenes Cushing-Syndrom, s. u.) ist diese zirkadiane Rhythmik aufgehoben.

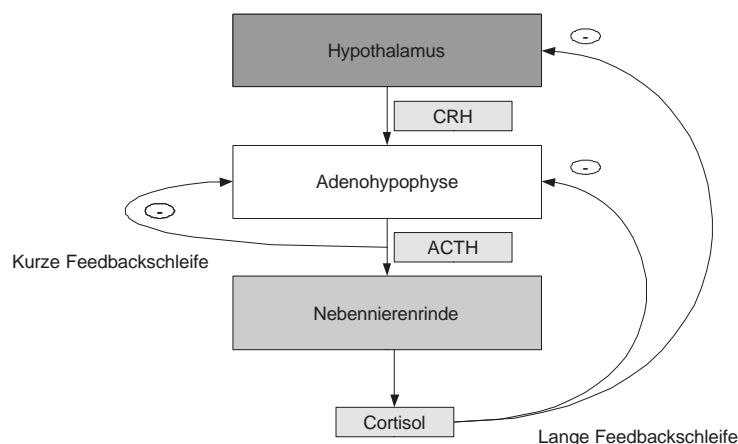


Abbildung 1: Der Glucocorticoid-Kreislauf

1.2.3 Sekretion, Transport und Abbau der Glucocorticoide

In den Zonae fasciculatae der Nebennierenrinden werden pro Tag 5-25 mg Cortisol (als Hauptvertreter der Glucocorticoide) mit einer biologischen Halbwertszeit von ca. vier Stunden gebildet. Unter Nutzung enzymatischer Zwischenschritte, die auf das Cytochrom-P450-System angewiesen sind, werden aus dem allen Steroidhormonen gemeinsamen Vorgängermolekül Cholesterin nicht nur Cortisol und die anderen Glucocorticoide (Zona fasciculata), sondern auch die Mineralocorticoide (Aldosteron in der Zona glomerulosa) und Androgene (Androstendion in der Zona reticularis) gebildet (siehe Abbildung 2) [Orth et al. 1998]. Bis zu 97 % der freigesetzten Cortisolmengen werden an Transcortin (CBG, Corticosteroid-bindendes Globulin) oder Albumin gebunden transportiert [Hauri und Schmucki 1985; Orth et al. 1998] und sind so nicht direkt für den Körper verfügbar. Dieser Anteil dient viel mehr als Speicher und Ausgleichspuffer bei Konzentrationsschwankungen. Nur das ungebundene Cortisol ist biologisch verfügbar.

An den Zielzellen wirken Glucocorticoide über einen intrazellulären Rezeptor, der bei Vorliegen von Cortisol mit der DNA in Interaktion tritt und als Transkriptionsfaktor die Genexpression beeinflusst. Während die meisten Wirkungen des Cortisols v. a. über eine Stimulation der Genexpression wirken, sind gerade die immunsuppressiven Wirkungen durch deren Hemmung zu erklären [Boumpas et al. 1991]. Eine genauere Darstellung des Glucocorticoidrezeptors erfolgt in Abschnitt 1.2.4.

Die Inaktivierung von Cortisol erfolgt in der Leber. Hier kommt es durch Veresterung mit Glucuron- oder Schwefelsäure zur Konjugation mit anschließender renaler Elimination. Nur ein kleiner Teil wird über die Galle in den Darm geleitet und unterliegt dort z. T. einem enterohepatischen Kreislauf [Hauri und Schmucki 1985].

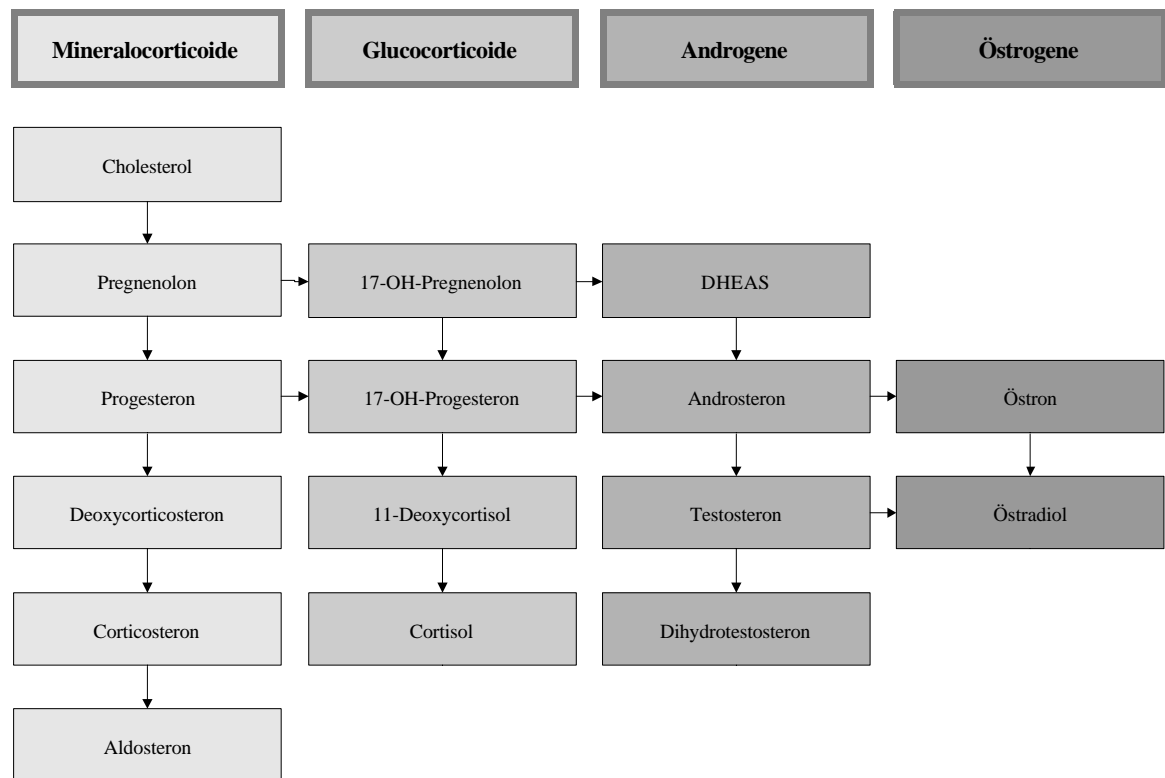


Abbildung 2: Die adrenale Steroidbiosynthese

1.2.4 Der Glucocorticoidrezeptor

Die Wirkung der Glucocorticoide wird über den im Cytosol lokalisierten 770 Aminosäuren großen Glucocorticoidrezeptor vermittelt, dessen Gen sich auf dem kurzen Arm von Chromosom 5 befindet [Hollenberg et al. 1985]. Dieser zeigt eine ausgeprägte Verwandtschaft zu den Rezeptoren der anderen Steroidhormone, aber auch der Schilddrüsenhormone, sowie zu den Rezeptoren für Vitamin A und D. Ohne Ligand liegt der Rezeptor an Hitzeschockproteine (HSPs) gebunden vor (z. B. HSP 90), die die korrekte dreidimensionale Ausrichtung des Rezeptors ermöglichen [Hutchinson et al. 1994; Pratt und Dittmar 1998]. Bei Vorliegen des passenden Liganden kommt es zur Dissoziation des Rezeptors vom HSP-Komplex und damit zu dessen Aktivierung. Nun vermitteln sog. Nuclear Localization Signals (NLS) die Aufnahme des Ligand-Rezeptor-Komplexes in den Zellkern [Picard und Yamamoto 1987], wo der Rezeptor nach Bindung an die spezifische Promotorregion des Glucocorticoid-abhängigen Gens (sog. Glucocorticoid

Response Element) auf zwei Arten wirken kann: Wird die Transkription (und damit die anschließende Genexpression) gefördert spricht man von Transaktivierung. Beispiele hierfür sind z. B. die metabolischen und kardiovaskulären Wirkungen der Glucocorticoide. Kommt es jedoch zur Inhibition weiterer Transkriptionsfaktoren, wie es z. B. bei der immunsuppressiven Wirkung der Glucocorticoide geschieht, spricht man von einer Transrepression.

Außerdem lassen sich zwei Isoformen des Glucocorticoidrezeptors unterscheiden, die durch alternatives Spleißen der messenger-RNA entstehen. Während die α -Form für die klassischen Wirkungen der Glucocorticoide verantwortlich ist [Zilliacus et al. 1995], ist die Wirkung des β -Rezeptors noch Bestandteil intensiver Forschung [Hollenberg et al. 1985; Giguere et al. 1986; Bamberger et al. 1997].

1.2.5 Wirkungen der Glucocorticoide

Cortisol und seine Derivate haben vielseitige Auswirkungen auf den Organismus [Braun und Renz-Polster 2001; Burgis 2001]:

- Diabetogene Wirkung durch Steigerung der Gluconeogenese
- Eiweißkatabole Wirkung mit Muskel- und Hautatrophie
- Steigerung der Lipolyse mit dem Resultat der Hyperlipidämie
- Katabole Wirkung auf den Knochenstoffwechsel durch Hemmung der Osteoblasten und des Vitamin-D-Stoffwechsels
- Steigerung der Na^+ - und Wasserretention sowie der Ausscheidung von K^+ (mineralocorticoide Wirkung) mit Vasokonstriktion und Volumenretention
- Immunsuppressive Wirkung, u. a. durch Hemmung der Sekretion zahlreicher Cytokine und auch der Phospholipase A_2 , damit auch Hemmung des Arachidonsäurestoffwechsels
- Euphorisch-dysphorische Wirkungen auf das ZNS
- Abdichtende Wirkung auf die Kapillaren (therapeutisch genutzt z. B. beim Hirnödem)

1.3 Cushing-Syndrom

1.3.1 Definition des Cushing-Syndroms

Das Cushing-Syndrom ist definiert als ein Zustand, bei dem es aufgrund erhöhter peripherer Cortisolspiegel (Hypocortisolismus) zu dem typischen cushingoiden Habitus kommt [Braun und Renz-Polster 2001]. Die Ätiologie eines Hypocortisolismus kann vielfältig sein und berührt interdisziplinär viele verschiedene Bereiche der Medizin.

Die weitaus häufigste Ursache eines Cushing-Syndroms ist die systemische therapeutische Gabe von Glucocorticoiden oder ACTH, z. B. im Rahmen einer immunsuppressiven Behandlung über einen längeren Zeitraum (exogenes Cushing-Syndrom).

Als endogenes Cushing-Syndrom wird hingegen die autonome Produktion von ACTH oder Cortisol bezeichnet.

Unter einem Morbus Cushing im eigentlichen Sinne wird eine hypophysäre Übersekretion von ACTH aufgrund einer hypothalamisch-hypophysären Störung verstanden. Meist liegt der Erkrankung ein Adenom der Hypophyse zugrunde. Ca. 10 % aller hypophysären Raumforderungen (RF) sind durch ACTH-produzierende Tumoren bedingt. In sehr seltenen Fällen kann ein M. Cushing auch durch einen CRH-produzierenden Tumor des Hypothalamus (bzw. durch ektope CRH-Produktion) bedingt sein (s. u.).

Abzugrenzen ist das durch ektope ACTH-Produktion ausgelöste Cushing-Syndrom. Paraneoplastisch meist durch Tumoren neuroektodermalen Ursprungs bedingt (v. a. kleinzelliges Bronchialkarzinom) kommt es zu einer unkontrollierten ACTH-Sekretion, die im Gegensatz zum M. Cushing nicht von der übergeordneten hypothalamischen Steuerung kontrolliert werden kann.

Als adrenales Cushing-Syndrom wird die autonome, ACTH-unabhängige Produktion von Cortisol in den Nebennieren, z. B. durch ein Nebennierenrindenadenom oder ein Nebennierenrindenkarzinom, bezeichnet.

Im Rahmen bestimmter Stoffwechsellagen oder Umweltbedingungen, so z. B. beim Alkoholismus oder auch in ausgeprägten Stresssituationen (Unfall, Operation, Angst, Depression) kann es zur Ausbildung eines sog. Pseudo-Cushing-Syndroms kommen, bei dem sich ein typischer Hypocortisolismus nachweisen lässt, jedoch kein morphologisches Korrelat zu eruieren ist [Nelson 1972].

Tabelle 1 zeigt eine Zusammenfassung der Ätiologie des nicht-iatrogenen Cushing-Syndroms [Braun und Renz-Polster 2001]:

ACTH-abhängig (85%)	hypothalamisch-hypophysär (= M. Cushing) ektople ACTH-Sekretion ektople CRH-Sekretion
ACTH-unabhängig (15%)	Adenom der Nebennierenrinde Karzinom der Nebennierenrinde noduläre adrenale Hyperplasie
Sonderformen	zyklisches Cushing-Syndrom Cushing-Syndrom durch Hypersekretion corticotroper Substanzen Pseudo-Cushing-Syndrom

Tabelle 1: Ätiologie des nicht-iatrogenen Cushing-Syndroms

1.3.2 Pathophysiologie des Cushing-Syndroms

1.3.2.1 Hypophysentumore und Cushing-Syndrom

1.3.2.1.1 Hypophysentumore

Generell sind Hypophysentumoren jeglicher Genese relativ selten. Über 90 % aller hypophysären Raumforderungen sind gutartig im Sinne eines Adenoms, insgesamt 75 % sind hormonell aktiv. In absteigender Häufigkeit handelt es sich hierbei um Prolaktinome (39 - 50 %), GH-produzierende Tumoren (16 - 21 %) und ACTH-produzierende Tumoren im Sinne eines M. Cushing (5 - 16 %). LH, FSH oder TSH-produzierende Tumoren sind extrem selten [Braun und Renz-Polster 2001; Thapar et al. 2001].

Hormonell inaktive Tumoren können jedoch durch lokale Verdrängungseffekte zur Unterfunktion benachbarter Hypophysenareale führen.

1.3.2.1.2 Zentrales Cushing-Syndrom (M. Cushing)

Mit 70 – 85 % der Fälle ist diese Form des Cushing-Syndroms mit Abstand ätiologisch am häufigsten [Böcker et al. 2001; Braun und Renz-Polster 2001]. Beim M. Cushing handelt es sich um eine hypothalamisch-hypophysäre Regulationsstörung, die in einer Überproduktion von ACTH mündet. In 80 % der Fälle ist ein Hypophysenadenom zu eruieren, meist kleiner als 5 mm. Durch die andauernde Stimulation kommt es zur beidseitigen meist diffusen NNR-Hyperplasie, besonders der Zona fasciculata und der Zona reticularis. Klinische Zeichen einer hypophysären RF können Kopfschmerzen durch

Irritation der Dura mater oder auch bilaterale Einschränkungen des Gesichtsfeldes durch Verdrängung und Druckschädigung des Chiasma opticum sein [Benker et al. 1990; Klein und Reinwein 1978; Krieger 1982]. Histopathologisch lassen sich sog. Crooke-Zellen nachweisen. Hierbei handelt es sich um hypophysäre Zellen mit intrazellulären Ablagerungen von Typ-1-Filamenten, die sich histologisch als Hyalin darstellen [Kovacs und Horvath 1986; Lüdecke et al. 1990].

In seltenen Fällen kann auch eine Überproduktion von CRH ursächlich für ein Cushing-Syndrom sein. Der reaktiv erhöhte Cortisolspiegel schafft es in diesem Fall nicht, über den Long-Feedback-Mechanismus die CRH-Sekretion ausreichend zu supprimieren. Eine Unterscheidung zwischen einem primär hypothalamisch und einem primär hypophysär bedingten Cushing-Syndrom ist meistens schwierig und kann oft nur durch histologische Untersuchungen entnommener Hypophysenanteile gelingen [Betzold 1979; Müller und Fahlbusch 1982].

Mithilfe der endokrinen Diagnostik (s. u.) ist es jedoch fast immer möglich, M. Cushing von einem durch einen NNR-Tumor bedingten Cushing-Syndrom zu unterscheiden, da im letzteren Fall kein bzw. nur sehr geringe Konzentrationen von ACTH im Blut nachzuweisen sind.

1.3.2.2 Ektope ACTH-Produktion

Im Rahmen tumoröser Geschehnisse, v. a. im Bronchial- oder Pankreasgewebe, kann es zur Sekretion ACTH-ähnlicher Substanzen kommen, die sich der hypothalamischen Kontrolle entziehen. Durch den resultierenden Hypercortisolismus kommt es zwar zur Hemmung der ACTH-Produktion im HVL, nicht aber im Tumor, so dass immer erhöhte ACTH- und Cortisol-Werte vorliegen [Labhardt 1978]. Ektope Hormonproduktion (meistens ACTH, seltener CRH) ist in 8 - 15 % der Fälle als Ursache für die Ausbildung eines Cushing-Syndroms verantwortlich [Böcker et al. 2001; Braun und Renz-Polster 2001].

ACTH-ähnliche Substanzen scheinen von fast allen Bronchialkarzinomen (v. a. kleinzellige Bronchialkarzinome) sezerniert zu werden, klinische Zeichen eines Cushing-Syndroms müssen jedoch nicht zwangsläufig vorliegen [Ratcliffe et al. 1972]. Auch andere Tumoren wie ein medulläres Schilddrüsenkarzinom [Hijazi et al. 1992] oder ein primäres Thymus-Karzinom [Wollensak et al. 1992] können Ursache einer ektope

ACTH-Produktion sein. Vereinfacht wird die Diagnostik, wenn der Tumor noch weitere hormonähnliche Substanzen produziert [Ross et al. 1966]. Allerdings tritt die Symptomatik des Cushing-Syndroms oft gegenüber den Symptomen des Tumors in den Hintergrund [Klein und Reinwein 1978].

Auch sind Tumoren beschrieben, die CRH-ähnliche Stoffe sezernieren, so dass die Hypophyse unabhängig vom ACTH- und Cortisolspiegel weiter ACTH produziert.

1.3.2.3 Nebennierenrinden-Tumore

15 - 25 % aller Cushing-Syndrome gehen auf einen adrenalen Tumor zurück [Böcker et al. 2001; Braun und Renz-Polster 2001]. Fälle von hormonaktiven angeborenen Tumoren kommen vor, sind jedoch selten. Inaktive erworbene Tumore nehmen jedoch mit dem Alter zu. Auch Mischtumoren, die mehrere verschiedene Steroidhormone produzieren (z. B. Glucocorticoide und Androgene), kommen vor [Meisinger 1996]. Die Größe verhält sich hierbei proportional zur Dignität: Tumoren über 200 g Gewicht bzw. über 8 cm Durchmesser sind meist maligne.

1.3.2.3.1 Nebennierenrindenadenom

Ca. 10 % der Fälle eines endogenen Cushing-Syndroms sind durch Adenome der NNR bedingt [Klein und Reinwein 1978; Kümmerle und Lenner 1985]. Meist handelt es sich hierbei um bis zu 200 g schwere solitär auftretende unilaterale Raumforderungen, die oft noch als typisches Benignitätszeichen von einer Faserkapsel umgeben sind [Grundmann 1986]. Durch das vermehrt gebildete Cortisol kommt es im Rahmen des negativen Rückkopplungsmechanismus zu einer Atrophie der kontralateralen NNR.

1.3.2.3.2 Nebennierenrindenkarzinom

Die Größe und das Gewicht von NNR-Tumoren korreliert recht gut mit der Dignität. So können NNR-Karzinome beachtliche Ausmaße erreichen, v. a. aufgrund häufig fehlender bzw. nur diskret ausgeprägter Allgemeinsymptomatik. Typische Malignitätskriterien wie Kapseldurchbruch mit infiltrierendem Wachstum und ausgedehnte Nekrosen lassen sich schon makroskopisch nachweisen. Zuerst kommt es zur lymphogenen, später zur hämatogenen Metastasierung [Bühling et al. 2000].

Auch hier kommt es bei hormonaktiven Tumoren zu einer Atrophie der kontralateralen NNR, bedingt durch die supprimierte ACTH-Sekretion.

NNR-Karzinome als Ursache für ein Cushing-Syndrom im Erwachsenenalter sind mit 4 - 10 % [Klein und Reinwein 1978; Koriath 1986; Kümmerle und Lenner 1985] eher selten, im Gegensatz zu Kindern, bei denen es die häufigste Ursache für ein Cushing-Syndrom darstellt [Staub et al. 1968].

1.4 Epidemiologie des Cushing-Syndroms

Das NNR-Karzinom ist extrem selten. Die Inzidenz beträgt ca. 1 : 1,7 Mio. Einwohner. 0,2 % aller Krebstodesfälle gehen auf ein NNR-Karzinom zurück [Lipsett et al. 1963]. Meist manifestiert sich die Erkrankung im 4. oder 5. Lebensjahrzehnt [Hajjar et al. 1975; McFarlane 1958; Srivasta et al. 1973], andere Autoren sehen einen Häufigkeitsgipfel auch in der 1. Dekade [Lipsett et al. 1963].

Im Erwachsenenalter beträgt das Verhältnis der benignen Nebennierenrindenraumbildungen zu den Nebennierenrindenzellkarzinomen 4 : 1. Bei Kindern ist das NNR-Karzinom jedoch die häufigste Ursache eines Cushing-Syndroms. Karzinome der Nebennierenrinde (NNR) kommen hier dreimal häufiger vor als gutartige Veränderungen. Da die Tumoren z. T. hormonell inaktiv sind, kommt es nicht zwangsläufig zur klinischen Manifestation eines Cushing-Syndroms, so dass z. T. beträchtliche Ausdehnungen bei Diagnosestellung beobachtet werden können. Je jünger der Patient, desto wahrscheinlicher ist es, dass der Tumor sich endokrin aktiv verhält.

Karzinome bei weiblichen Personen sind ebenfalls häufiger hormonell aktiv als bei Männern (2,25 : 1) [McFarlane 1958]. Hormonaktive Tumoren im Sinne von Adenomen treten dagegen eher bei Männern auf (1,8 : 1) [Remmele 1984]. Sie treten entweder als Cushing-Syndrom in Erscheinung oder bei überwiegender Androgenbildung als Virilisierung (bei Frauen).

M. Cushing tritt mit einer Prävalenz von ca. 5-6 Fällen pro 100.000 Einwohner auf. Frauen im 3. bis 4. Lebensjahrzehnt sind weitaus am häufigsten betroffen [Benker et al. 1990].

1.5 Symptomatik des Cushing-Syndroms

Das Cushing-Syndrom bietet ein sehr heterogenes klinisches Bild (siehe Abbildung 3) [Braun und Renz-Polster 2001]:

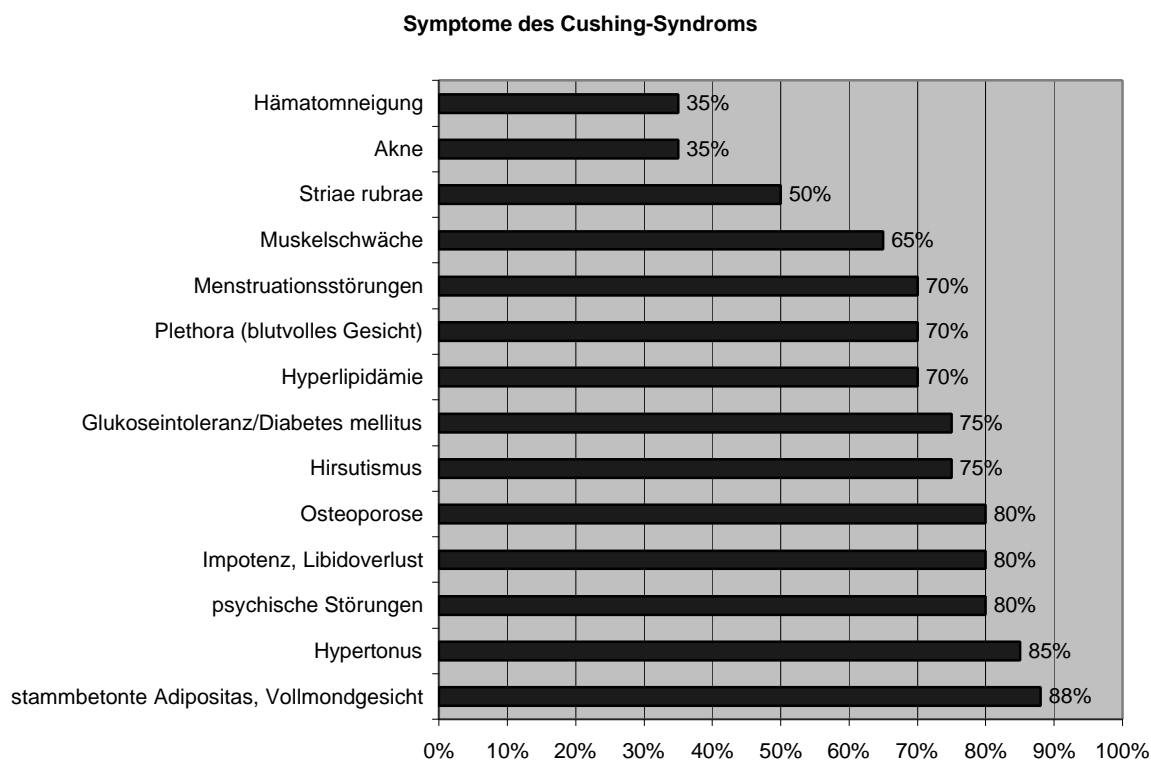


Abbildung 3: Symptomatik des Cushing-Syndroms

- Stambbetonte Adipositas:

Charakteristisch für ein Cushing-Syndrom ist die stambbetonte Adipositas bei unproportional dünn erscheinenden Extremitäten, bedingt durch die Muskelatrophie. Prädilektionsstellen sind das Gesicht (Facies lunata), die Supraklavikulargruben und der Nacken (Büffelnacken) sowie intraabdominelle Fettablagerungen.

- Arterieller Hypertonus:

Die Hypertonie ist letztlich einer der entscheidenden lebenslimitierenden Faktoren des unbehandelten Cushing-Syndroms [Vater 1979; Ziegler 1987]. Ursache ist die synergistische Wirkung des Cortisols mit Adrenalin sowie die mineralocorticoide Wirkung.

- Osteoporose:
Die Osteoporose äußert sich v. a. durch Rücken- und Knochenschmerzen [Gupta 1986]. In schweren Fällen kann es zur Minderung der Körperhöhe um mehrere Zentimeter kommen.
- Diabetische Stoffwechsellage:
Glucocorticoide führen zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels durch Stimulation der Gluconeogenese. Weiterhin wirken Glucocorticoide zusammen mit Katecholaminen und Glucagon als Insulinantagonisten. Sie hemmen den Glucosemetabolismus und erhöhen die Proteolyse.
- Muskelschwäche:
Sie ist bedingt durch den Eiweißkatabolismus und durch die Hypokaliämie (Mineralocorticoid-artiger Effekt). Vor allem die Glutealmuskulatur ist betroffen [Klein und Reinwein 1978].
- Striae rubrae distensae:
Meistens finden sich die Veränderungen an den Oberschenkeln und der seitlichen Hüftpartie sowie an den Mammae. Pathogenetisch handelt es sich hierbei um eine Dehnung des Bindegewebes durch Fetteinlagerung, so dass die Kapillaren in charakteristischer Weise durchschimmern [Klein und Reinwein 1978].
- Psychische Störungen:
Im Rahmen eines Cushing-Syndroms kann es zu ausgeprägten Persönlichkeitsveränderungen, v. a. mit depressiven Charakterzügen, kommen [Feustel 1981; Fiegel 1986; Labhardt 1988].
- Hypogonadismus, Libidoverlust:
Cortisol antagonisiert indirekt LHRH am HVL. Hieraus resultiert ein Absinken von LH und FSH, was zu Zyklusstörungen, Amenorrhoe und Libidoverlust führen kann. Außerdem wirken die Abbauprodukte des Cortisols schwach agonistisch an Androgenrezeptoren. Hieraus resultiert eine Virilisierung der Frau. Bei Männern kommt es durch Verdrängung des Testosterons zu Hypogonadismus und sexuellen Funktionsstörung. Eine präpubertäre Erkrankung mündet in einer Pseudopubertas praecox [Isfort und Hüther 1986].

1.6 Diagnostik des Cushing-Syndroms

1.6.1 Laborchemische Diagnostik

1.6.1.1 Stufenschema der laborchemischen Diagnostik

Die Diagnostik des Cushing-Syndroms vollzieht sich in mehreren Schritten entlang eines Stufenplans. Im ersten Schritt erfolgt die Basisdiagnostik, bei pathologischem Testergebnis schließt sich die Differentialdiagnostik des Cushing-Syndroms an (s. Abschnitt 1.6.1.3).

Basisdiagnostik:

Nachdem aufgrund der Anamnese und der klinisch-körperlichen Untersuchung der Verdacht auf ein Cushing-Syndrom besteht, schließt sich die laborchemische Basisdiagnostik an.

- a) Messung der Konzentration des freien Cortisols im 24-h-Sammelurin (24hUFC)
- b) Erstellung eines Cortisol-Tagesprofils (Cortisol-TP)
- c) Niedrigdosierter Dexamethason-Hemmtest (lowdoseDex-Test)

Zu a) Diese Untersuchung ergibt einen über den Tagesverlauf genormten Wert und ist frei von tageszeitlichen Schwankungen. Während man bis vor wenigen Jahren die Gesamt-17-Ketosteroide und/oder die 17-Hydroxycorticosteroide bestimmte, ist man heute aufgrund unbefriedigender Sensitivität und Spezifität [David et al. 1968; Labhardt 1988] zur Messung des freien Cortisols im 24hUFC übergegangen. Beim Cushing-Syndrom finden sich deutlich erhöhte Werte.

Zu b) Bei diesem Test wird um 8.00 Uhr, sowie um 12.00 Uhr, 16.00 Uhr, 20.00 Uhr und 24.00 Uhr die Serumkonzentration von Cortisol gemessen. Hierbei sollte es zu einem deutlichen Abfall der Konzentration über den Tag im Sinne der zirkadianen Rhythmik kommen. Optimalerweise sollte die Anfertigung eines Cortisol-TP an drei aufeinander folgenden Tagen erfolgen. Eine Aufhebung der zirkadianen Rhythmik, bzw. ein mangelnder Abfall der Serumkonzentration, spricht für das Vorliegen eines Cushing-Syndroms [Eddy et al. 1973]. Allerdings können sowohl endogene (z. B. Psychosen oder z. n. Schädelhirntrauma) als auch exogene Faktoren (z. B. Stresssituationen) die Rhythmik beeinflussen.

Zu c) Bei diesem Test wird dem Patienten um 23.00 Uhr 1 mg Dexamethason per os verabreicht. Am Folgetag ist der Serumspiegel für Cortisol um 8.00 Uhr zu bestimmen. Physiologisch ist eine Unterdrückung der Cortisolsekretion über den bekannten Rückkopplungsmechanismus. Lässt sich die Cortisolkonzentration nicht unter 30 µg/dl senken besteht ein dringender Verdacht auf das Vorliegen eines Cushing-Syndroms, da beim Cushing-Syndrom jedweder Genese das ACTH nicht supprimierbar ist. Einzige Ausnahme im Hinblick auf die ACTH-Serumkonzentration sind die NNR-Tumore [Labhardt 1978].

Falsch positive Ergebnisse lassen sich bei Depressionen, floriden Infektionen oder Alkoholikern sowie unter der Einnahme von Antikonvulsiva oder Östrogenen beobachten [Herrmann 1987; Moskovits 1987].

1.6.1.2 Differentialdiagnose Cushing-Syndrom / Pseudo-Cushing-Syndrom

Zur Zeit gibt es eine große Bandbreite von klinischen Tests zur Differenzierung zwischen den verschiedenen Ursachen der Entwicklung eines Cushing-Syndroms. So lassen sich mit relativ hoher Spezifität und Sensitivität NNR-Tumoren, M. Cushing und Syndrome ektopter ACTH-Produktion durch die etablierten Tests (ACTH-Serumspiegel, CRH-Test, hochdosierter Dexamethason-Hemmtest) bei Nachweis einer pathologischen Cortisolsekretion (Cortisol-Tagesprofil, niedrigdosierter Dexamethason-Hemmtest, Messung des freien Cortisols im 24-h-Sammelurin) voneinander differenzieren. Jedoch ist die Abgrenzung eines Cushing-Syndroms jedweder Genese von einem Pseudo-Cushing-Syndrom noch immer nicht mit ausreichender Sicherheit möglich.

Das Fehlen eines Tests mit sowohl hoher Sensitivität als auch Spezifität für Cushing-Syndrom führte zur Entwicklung des Dexamethason-CRH-Tests (DexCRH-Test), der diese Lücke schließen sollte und erstmals 1993 von Yanovski et al. näher untersucht wurde. Es ergab sich eine Sensitivität von 100 %, die damit höher lag als im Vergleich zum lowdose-Dexamethason-Test oder zum CRH-Test. Ähnlich hohe Werte ergaben sich auch für die Spezifität. [Yanovski et al. 1993]

1998 verglichen ebenfalls Yanovski et al. Patienten mit gesichertem Cushing-Syndrom mit einer gesunden Kontrollgruppe. Hierbei konnte mittels der Bestimmung der Cortisolkonzentration 15 Minuten nach Gabe von CRH im Rahmen des DexCRH-Tests sowohl

100 % Spezifität als auch 100 % Sensitivität in der Differenzierung von Cushing-Syndrom gegenüber der Kontrollgruppe erreicht werden [Yanovski et al. 1998].

1.6.1.3 Differentialdiagnose des nachgewiesenen Cushing-Syndroms

Wenn durch die o. g. Tests pathologische Cortisolsekretionen nachgewiesen wurden, sollte der 2. Schritt der Stufendiagnostik durchgeführt werden.

Unterscheidung eines M. Cushing von anderen Formen des Cushing-Syndroms:

Das ACTH-produzierende Hypophysenadenom sezerniert zwar inadäquate Mengen ACTH, ist jedoch durch Cortisol im Rahmen des negativen Rückkopplungsmechanismus hemmbar, wenn auch auf einem höheren Niveau. Außerdem sind die Adenomzellen noch durch CRH stimulierbar.

Im Gegensatz hierzu ist weder die ektope ACTH-Produktion noch der nicht-ACTH-vermittelte Hypercortisolismus (NNR-Tumor) durch Cortisolgaben supprimierbar, da beide unabhängig von der hypothalamisch-hypophysären Regulation bestehen. Ebenso ist eine CRH-Stimulation beim nicht-zentralen Cushing-Syndrom nicht möglich, da die ACTH-Sekretion durch den peripheren Hypercortisolismus maximal unterdrückt ist.

Zur Differentialdiagnose des M. Cushing vom Cushing-Syndrom anderer Genese stehen daher folgende Tests zur Verfügung:

- a) Plasma-ACTH-Bestimmung
- b) hochdosierter Dexamethason-Hemmtest
- c) CRH-Test

Zu a) Durch den negativen Rückkopplungsmechanismus kommt es beim NNR-Tumor (oder auch bei iatrogener Glucocorticoidgabe) zu einer Suppression von ACTH, die aus oben genannten Gründen bei den anderen Formen ausbleibt.

Zu b) Mit Hilfe des hochdosierten Dexamethason-Hemmtests gelingt oftmals eine Unterscheidung zwischen M. Cushing und ektope ACTH-Produktion. Hierbei nimmt der Patient um 24.00 Uhr 8 mg Dexamethason ein, gefolgt von einer Cortisolmessung im Serum am nächsten Morgen. Werden die Cortisolwerte um mehr als 50 % supprimiert, ist also die negative Rückkopplung nicht komplett aufgehoben, spricht dies für einen

M. Cushing. Fällt der Cortisolspiegel nicht ab, so ist an eine ektope ACTH-Produktion im Sinne eines Tumorleidens zu denken.

Zu c) Im Rahmen eines CRH-Tests werden dem Patienten nach einer Blutentnahme zur Bestimmung von ACTH und Cortisol 100 µg CRH injiziert. Nach 15, 30 und 60 Minuten kommt es zur erneuten Blutentnahme mit Bestimmung der oben angegebenen Parameter. Ist die Stimulierbarkeit erhalten, d. h. steigt der Cortisolspiegel durch CRH-Gabe, liegt höchstwahrscheinlich ein M. Cushing vor. Fehlt der Anstieg von ACTH und Cortisol nach CRH-Gabe besteht der Verdacht auf ektope ACTH-Produktion.

In Zweifelsfällen kann eine Katheterisierung des Sinus petrosus inferior (IPSS) beidseits, kombiniert mit einer Blutentnahme zur Bestimmung des hypophysär produzierten ACTH, notwendig werden, um die Diagnose zu sichern. Liegt dem Hypercortisolismus ein M. Cushing zugrunde, lässt sich – im Gegensatz zur ektope ACTH-Produktion – ein zentral-peripherer ACTH-Gradient dokumentieren [Oldfield et al. 1985]. Ggf. ist es auch möglich, hypophysäre Mikroadenome durch bilaterale simultane Katheterisierung beider Sinus petrosus inferiores mit Messung des ACTH-Spiegels zu lateralisieren. Abbildung 4 fasst das diagnostische Vorgehen bei V. a. Cushing-Syndrom zusammen [Braun und Renz-Polster 2001].

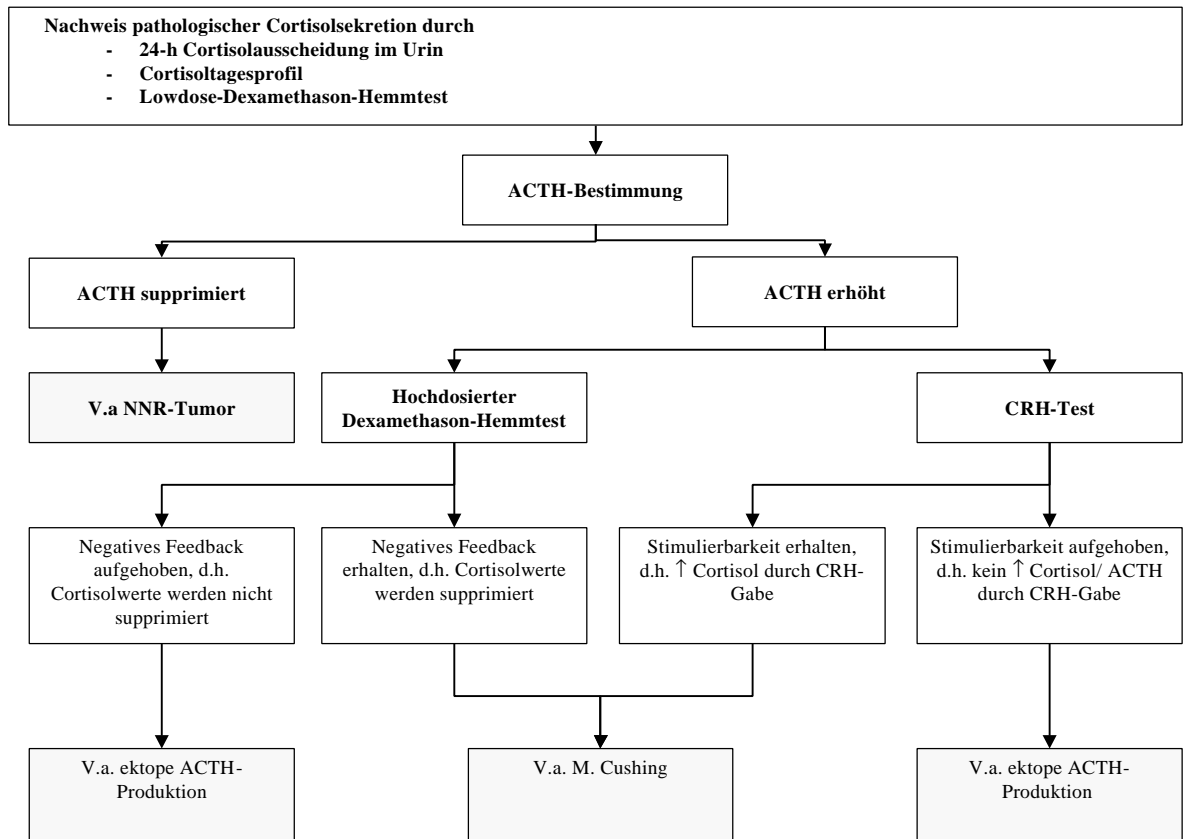


Abbildung 4: Diagnostisches Vorgehen bei Cushing-Syndrom

1.6.2 Bildgebende Diagnostik

Bildgebende Diagnostik ist v. a. im Rahmen der Verlaufskontrolle sowie der Lokalisation bzw. der Ausbreitung eines tumorösen Geschehens mit anschließender Therapieplanung von entscheidender Bedeutung. Für die primäre Abklärung eines Cushing-Syndroms besitzt sie wegen der großen Häufigkeit inaktiver Hypophysen- und Nebennierentumoren (sog. Inzidentalome) bei ca. 10 % der Bevölkerung eine untergeordnete Bedeutung. Diese ist entsprechend die Domäne der biochemischen Diagnostik (s. o.).

1.6.2.1 Sella-MRT

Die Kernspintomographie der Sella-Region hat die früher übliche konventionelle Röntgenabbildung der Sella inzwischen komplett abgelöst. Hierdurch können auch kleinere Adenome (< 0,5 cm) dargestellt werden. Dieses ist für die Operationsplanung bzw. die Verlaufskontrolle nach einer Hypophysenoperation von entscheidender Bedeutung.

1.6.2.2 Ophthalmologische Befundung

Bei einem durch die biochemische Diagnostik begründeten V. a. M. Cushing sollte eine ophthalmologische Untersuchung erfolgen, da es zu einer schrittweise zunehmenden bitemporalen Hemianopsie durch Irritation bzw. Kompression des Chiasma opticum kommen kann. Eine Perimetrie ist daher Bestandteil jedweder Diagnostik bei einem M. Cushing, sowohl präoperativ als auch zur Verlaufskontrolle.

1.6.2.3 Nebennieren-CT und -MRT

Ultraschalluntersuchungen sind als Screening-Methode bzw. Vorfelduntersuchung weit verbreitet. Bei V. a. adrenales Cushing-Syndrom kommen jedoch eher CT und MRT zur Anwendung. Hierdurch lassen sich z. B. Zysten im Parenchym der Nebennieren von soliden Tumoren abgrenzen [Herrmann 1987]. Das MRT ist besonders zur Beurteilung von Weichteilinfiltrationen, z. B. bei NNR-Karzinom geeignet. Bei V. a. ektope ACTH-Produktion ist ein Thorax-CT indiziert.

1.7 Therapie und Prognose

„Als ideal gilt die Therapie eines Cushing-Syndrom, wenn die Cortisolsekretion und daraus resultierende klinische Symptome beseitigt, jeder die Gesundheit beeinträchtigende Tumor entfernt, endokrine und auch sonstige Ausfälle oder Nicht-normalisierungen vermieden und einer dauerhaften Abhängigkeit von Medikamenten aus dem Weg gegangen werden kann.“ [Korioth 1986]

Unbehandelt hat das Cushing-Syndrom eine relativ schlechte Prognose. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei ca. 50 %. Einzelne Fälle von spontaner Remission sind in der Literatur beschrieben, hierbei handelt es sich jedoch wahrscheinlich um eine hämorrhagische Infarzierung eines Hypophysenmikroadenoms [Ishibashi et al. 1993]. Die eigentliche Todesursache ist v. a. kardiovaskulärer Genese in Form von hypertensiven oder thrombembolischen Komplikationen [Vater 1979; Ziegler 1987].

1.7.1 Morbus Cushing

Therapie der Wahl beim M. Cushing war früher die bilaterale Adrenalektomie. Diese hatte jedoch den Nachteil, dass sie nur symptomatisch und nicht kurativ war. Der eigentlich pathologische Befund verblieb im Organismus. Außerdem war eine lebenslange Glucocorticoids substitution erforderlich.

Deshalb wird heutzutage eine transsphenoidale Hypophysenoperation mit Entfernung des Adenoms angestrebt. Eine postoperative Hormonsubstitution ist in der Regel nur vorübergehend erforderlich [McCane et al. 1993]. Bei sehr großen oder diffus wachsenden Tumoren muss z. T. eine Hypophysektomie durchgeführt werden. Die Erfolgsquote liegt bei 95 % [Salassa et al. 1979; Tyrell et al. 1978]. Bei fehlender postoperativer Remission kann eine bilaterale Adrenalektomie nötig werden. Als Komplikation kann es bei beidseitiger Adrenalektomie teilweise 10 bis 15 Jahre postoperativ zur Ausbildung eines sog. Nelson-Tumors kommen. Hierbei handelt es sich um einen Hypophysentumor, der ACTH und MSH produziert. Die Symptomatik umfasst Kopfschmerzen, bitemporale Hemianopsie und Hirnnervenausfälle. Außerdem sieht man eine starke Hyperpigmentierung der Haut. Eine Therapie des Nelson-Tumors ist schwierig. Meist wird, besonders bei neurologischer Symptomatik, chirurgisch, aber auch mit Bestrahlung und Hormonsubstitution therapiert [Barwich et al. 1978; Klein und Reinwein 1978; Radbruch 1987].

Alternativ kommt eine Bestrahlung der Hypophyse infrage. Hier besteht jedoch die Gefahr eines Panhypopituitarismus [Kümmerle und Lenner 1985].

1.7.2 Ektopes ACTH-Syndrom

Die Behandlung des ektopen ACTH-Syndroms besteht in der Therapie der Grundkrankheit, z. B. in der operativen Entfernung eines ACTH-produzierenden Bronchialkarzinoms mit nachfolgender Chemotherapie nach den Kautelen der Onkochirurgie und Onkologie.

1.7.3 Primäre Nebennierenrindentumore

Sowohl beim Adenom als auch beim Karzinom ist die unilaterale Adrenalektomie die Therapie der Wahl. Durch die Atrophie der kontralateralen NNR sind bis zur Normalisierung der Laborwerte Glucocorticoide und Mineralocorticoide zu substituieren [Hajjar et al. 1975]. Im Gegensatz zum NNR-Adenom hat das Karzinom aufgrund oft später Diagnosestellung eine sehr schlechte Prognose. Über die Hälfte der Patienten weist schon Lebermetastasen auf. Die Überlebenszeit beträgt unbehandelt nur wenige Monate. Adrenalektomierte Patienten mit NNR-Karzinom haben eine 5-Jahresüberlebensrate von ca. 62 %. Rezidive sind jedoch möglich. Die Operationsletalität beträgt rund 6 %. Bei fortgeschrittenen Tumoren kann eine medikamentöse Therapie versucht werden, z. B. mit Ketoconazol oder o-p-DDD, das die Steroidsynthese in den Zonae fasciculata und reticularis hemmt [Rubenstein 1986]. Jedoch ist die Prognose ernst. Gleiches kann auch bei inoperablen ektopen Tumoren versucht werden. Hier ist die Prognose jedoch meist infaust [Shepard et al. 2003].

Die Prognose einer Adrenalektomie bei Patienten mit NNR-Adenom ist sehr gut, Rezidive sind selten.

II. Fragestellung

Durch eine retrospektive Studie soll im Rahmen der vorliegenden Dissertation geklärt werden, ob mittels des Dexamethason-CRH-Tests Patienten mit einem Cushing-Syndrom unterschiedlichster Genese (also mit morphologischem Korrelat des Hypercortisolismus) von Patienten mit Pseudo-Cushing-Syndrom (also ohne morphologisches Korrelat im Rahmen von z. B. Stresssituationen, Alkoholismus, Depressionen oder auch iatrogener Glucocorticoidsstitution) zu differenzieren sind.

Insgesamt standen für diese Dissertation die Krankenakten von 25 Patienten zur Verfügung (n = 25), die im Zeitraum vom 6.4.1999 bis zum 16.6.2003 zur endokrinen Abklärung bei V. a. Cushing-Syndrom in der Medizinischen Klinik III des Universitätsklinikums Eppendorf in Hamburg (UKE) stationär aufgenommen worden waren.

III. Material und Methoden

Im Rahmen der Auswertung wurde der Dexamethason-CRH-Test (DexCRH-Test) jeweils mit den bisherigen Tests zur Erfassung eines pathologischen Hypercortisolismus verglichen. Die bisherigen Tests umfassen: 24-h-Cortisolausscheidung im Urin (24hUFC), Cortisol-Tagesprofil (Cortisol-TP), niedrigdosierter Dexamethason-Hemmtest (lowdose-Dex-Test) sowie das Speichel-Cortisol-Tagesprofil (Speichel-Cortisol-TP). Hieraufhin wurde der DexCRH-Test mit den etablierten Tests ins Verhältnis zueinander gesetzt.

Im Anschluss hieran wurde eine Scoretabelle erstellt, in der pathologische Ergebnisse der Cortisoldiagnostik der etablierten Tests mit jeweils einem Punkt, fragliche Werte im Grenzbereich mit einem halben Punkt und eindeutig physiologische Testergebnisse mit null Punkten bewertet wurden. Die endgültigen Scorewerte errechneten sich dann aus den addierten Scorewerten der Einzeltests. Dieser Wert wiederum wurde relativiert, d. h. es wurde der Quotient aus vorliegendem Scorewert und maximal möglichem Scorewert gebildet. Dieser Quotient wurde daraufhin mit den Ergebnissen des DexCRH-Test jedes Patienten verglichen.

Es ist darauf hinzuweisen, dass bei mehrmaliger Durchführung eines Tests bei einem Patienten während desselben stationären Aufenthalts diese in der Ergebnispräsentation auch einzeln berücksichtigt werden. Bei der abschließenden Scoretabelle bzw. beim abschließenden direkten Vergleich der etablierten Tests mit dem DexCRH-Test jedoch wird bei mehrfach durchgeführten Tests der Mittelwert gebildet und im folgenden dann dieser mit dem DexCRH-Test verglichen, bzw. bei mehrfach während des gleichen stationären Aufenthalts durchgeführtem DexCRH-Test hier analog vorgegangen.

Je höher der addierte bzw. relativierte Scorewert aus der Gesamtheit der etablierten Tests war, desto wahrscheinlicher war das Vorliegen eines Hypercortisolismus im Sinne eines Cushing-Syndroms mit morphologischem Korrelat.

Je höher die Cortisolkonzentration im Serum nach Durchführung des DexCRH-Tests war, desto wahrscheinlicher ist ebenfalls das Vorliegen eines Cushing-Syndroms mit morphologischem Korrelat in dem Sinne, dass kein Pseudo-Cushing-Syndrom vorliegt.

3.1 Dexamethason-CRH-Test (DexCRH-Test)

Im Rahmen des im Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) durchgeführten DexCRH-Tests wurde den Patienten über 2 Tage im Abstand von jeweils sechs Stunden 0,5 mg Dexamethason appliziert (insgesamt also 4 mg auf acht Dosen verteilt). Hieraufhin wurde zwei Stunden nach der letzten Gabe von Dexamethason 1 µg/kg CRH appliziert und die Cortisolkonzentration im Serum nach 15 min bestimmt. Eine Cortisolkonzentration von ≥ 14 µg/l wurde hierbei als pathologisch im Sinne eines Cushing-Syndroms gewertet. Werte unter 14 µg Cortisol/l wurden als Beleg für ein Pseudo-Cushing-Syndrom ohne morphologisches Korrelat für den Hypercortisolismus angesehen.

Wurde bei einem Patienten während desselben stationären Aufenthalts mehrmals der DexCRH-Test durchgeführt (Patient 19), so wurde die mittlere Cortisolkonzentration aller DexCRH-Tests ermittelt und diese jeweils mit den etablierten Tests verglichen.

Kam es bei einem Patienten während mehrerer stationärer Aufenthalte öfters zur Durchführung des DexCRH-Tests (a, b, c: s. Einleitung zu Abschnitt IV), so wurde für die abschließende Betrachtung der Ergebnisse die mittlere Cortisolkonzentration aller DexCRH-Tests dieses Patienten ermittelt und diese in der abschließenden Scoretabelle zum Vergleich mit dem relativen Score der etablierten Tests verglichen.

3.2 Niedrigdosierter Dexamethason-Hemmtest (lowdoseDex-test)

Bei der Durchführung des niedrigdosierten Dexamethason-Hemmtests erhielt der Patient abends 1 mg Dexamethason, um am Morgen des Folgetages (8.00 Uhr) die Cortisolkonzentration im Serum zu bestimmen. Der Test wurde z. T. mehrfach ausgeführt.

Lag die Cortisolkonzentration im Serum unterhalb von bzw. war gleich $10 \mu\text{g/l}$, so wurde ein Cushing-Syndrom als ausgeschlossen angesehen und in der Scoretabelle mit 0 Punkten vermerkt. Werte zwischen 10 und $30 \mu\text{g Cortisol/l}$ konnten ein Cushing-Syndrom weder ausschließen noch bestätigen und wurden mit 0,5 Punkten bewertet. Werte über $30 \mu\text{g Cortisol/l}$ galten als pathologisch und erhielten in der Scoretabelle 1 Punkt.

3.3 Cortisol im 24-Stunden-Urin (24hUFC)

Die Bestimmung der Cortisolkonzentration im Urin erfolgte mittels eines 24-Stunden-Sammelurins. Bestimmt wurde hier das freie Cortisol im Urin (24hUFC: urinary free cortisol). Hierzu musste der Patient von 8.00 Uhr morgens bis zum Morgen des Folgetages sämtlichen Urin sammeln. Der Morgenurin des Starttages war zu verwerfen und nicht in den 24-h-Urin einzubeziehen. Der Morgenurin des Folgetages musste jedoch dem Sammelurin zugeführt werden.

Die Wertung in der abschließenden Scoretabelle hing davon ab, wie das Verhältnis physiologischer zu pathologischer Cortisolkonzentration im Urin beim jeweiligen Patienten war. Wiesen alle gesammelten Urine pathologisch hohe Cortisolkonzentrationen auf (assayabhängig $> 90 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ bzw. $> 130 \mu\text{g}/24 \text{ h}$), wurde 1 Punkt für die Scoretabelle vergeben. Lagen physiologische Werte neben pathologischen Werten vor, wurden die Tests zusammenfassend als fraglich pathologisch gewertet, woraufhin 0,5 Punkte zu vermerken waren. Rein physiologische Cortisolkonzentrationen in allen Sammelurinen schlugen mit 0 Punkten zu Buche.

Die meisten Patienten sammelten mindestens dreimal über 24 Stunden ihren Urin.

3.4 Cortisol-Tagesprofil (Cortisol-TP)

Zur Erstellung des Cortisol-TP erfolgte jeweils um 8.00 Uhr morgens die Bestimmung der Cortisol-Konzentration im Serum. Weitere Bestimmungen folgten um 12.00 Uhr, 16.00 Uhr und 20.00 Uhr. In sieben Fällen wurde auch noch um 24.00 Uhr die Cortisol-Konzentration gemessen, in einem Fall um 23.00 Uhr.

Im Rahmen der Auswertung wurde v. a. der 20.00 Uhr-Wert näher begutachtet. Hatte sich die Konzentration des Cortisols im Serum im Laufe des Tages um weniger als 20 % verringert, galt dies als sicher pathologisch und konnte mit 1 Punkt in der abschließenden Scoretabelle gewertet werden. Kam es zu einem Rückgang von 20 - 50 %, wurde dies als fraglich pathologisch gewertet und floss in die Scoretabelle mit 0,5 Punkten ein. Ein Rückgang der Serumkonzentration von 8.00 Uhr bis 20.00 Uhr von mehr als 50 % im physiologischen Sinne kam in der Scoretabelle mit 0 Punkten zur Bewertung.

Zu beachten ist im folgenden jedoch, dass die Referenzbereiche für die Messung der Cortisolkonzentration im Serum um 8.00 Uhr morgens – ähnlich dem Cortisol im 24-h-Urin – schwankten: So lagen die Referenzbereiche assayabhängig zwischen 30 - 290 µg/l, 80 - 250 µg/l, 62 - 290 µg/l und 50 - 250 µg/l.

In der Regel wurde jeweils ein Cortisol-TP angefertigt (s. a. Abschnitt IV).

3.5 Speichel-Cortisol-Tagesprofil (Speichel-Cortisol-TP)

Bei der Durchführung eines Speichel-Cortisol-Tagesprofils wurde im Speichel des Patienten im Laufe eines Tages fünfmal die Cortisolkonzentration bestimmt. Lag die Konzentration bei der ersten Abnahme um 7.30 Uhr zwischen 3 und 12 µg/l, so lagen physiologische Werte vor. Weitere Bestimmungen des Speichel-Cortisols erfolgen um 11.00 Uhr, 17.00 Uhr, 22.00 Uhr und 24.00 Uhr. Bei der vorliegenden Untersuchung war jedoch weniger die absolute Veränderung der Speichel-Cortisolkonzentration als vielmehr – analog zum Cortisol-Tagesprofil (im Serum) – die relative Veränderung in Prozent im Laufe eines Tages von 8.00 Uhr bis 24.00 Uhr von Interesse. Rückgänge von weniger als 20 % wurden als pathologisch gewertet. Rückgänge von bis zu 50 % wurden als fraglich pathologisch gewertet und bei Absinken der Speichel-Cortisolkonzentration um über 50 % lag per definitionem kein Hypercortisolismus vor. Die Wertung in der Scoretabelle erfolgte analog zum Cortisol-Tagesprofil im Serum mit 1 / 0,5 / 0 Punkten.

3.6 Weitere Tests im Rahmen der Dissertation

Im Rahmen der Diagnostik erfolgten bei einem Teil der Patienten noch weitere endokrinologische Tests. Da diese Tests jedoch nicht direkt mit dem DexCRH-Test verglichen wurden und somit auch nicht in die abschließende Scoretabelle einfließen, seien sie hier nur kurz erwähnt.

Bei insgesamt 24 Patienten umfasste die Hypercortisolismus-Diagnostik einen Standard-CRH-Test in der in Abschnitt 1.6.1.3. beschriebenen Weise, oftmals auch mehrfach. Bei fünf Patienten wurden während eines stationären Aufenthalts zwei Tests durchgeführt. Bei zwei Patienten wurde zweimal bzw. dreimal innerhalb von zwei stationären Aufenthalten und bei einem Patienten fünfmal während drei stationären Aufenthalten der CRH-Test durchgeführt. Bei 96 % der Patienten erfolgte somit ein CRH-Test; da er jedoch nicht der Differenzierung zwischen Pseudo-Cushing-Syndrom und Cushing-Syndrom dient, sondern der zwischen M. Cushing und Cushing-Syndrom aufgrund ektopter ACTH-Produktion, wurde er im Rahmen dieser Dissertation nicht berücksichtigt.

Vier Patienten (16 % des Patientenkollektivs) erhielten beim Dexamethason-Hemmtest 2 mg Dexamethason. Da der low-dose-Dexamethason-Hemmtest definitionsgemäß mit 1 mg Dexamethason durchgeführt wird, wurde dieser Test nicht berücksichtigt.

Gleiches gilt auch für den 4 mg-Dexamethason-Test, der bei einem Patienten (4%) durchgeführt wurde.

16 Patienten (64 %) erhielten 8 mg Dexamethason zur Durchführung des high-dose-Dexamethason-Hemmtests. Er dient jedoch, wie der CRH-Test, der ätiologischen Zuordnung eines gesicherten Cushing-Syndroms und wurde aus diesen Gründen im Sinne der Fragestellung der Dissertation ebenfalls nicht beachtet.

16 mg Dexamethason wurden fünf Patienten (20 %) verabreicht. Auch dieser Test fließt nicht in die abschließende Score-Tabelle ein.

16 Patienten (64 %) erhielten in analoger Weise zum Cortisol-TP ein ACTH-Tagesprofil, 14 davon jedoch erst ab 12.00 Uhr. Ein Patient wurde mittels zwei ACTH-TP ab 8.00 Uhr und ein Patient mittels zwei ACTH-TP ab 8.00 bzw. 12.00 Uhr diagnostiziert. Die weiteren Messungen der ACTH-Konzentration erfolgten um 16.00 Uhr und um 20.00 Uhr.

Bei allen Patienten kam es zu z. T. multiplen morgendlichen Einzelmessungen von ACTH bzw. Cortisol.

Die Bestimmung des Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) als Marker für die Syntheseleistung der NNR erfolgte bei 23 Patienten (92 %). Bei einem Patienten wurde DHEAS zweimal bestimmt. Auch diese letzten drei Tests fanden bei der Auswertung keine Beachtung.

3.7 Anmerkungen zur Ergebnispräsentation

Im Rahmen der Präsentation der Ergebnisse wurden Tabellen erstellt, um einen übersichtlichen Vergleich der Befunde der einzelnen Tests zu ermöglichen. Hierbei wurden verschiedene Symbole verwendet:

Für die laborchemisch-hormonelle Diagnostik bzw. die Bildgebung gelten die nachfolgenden Interpretationsschlüssel der Tabellen 2 und 3:

+	Befund pathologisch im Sinne eines Hypercortisolismus (Cushing-Syndrom)
-	Befund physiologisch im Sinne eines fehlenden Hypercortisolismus
0	Befund grenzwertig
∅	Dieses Mittel wurde zur Diagnostik nicht eingesetzt

Tabelle 2: Interpretationsschlüssel der laborchemisch-hormonellen Diagnostik

Für die bildgebende Diagnostik gilt:

+	Hypophysen- bzw. Nebennieren-Raumforderung (RF)
-	Keine Raumforderung nachweisbar (RF)
∅	Dieses Mittel wurde zur Diagnostik nicht eingesetzt

Tabelle 3: Interpretationsschlüssel der bildgebenden Diagnostik

In der Dissertation treten eckige und runde Klammern auf. Eckige Klammern beziehen sich auf Literaturangaben, runde auf Patientennummern. Prozentangaben in Klammern beziehen sich jeweils auf den Anteil des Patientenkollektivs auf den der jeweilige Sachverhalt zutrifft.

IV. Ergebnisse

Insgesamt lagen mir für diese Arbeit die Akten von 25 Patienten vor, die aufgrund einer vorliegenden Cushing-Symptomatik mittels des DexCRH-Tests diagnostiziert wurden (n = 25). Der Studienzeitraum umfasste ca. vier Jahre, vom 6.4.1999 bis zum 16.6.2003. Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden nur Befunde berücksichtigt, die im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) erhoben worden waren. Externe Befunde aus anderen Kliniken bzw. ambulant durchgeführte Diagnostik mit Relevanz für den Themenkomplex Cushing-Syndrom lagen bei vier Patienten vor und wurden nicht in die Scoretabelle integriert. Sie finden sich jedoch bei der Vorstellung des Krankheitsverlaufs des einzelnen Patienten. Es handelt sich jeweils um Untersuchungen, die vor der Einweisung des Patienten ins UKE durchgeführt wurden. Betroffen sind die Patienten 2 und 24 (Krankenhaus Groß-Sand, Hamburg), 18 (Amalia-Sieveling-Krankenhaus, Hamburg), 23 (ambulant).

Die Patienten wurden im Rahmen der Präsentation der Ergebnisse mit Nummern versehen. Zur Differenzierung der Daten von Patienten, die mehrfach zur stationären Abklärung eines Cushing-Syndroms aufgenommen wurden, wurden diese Patienten im folgenden neben ihrer Nummer noch mit einem Index (a, b, c) versehen, wobei mit a der erste stationäre Aufenthalt, mit b bzw. c alle weiteren Aufenthalte bezeichnet wurden. Bei der Auswertung der Tests wurde jeder Aufenthalt dieser Patienten einzeln betrachtet und ausgewertet, in der Gesamtauswertung der einzelnen Tests jedoch wieder miteinander verglichen und zu einem Patienten zusammengefasst. Betroffen sind hiervon die Patienten 7, 10, 14, 19, 20.

Die einzelnen Testergebnisse der Hypercortisolismus-Basisdiagnostik werden nun im Verlauf dieses Kapitels zuerst jeweils mit dem Ergebnis des DexCRH-Tests verglichen, danach folgt ein Abschnitt mit näheren Anmerkungen zu den einzelnen Ergebnissen sowie ein Vergleich mit dem Ergebnis bildgebender Verfahren und der abschließenden Diagnose inklusive des Verlaufs und der Therapie.

4.1 Allgemeines

4.1.1 Geschlechtsverteilung

Angaben über die Geschlechtsverteilung und die Altersverteilung des Patientenkollektivs sind der Abbildung 5 bzw. 6 zu entnehmen.

Demnach fanden sich im Patientengut acht Patienten männlichen Geschlechts (32 %) und 17 Patienten weiblichen Geschlechts (68 %). Hieraus resultiert ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 1 : 2,1

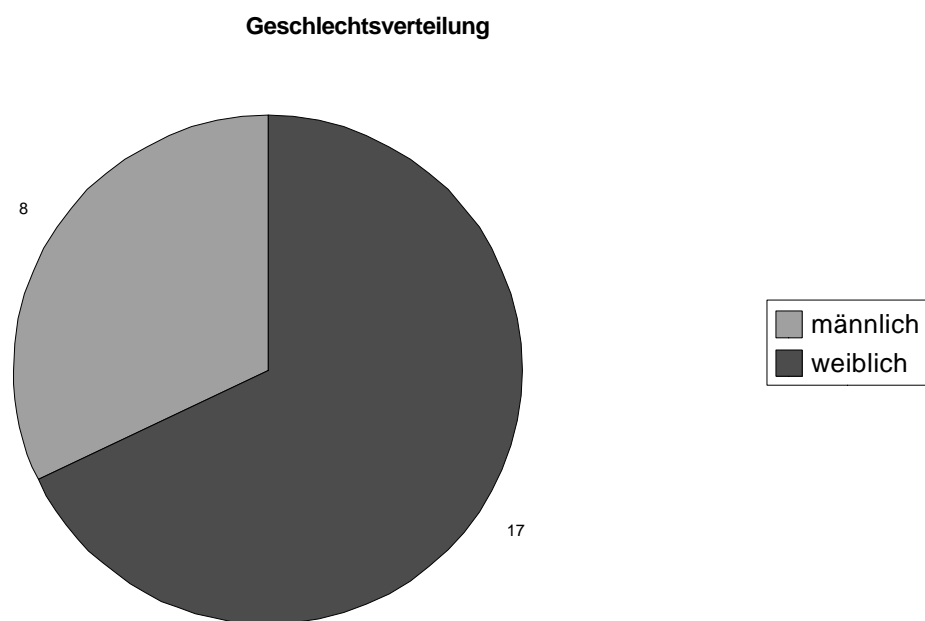


Abbildung 5: Geschlechtsverteilung

4.1.2 Altersverteilung

Das Patientenkollektiv umfasste eine breitgefächerte Altersverteilung. Der älteste Patient war 71, der jüngste Patient 18 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 42,76 Jahre.

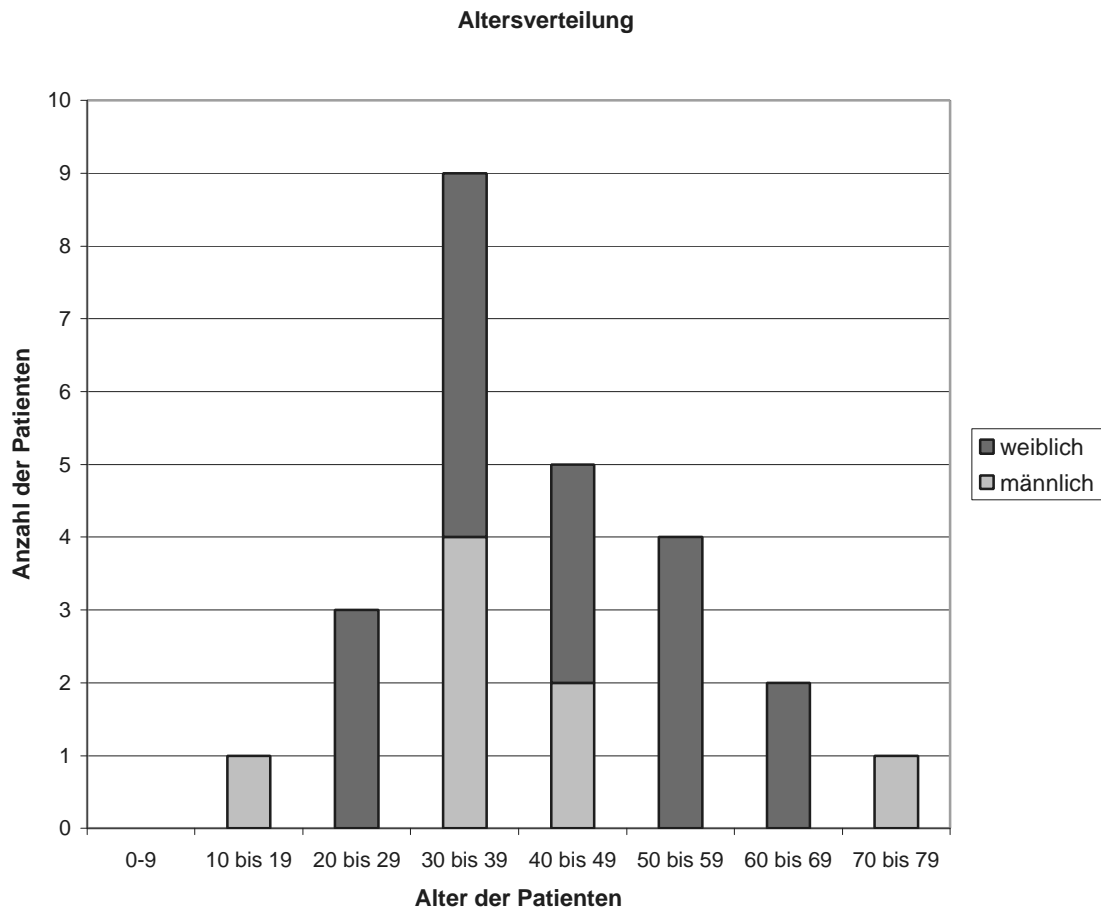


Abbildung 6: Altersverteilung

4.2 Das Patientenkollektiv

4.2.1 Chirurgisches Patientenkollektiv

4.2.1.1 Das Kollektiv der chirurgisch therapierten Patienten in der Diagnostik

Letztlich ist der Beweis für die Diagnose „Cushing-Syndrom“ nur durch eine immun-histochemische Aufbereitung eines Operationspräparates möglich. Daher sollen die operativ behandelten Patienten hier noch einmal gesondert betrachtet werden.

Von den insgesamt 25 Patienten wurde in sechs Fällen eine chirurgische Intervention durchgeführt (24 %). Je dreimal kam es zur Adenomektomie bzw. Adrenalektomie.

Betrachtet man nun noch einmal die Befunde dieser Patienten gesondert ergibt sich folgendes Bild:

Alle Patienten fielen durch einen pathologischen DexCRH-Test auf, auch wenn Patient 19 nur während des ersten und dritten klinischen Aufenthaltes als Hypercortisolismus-Patient auffiel.

Ebenfalls ließen alle Patienten eine Supprimierung der Cortisolkonzentration am Folgemorgen nach Gabe von 1 mg Dexamethason vermissen, auch wenn dies wiederum bei Patient 19 erst im Rahmen des dritten stationären Aufenthaltes zu Buche schlug.

Die Bestimmung des 24hUFC ergab sehr unterschiedliche Ergebnisse. Nur drei Patienten wiesen die im nachhinein zu erwartenden pathologisch erhöhten Cortisolkonzentrationen auf (4, 18, 19), wobei Patient 19 nur beim letzten stationären Aufenthalt auffällig wurde.

Auch das Cortisol-TP ergab erstaunlich viele unauffällige Ergebnisse; eine aufgehobene zirkadiane Rhythmik war nur bei den Patienten 4, 7b, 18 und 19 – hier jedoch in allen drei Fällen – nachweisbar.

Eindeutig pathologische Speichel-Cortisol-TP ergaben sich nur bei zwei Patienten (4, 19). In allen anderen Fällen war das Ergebnis deutlich unauffällig bzw. nur fraglich pathologisch.

Betrachtet man nun die bildgebenden Verfahren zur Diagnostik eines Cushing-Syndroms, so wurde im MRT in allen Fällen eines M. Cushing eine hypophysäre Raumforderung (RF), und in allen Fällen eines NNR-Adenoms eine adrenale RF nachgewiesen.

4.2.1.2 Das Kollektiv der chirurgisch therapierten Patienten in Anamnese und Verlauf

Patient 4 kam mit V. a. M. Cushing bei arteriellem Hypertonus, Adipositas und Osteoporose zur Aufnahme. Sowohl im Hypophysen-MRT als auch in der laborchemischen Diagnostik ergaben sich eindeutig pathologische Resultate, so dass es nach Sinus-Cavernosus-Katherisierung zur neurochirurgischen Operation einen Monat poststationär kam (s. Abschnitt 4.5).

Die Symptome, die letztendlich bei Patient 7 zur Adrenalektomie in der urologischen Abteilung des UKE führten, waren ein eher grenzwertig pathologisches Bild eines Hypercortisolismus und ein arterieller Hypertonus. Außerdem wurde im MRT des Oberbauchs eine NN-RF beidseits mit V. a. NNR-Adenom links nachgewiesen. Ob, und wenn ja mit welchem Resultat die Operation durchgeführt wurde, ließ sich leider nicht mehr nachverfolgen, da betreffende Daten nicht zur Verfügung standen.

Bei Patient 12 blieb das Ergebnis der laborchemischen Untersuchungen zusammengekommen grenzwertig pathologisch. Jedoch konnte im MRT eine hypophysäre RF nachgewiesen werden, so dass es nach Lateralisation des Tumors mittels Sinus-Cavernosus-Katheter ebenfalls einen Monat poststationär zur neurochirurgischen OP kam. Der Patient war mit typischen cushingoiden Symptomen aufgefallen: Osteoporose (mit spontaner Rippenfraktur), Hypertonus sowie abdominelle Fettsucht.

Bei Patient 18 (hypertensive Krise bei arteriellem Hypertonus, fraglich cortisolinduzierte rezidivierende Pankreatitis) war schon extern laborchemisch ein Hypercortisolismus diagnostiziert worden, der im UKE bestätigt werden konnte, so dass es bei bilateraler makronodulärer NN-RF mit V. a. autonomes NNR-Adenom links zur Adrenalektomie links mit Splenektomie kam.

Auf der Grundlage neu aufgetretener Adipositas, Hypertonie, diabetischer Stoffwechsellage und Hirsutismus bestand bei Patient 19 der begründete V. a. Cushing-Syndrom. Vor der erstmaligen Aufnahme war extern ein pathologisches Cortisol-TP aufgefallen. Demgegenüber waren die laborchemischen Befunde stationär nur z. T. auffällig. In der Bildgebung fiel eine hypophysäre RF auf. Unter der Verdachtsdiagnose eines atypisch zyklischen Cushing-Syndroms wurde die Verlaufsbeobachtung mit Wiedervorstellung (WV) empfohlen. Bei akuter Verschlechterung sollte eine Katheterisierung des Sinus cavernosus erfolgen. Sieben Monate später erfolgte die WV. Wiederum ergaben sich laborchemische Ergebnisse, die ein Cushing-Syndrom weder bestätigten noch wider-

legten. Der hypophysäre Befund war unverändert, so dass ein Kontroll-MRT in ca. zwei Jahren empfohlen wurde. Bei der erneuten WV nach 24 Monaten wurde keine weitere bildgebende Diagnostik durchgeführt, jedoch wurde ein deutlicher Hypercortisolismus festgestellt, so dass es nach Ausschluss eines ektopen Cushing-Syndroms mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zwei Wochen poststationär zur transnasalen Adenomektomie kam.

Bei bekannter NN-RF links sowie Gewichtszunahme (15 kg in fünf Monaten) und arteriellem Hypertonus bestand bei Patient 20 begründeter V. a. Cushing-Syndrom. Die endokrinologische Labordiagnostik ergab jedoch nur einen fraglichen Hypercortisolismus. Ein Phäochromozytom und ein M. Conn (primärer Hyperaldosteronismus) konnten ausgeschlossen werden. Eine Verlaufskontrolle nach vier Monaten ergab eine NN-RF links größer als rechts sowie wiederum eine grenzwertige Hormondiagnostik. Trotzdem wurde die Indikation zur Adrenalektomie gestellt, die zwei Monate später durchgeführt wurde.

Die Ergebnisse der histologischen Auswertung der Operationspräparate dieser Patienten werden in Abschnitt 4.5 dargelegt.

4.2.2 Internistisches Patientenkollektiv

Das Patientengut, welches konservativ behandelt wurde, war z. T. nur schwer weiterzuverfolgen, da die empfohlenen Kontrolluntersuchungen vom Patienten oftmals nicht wahrgenommen wurden. So sind weiterführende Diagnosen größtenteils nicht zu stellen.

Bei 19 Patienten konnte keine RF im Sinne eines Tumors der Hypophyse bzw. der Nebennierenrindenregion als Ursache für das vermeintlich vorliegende Cushing-Syndrom gefunden werden. Hier wurde – wenn überhaupt – eine konservative Therapievariante gewählt. Z. T. wurden die Patienten jedoch auch an andere medizinische Fachrichtungen verwiesen.

Bei Patient 1 konnte mittels laborchemischer und bildgebender Diagnostik ein morphologisches Korrelat für einen extern diagnostizierten M. Cushing weitestgehend ausgeschlossen werden. Auch die anderen hypothalamisch-hypophysären Regelkreise zeigten keine Auffälligkeiten. Lediglich der lowdoseDex-Test fiel mit 167 µg Cortisol/l pathologisch aus. Einzige klinische Anhaltspunkte für ein mögliches Cushing-Syndrom waren die massive Adipositas III° (Body-mass-Index (BMI): 50,8) und ein arterieller Hyper-

tonus. Laut behandelndem Arzt war dieser jedoch auf eine mangelnde Compliance bei Captopril-Therapie zurückzuführen. Der Patient wurde an die Adipositasprechstunde verwiesen.

Der V. a. Cushing-Syndrom bei typischem cushingoiden Habitus (Stammfettsucht, Plethora) und arteriellem Hypertonus konnte bei Patient 2, dem ältesten Patienten des Kollektivs (Jahrgang 1932), einem multimorbiden Patienten mit unter anderem COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und nephrotischem Syndrom, nicht erhärtet werden, so dass eine stationäre Kontrolle nach 3 Monaten empfohlen wurde, die jedoch im UKE nicht erfolgt zu sein scheint. Ein Hinweis für eine sekundäre Hypertonie ergab sich nicht.

Aufgrund ungewollter Gewichtszunahme bestand bei Patient 3 der V. a. Cushing-Syndrom, der laborchemisch jedoch nicht bestätigt werden konnte. Eine diskrete Auftreibung der Hypophyse (kein V. a. Adenom) führte zur Anregung eines Kontroll-MRT drei Monate poststationär. Außerdem wurde empfohlen die orale Kontrazeption abzusetzen. Die Patientin (*1981) litt außerdem an einem bekannten Diabetes mellitus Typ I.

Patient 5 kam zur stationären Kontrolle bei bekannter endokrinologisch inaktiver NN-RF rechts. Außerdem waren eine Osteoporose sowie ein Hypertonus bekannt. Sowohl laborchemisch als auch kernspintomographisch ergaben sich keine neuen Erkenntnisse, so dass eine abwartende Grundhaltung mit halbjährlichen Kontrollen angeraten wurde.

Ähnlich wie bei den Patienten 3 und 10 kam Patient 6 mit ungewollter Gewichtszunahme und Adipositas sowie ausgeprägtem arteriellem Hypertonus zur Aufnahme. Bilddiagnostisch sowie laborchemisch zeigten sich keine Anzeichen für ein Cushing-Syndrom. Einzig der 24-h-Sammelurin fiel pathologisch aus, was mit der ausgeprägten Adipositas begründet wurde. Zum Ausschluß eines atypisch zyklischen Cushing-Syndroms wurden laborchemische wie hormonelle Kontrolluntersuchungen nach drei Monaten angeraten. Endokrinologisch auffällig war eine erniedrigte Testosteronkonzentration im Serum unklarer Ätiologie.

Patient 8 wurde mit V. a. Cushing-Syndrom bei charakteristischem cushingoidem Habitus und Osteoporose aufgenommen. Aufgrund unauffälliger Diagnostik wurde der Patient ohne weitere Diagnostik- oder Therapieempfehlung wieder entlassen.

Bei Patient 9 bestand der V. a. ein Meningeom des Planum sphenoidale. Differentialdiagnostisch sollte ein Hypophysenmakroadenom ausgeschlossen werden, was bei unauf-

fälligem hormonellen Status, unauffälliger Bildgebung der Hypophyse und unauffälliger Klinik (keine Gesichtsfeldausfälle oder Visusminderungen, keine Akromegalie, kein cushingoider Habitus) auch gelang. Die Patientin litt weiter unter starken Blutdruckschwankungen mit rezidivierenden Synkopen – möglicherweise auch durch das Meningeom bedingt – und Adipositas. Zu erwähnen sei noch ein Z. n. Strumektomie. Empfohlen wurde eine Resektion des Meningeoms mittels neurochirurgischer transkranialer Operation.

Patient 10 kam erstmalig z. A. eines Hypercortisolismus bei deutlicher Gewichtszunahme (s. Patient 3, 6) bei bekanntem hormoninaktiven Hypophysenadenom zur Aufnahme. Außerdem bestand anamnestisch eine Hypothyreose Hashimoto und eine Schizophrenie, die mit Neuroleptika erfolgreich behandelt wurde. Differentialdiagnostisch bestand der V. a. ein Prolaktinom bei Hyperprolaktinämie mit Amenorrhoe und Galaktorrhoe. Bei der körperlichen Untersuchung fielen außerdem Striae distensae rubrae auf, die fast schon als pathognomonisch für ein Cushing-Syndrom anzusehen sind. Die laborchemische Diagnostik verlief weitestgehend unauffällig, abgesehen von supranormalen Konzentrationen an DHEAS im Serum, deren Abklärung durch die Patientin jedoch abgelehnt wurde. Die Hyperprolaktinämie wurde durch die bestehende Neuroleptika-Medikation erklärt. (Neuroleptika wirken v. a. als Dopaminantagonisten. Dopamin ist identisch mit PIF (Prolaktin-Inhibiting-Factor), so dass eine Hemmung der Dopaminwirkung eine Enthemmung von Prolaktin bewirkt.) Empfohlen wurde eine Wiedervorstellung (WV) zur MRT-Kontrolle der Hypophysenregion sowie eine breit angelegte endokrinologische Kontrolldiagnostik nach einem Jahr; erst nach 2½ Jahren wurde die Patientin mit gleichbleibender Anamnese und neu aufgetretener Virilisierung vorstellig. Die Bildgebung der Hypophyse und Nebenniere sowie Labordiagnostik ergaben auch hier bis auf nach wie vor erhöhte Konzentrationen an DHEAS und Prolaktin keine pathologischen Auffälligkeiten. Empfohlen wurde eine Messung der Prolaktinkonzentration nach Neuroleptikakarenz sowie weitere jährliche Kontrolluntersuchungen.

Bei Patient 11, dem jüngsten Patienten des Kollektivs (*1984), bestand bei Adipositas und arteriellem Hypertonus der V. a. Cushing-Syndrom. Bildgebend konnten hypophysäre sowie adrenale RF ausgeschlossen werden. Laborchemisch ergaben sich pathologische Cortisolkonzentrationen im DexCRH-Test und im CRH-Test, was - bei physiologischem Cortisol-TP und 24hUFC - durch die Phenytoin-Substitution bei bekanntem cerebralen Krampfleiden erklärt wurde, so dass ein neuerlicher DexCRH-Test nach evtl. Absetzen des Antikonvulsivums empfohlen wurde.

Patient 13 kam ursprünglich als gastroenterologischer Patient mit bekannten Adenomen im Bereich der Papilla Vateri bei positiver Familien- und Eigenanamnese für Adenomatosis polyposis zur Aufnahme. Zur endokrinologischen Untersuchung kam es bei V. a. Cushing-Syndrom aufgrund eines bekannten arteriellen Hypertonus sowie eines NIDDM (non-insulin-dependent diabetes mellitus) und Adipositas permagna. Der Verdacht konnte nicht verifiziert werden, jedoch sind die Ergebnisse der Hormondiagnostik laut behandelndem Arzt aufgrund mangelnder Compliance des Patienten mit Vorsicht zu interpretieren.

Da es bei Patient 14 mit bekanntem arteriellem Hypertonus bzw. Diabetes mellitus Typ II zu Gewichtszunahme mit Stammfettsucht und zyklischer Plethora seit einem Jahr gekommen war, bestand der V. a. atypisch zyklisches Cushing-Syndrom, bekräftigt durch zwei prästationäre externe pathologische 24-h-Sammelurine. Laborchemisch fanden sich diskrete Auffälligkeiten beim Speichel-Cortisol-TP, sowie ein DexCRH-Test im oberen Normbereich. Bildgebend zeigte sich eine adenomverdächtige RF der linken Nebenniere. Gegen Ende des stationären Aufenthaltes kam es zu ausgeprägten Erhöhungen der Serumkonzentration bei morgendlich durchgeführten Einzel-ACTH- bzw. Einzel-Cortisolmessungen (bis hin zu 470 µg/l!), was die Verdachtsdiagnose erhärtete. Empfohlen wurden eine poststationäre Messung der Cortisolkonzentration im Speichel sowie die Bestimmung des 24hUFC in Eigenregie. Eine bildgebende sowie laborchemische Kontrolle nach drei Monaten wurde empfohlen; weitere Untersuchungen fanden jedoch erst nach einem Jahr stationär statt, da der Patient in der Poliklinik nicht vorstellig geworden war. Hier ergab sich eine gleichbleibende Anamnese mit neu aufgetretenen Striae distensae rubrae und Osteopenie. Auch bei diesem Klinikaufenthalt ließ sich bei unveränderter adreneraler RF ein Hypercortisolismus laborchemisch nicht belegen, so dass der Patient mit der gleichen Empfehlung wie schon im Vorjahr entlassen wurde.

Bei Z. n. Neuroretinitis, die mit Steroiden behandelt worden war, kam es bei Patient 15 mit bekanntem arteriellem Hypertonus, welcher mit einem Diuretikum und einem ACE-Hemmer therapiert wurde, zu einer hypertensiven Entgleisung und zu einer möglicherweise cortisolinduzierten Pankreatitis. Mit einem typischen Fundus hypertonicus Grad IV, gekennzeichnet durch ausgeprägte Cotton-Wool-Herde in der Ophthalmoskopie, und einer Albuminurie zeigten sich schon stärkste Organmanifestationen des unphysiologisch hohen Blutdrucks. Eine Nierenarterienstenose sowie eine NN-RF konnten ausgeschlossen werden, während die endokrinologische Untersuchung uneinheitlich ausfiel. Empfohlen

wurden halbjährliche Untersuchungen in der Poliklinik, sowie regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion und des Augenhintergrundes, die jedoch scheinbar nicht stattfanden.

Patient 16 zeigte bei der Aufnahme einen typischen, laut Eigenanamnese seit einem Jahr andauernden, cushingoiden Habitus mit Adipositas, Haarausfall, Striae rubrae distensae und diskretem Hirsutismus. Zwar konnte endokrinologisch kein Hinweis für einen Hypercortisolismus gefunden werden, die erhöhten Konzentrationen von 17-Hydroxyprogesteron führten jedoch zur Verdachtsdiagnose eines AGS (adrenogenitales Syndrom), so dass eine Genanalyse sowie eine WV in der Adipositas- bzw. Endokrinologieambulanz angeregt wurden. Die Patientin wurde jedoch nicht wieder vorstellig.

Bei Z. n. subtotaler Strumektomie bei M. Basedow kam Patient 17 mit Schwindelattacken und deutlicher Gewichtszunahme über 10 Jahre zur diagnostischen Abklärung. Sowohl bildgebend als auch laborchemisch ergaben sich keine Anzeichen für einen Hypercortisolismus, abgesehen von einem grenzwertig pathologischen Speichel-Cortisol-TP.

Patient 21 litt unter exzessivem arteriellen Hypertonus, der zwei Monate vor der stationären Aufnahme durch eine subakute Aortendissektion symptomatisch geworden war. Trotz dieser gravierenden Diagnose war eine ausführliche Hypertonusdiagnostik bisher unterblieben. Weiterhin litt der Patient unter einer pANCA positiven Vaskulitis. Differentialdiagnostisch fanden sich keinerlei Anzeichen für einen Hypercortisolismus. Auch ein M. Conn konnte ebenso wie ein Phäochromozytom durch Nachweis normgerechter Metanephine und Katecholamine im Serum ausgeschlossen werden. Zur Differentialdiagnose (DD) der Aortendissektion konnten sowohl eine Lues (Mesaortitis luetica) als auch ein Marfan-Syndrom ausgeschlossen werden. Auch ein pANCA-positives Infiltrat der Aortenwand konnte zum Untersuchungszeitpunkt nicht nachgewiesen werden. Empfohlen wurden regelmäßige kardiale Kontrollen bei guter medikamentöser Hypertonustherapie.

Rezidivierende Synkopen unklarer Genese sowie Gewichtszunahme und verstärkter Haarausfall führten Patient 22 zur Aufnahme. Anamnestisch ist auf ein metabolisches Syndrom bzw. auf Z. n. Schilddrüsenteilresektion hinzuweisen. Sowohl die neurologische Untersuchung inklusive EEG als auch die kardiovaskuläre Diagnostik durch eine Doppler-Sonographie verliefen unauffällig. Ein Hypercortisolismus konnte ebenso wie eine Schilddrüsendysfunktion ausgeschlossen werden. Der NIDDM und der Blutdruck waren gut eingestellt, jedoch wurde eine Wiedervorstellung in der Ambulanz bei ausgeprägter Hypercholesterinämie angestrebt.

Patient 23 zeigte mit Gewichtszunahme unklarer Genese (30 kg in fünf Jahren), einem arteriellen Hypertonus mit Z. n. dreimaligen hypertensiven Krisen sowie depressiv-aggressiven Wesensveränderungen typische Symptome eines Cushing-Syndroms, so dass 15 Monate vor der stationären Aufnahme im UKE erstmals die Verdachtsdiagnose eines M. Cushing im Sinne eines Hypophysenadenoms gestellt wurde. Es fanden sich jedoch im Rahmen des stationären Aufenthalts keine Anzeichen für einen Hypercortisolismus, so dass eine erneute Kontrolle in drei Monaten z. A. eines atypisch zyklischen Cushing-Syndroms angestrebt wurde, die jedoch nicht stattfand. Der Patient wurde des weiteren aufgrund eines suizidalen Impulses an die psychiatrische Ambulanz bzw. an die Adipositasprechstunde verwiesen.

Patient 24 wurde mit V. a. Conn-Syndrom bei ausgeprägter Hypokaliämie und metabolischem Syndrom sowie bekanntem NNR-Adenom links (bei Z. n. Adrenalektomie rechts aufgrund einer Retroperitonealblutung im Rahmen einer Sectio caesarea) vorstellig. Laborchemisch konnten weder ein Cushing-Syndrom noch ein Conn-Syndrom sicher ausgeschlossen werden. Die NN-RF stellte sich bildgebend unverändert dar. Empfohlen wurde ein abwartendes Verhalten bei regelmäßigen Kontrollen des Kaliumspiegels im Serum.

Patient 25 litt an einer seit 10 Jahren bekannten Thyreoditis Hashimoto. Zeitgleich mit einer Dosisreduktion von L-Thyroxin kam es zur Gewichtszunahme von 15 kg in sechs Monaten, so dass als DD ein Cushing-Syndrom ausgeschlossen werden sollte. Die laborchemischen Befunde ergaben komplett unauffällige Befunde, eine fraglich-grenzwertige Vergrößerung der rechten Nebenniere sollte durch gelegentliche Sonographiekontrollen weiter überwacht werden.

4.3 Symptomübersicht des Patientenkollektivs

Berücksichtigt sind im folgenden nur die Symptome, die in den Akten ausdrücklich vermerkt wurden (s. Tabelle 4 und 5). Es ist jedoch durchaus möglich, dass weitere Patienten z. B. einen cushingoiden Habitus oder ein metabolisches Syndrom aufwiesen, ohne dass dies explizit in den Akten niedergeschrieben worden war.

Symptom	Patienten	Anteil am Patientenkollektiv in %
Arterieller Hypertonus	1, 2, 4, 5, 6, 7, 11, 12, 13, 14, 15, 19, 20, 21, 22, 24	64
Adipositas, Gewichtszunahme	1, 2, 3, 6, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 20, 23, 25,	60
Cushingoider Habitus: (Stammfettsucht, Plethora, Büffelnacken)	2, 8, 12, 14, 16	20
Diabetische Stoffwechsellage	13, 14, 19, 22, 24	20
Osteoporose	4, 5, 12, 14	16
Striae rubrae distensae	10, 14, 16	12
Metabolisches Syndrom	22, 24	8
ggf. cortisolinduzierte rezidivierende Pankreatitis	15, 18	8
Hirsutismus	19	4
Wesensveränderungen	23	4
Haarausfall	16	4

Tabelle 4: Cushingoide Symptomatik des Patientenkollektivs

Weitere endokrinologische Befunde, die nicht direkt mit einem Cushing-Syndrom in Verbindung stehen, sollen im folgenden nur kurz erwähnt werden:

Diagnose	Patient
Diabetes mellitus Typ I	3
Hypogonadismus (= DHT)	6
Hashimoto-Thyreoditis	10, 25
AGS	16
M. Basedow	17
Z. n. partieller Thyreoidektomie	17, 22
V. a. M. Conn	24

Tabelle 5: Weitere endokrinologische Symptomatik des Patientenkollektivs

4.4 Diagnostik

4.4.1 Hormonelle Parameter und laborchemische Befunde

4.4.1.1 Ergebnisse der hormonellen Parameter und laborchemischen Befunde

Zuerst erfolgt eine Vorstellung der Befunde der einzelnen Tests zur Differentialdiagnostik eines Hypercortisolismus. Daraufhin werden diese mit dem neuen DexCRH-Test verglichen. Zuerst werden die absoluten Befunde dargelegt und danach der jeweilige „alte“ Test mit dem „neuen“ Test korreliert.

Bei den Angaben über die Anzahl der Patienten, die ein bestimmtes Testergebnis vorwiesen, kann es in der Summe aller Testergebnisse (Summe aus physiologischen, fraglichen und pathologischen Testresultaten) zu einer höheren Anzahl an Patienten kommen als insgesamt mit diesem Test diagnostiziert wurden. Dieses scheinbare Paradoxon ist dadurch zu erklären, dass die Patienten, die mehrfach stationär aufgenommen wurden (Indices a, b, c), oft unterschiedliche Testergebnisse vorwiesen als bei den jeweils anderen Klinikaufenthalten. So taucht z. B. Patient 19 im Rahmen des lowdoseDex-Tests sowohl bei den Patienten mit physiologischem (19a, 19b) als auch bei denen mit pathologischem Testergebnis (19c) auf.

4.4.1.1.1 *Dexamethason-CRH-Test (DexCRH-Test)*

Der DexCRH-Test wurde bei allen 25 Patienten in der in Abschnitt III dargelegten Art und Weise durchgeführt. Auf einige Besonderheiten ist jedoch hinzuweisen:

Die Resultate des DexCRH-Tests ergaben im Patientenkollektiv Cortisolkonzentrationen zwischen 10 und 305 µg Cortisol/l im Serum.

Insgesamt ergaben sich für zehn Patienten pathologisch hohe Konzentrationen an Cortisol nach Applikation von Dexamethason und CRH (4, 5, 7a, 11, 12, 15, 18, 19, 20a, 24). Bei den Patienten 7 und 20 konnte dieses Testergebnis auch noch sieben bzw. vier Monate später nachvollzogen werden (7b, 20b). Bei Patient 19 ergab sich beim ersten DexCRH-Test im April 1999, ebenso wie beim dritten Test im September 2001 ein Hypercortisolismus (19a, 19c). Bei einer zwischenzeitlich durchgeführten Diagnostik resultierte jedoch ein physiologisches Ergebnis (19b, s. u.).

Bei 16 Patienten ergaben sich physiologische Regulationen der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse nach Gabe von Dexamethason und CRH (1, 2, 3, 6, 8, 9,

10a, 13, 14a, 16, 17, 19b, 21, 22, 23, 25). Aufgrund der obigen Ausführungen ist im besonderen auf Patient 19 zu achten.

Beim Patientenkollektiv wurden keine DexCRH-Tests außerhalb des UKE durchgeführt.

Der Vergleich der Ergebnisse des DexCRH-Test mit den Ergebnissen der etablierten Tests findet im folgenden statt.

4.4.1.1.2 *Niedrigdosierter Dexamethason-Hemmtest (lowdoseDex-Test)*

Bei insgesamt 18 Patienten (72 %) (1, 2, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 24) wurde im UKE ein low-dose-Dex-Test mit 1 mg Dexamethason durchgeführt. Die Cortisolkonzentration nach Applikation von 1 mg Dexamethason am Vorabend betragen bei der Messung am folgenden Morgen zwischen 10 und 303 µg Cortisol/l.

Patient 19 wurde im Rahmen dreier stationärer Aufenthalte auch dreimal mit diesem Test diagnostiziert. Seine Tests ergaben zweimal keine pathologischen Werte (März/April 1999 und Oktober/November 1999, im folgenden als 19a und 19b bezeichnet) und einmal pathologische Cortisolkonzentrationen (August/September 2001, 19c).

Bei zehn Patienten (1, 2, 4, 7, 11, 12, 13, 19c, 20, 24) ergab der Test pathologische Werte, drei Tests fielen fraglich aus (5, 14, 15) und sieben Tests ergaben keinen Anhalt für ein Cushing-Syndrom. (6, 9, 10, 17, 19a, 19b, 21).

Vergleicht man nun die Ergebnisse des lowdoseDex-Tests mit den Ergebnissen des DexCRH-Tests so ergeben sich folgende Befunde:

Von den zehn Patienten mit pathologischem lowdoseDex-Test ergab sich bei sieben Tests ein pathologischer DexCRH-Test (4, 7b, 11, 12, 19c, 20, 24). Bei Patient 7 war im Rahmen eines früheren stationären Aufenthaltes schon ein pathologischer DexCRH-Test aufgefallen, in diesem Fall wurde jedoch kein lowdoseDex-Test durchgeführt. Bei drei Patienten mit pathologischem lowdoseDex-Test wurde eine physiologische Supprimierung des Cortisolspiegels beim DexCRH-Test gemessen (1, 2, 13).

Betrachtet man die drei lowdoseDex-Tests mit fraglichem Ergebnis, so ergeben sich hier zwei pathologische DexCRH-Tests (5, 15) und ein physiologisches Ergebnis (14).

Die sieben Tests (an sechs Patienten: 6, 9, 10, 17, 19a, 19b, 21) mit den physiologischen Ergebnissen nach Durchführung des Tests ergaben in sechs Fällen ebenfalls physiologische Suppressionen der Cortisolkonzentration im DexCRH-Test. Nur bei Patient 19 verlief während seines ersten Stationsaufenthaltes (19a) der lowdoseDex-Test physio-

logisch, der DexCRH-Test, der innerhalb von sechs Tagen zweimal durchgeführt wurde, jedoch pathologisch.

In drei Fällen wurde extern ein lowdoseDex-Test durchgeführt (2, 18, 23). Bei Patient 2 und 18 sprach das Ergebnis (wie auch im UKE) im Gegensatz zu Patient 23 für einen Hypercortisolismus. Bei Patient 23 wurde im UKE kein weiterer lowdoseDex-Test durchgeführt. Jedoch konnte nur bei Patient 18 der Hypercortisolismus mit dem DexCRH-Test nachvollzogen werden. Die Patienten 2 und 23 fielen nicht durch pathologische Cortisolkonzentration nach Applikation von 4 µg Dexamethason und 1 µg CRH pro kg Körpergewicht auf.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zeigen die Abbildungen 7 bis 9

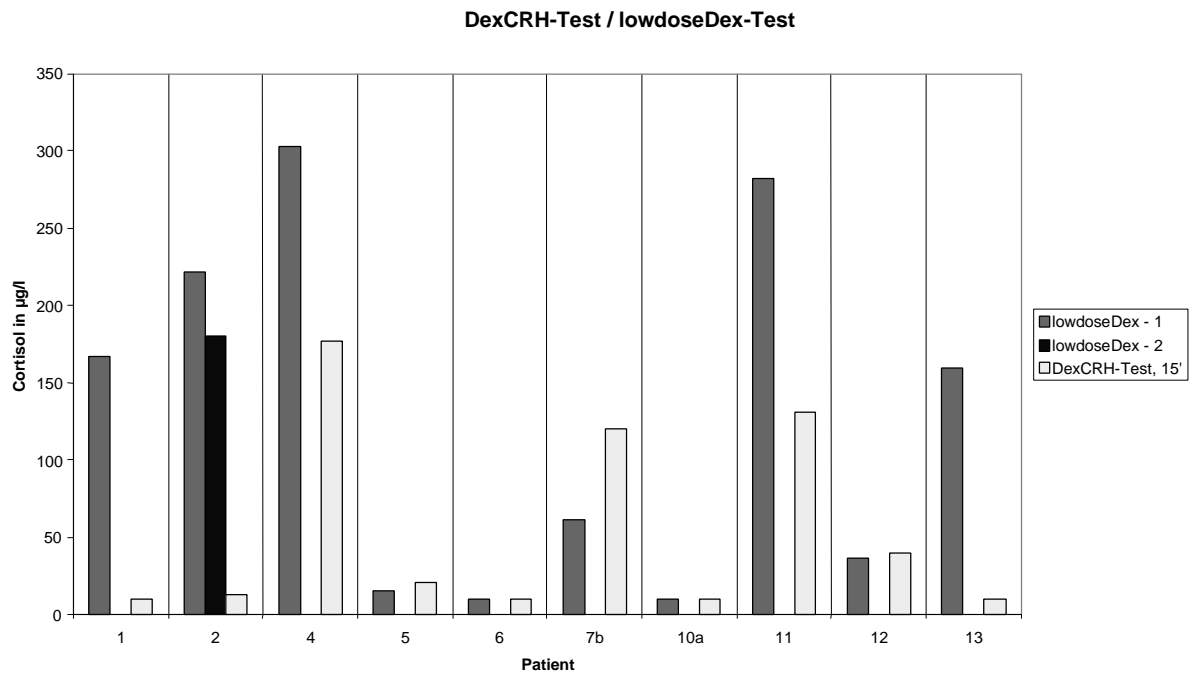


Abbildung 7: Vergleich zwischen Dexamethason-CRH-Test und niedrigdosiertem Dexamethason-Hemmtest Patient 1-13

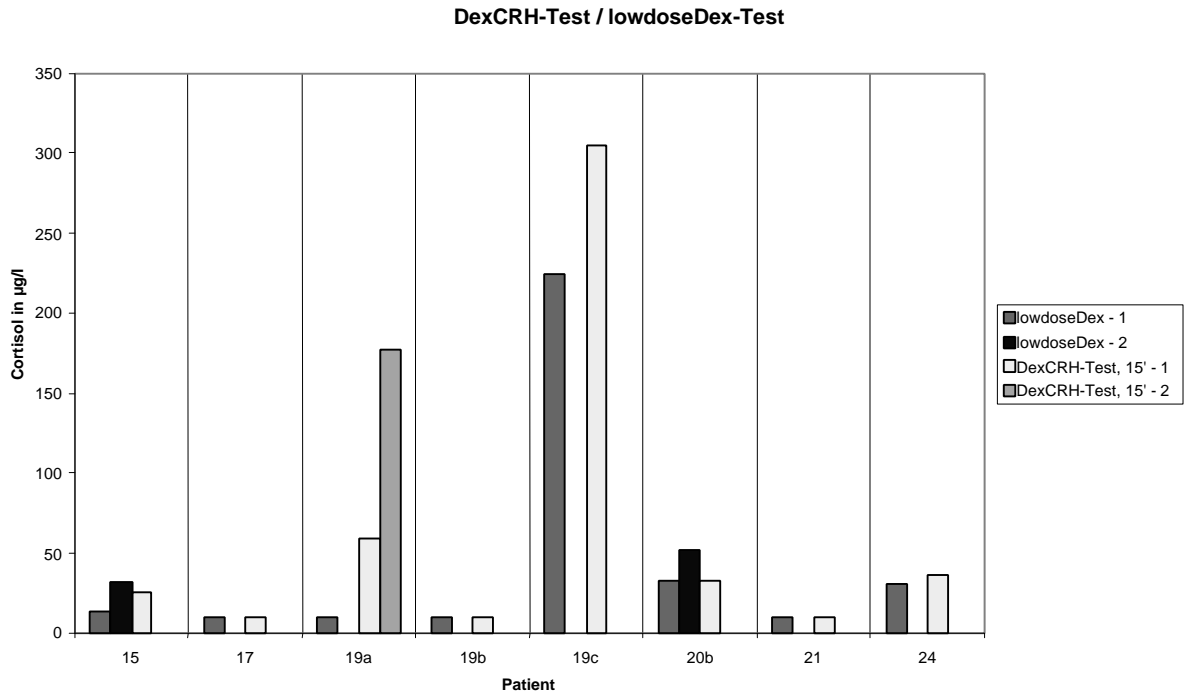


Abbildung 8: Vergleich zwischen Dexamethason-CRH-Test und niedrigdosiertem Dexamethason-Hemmtest Patient 15-24

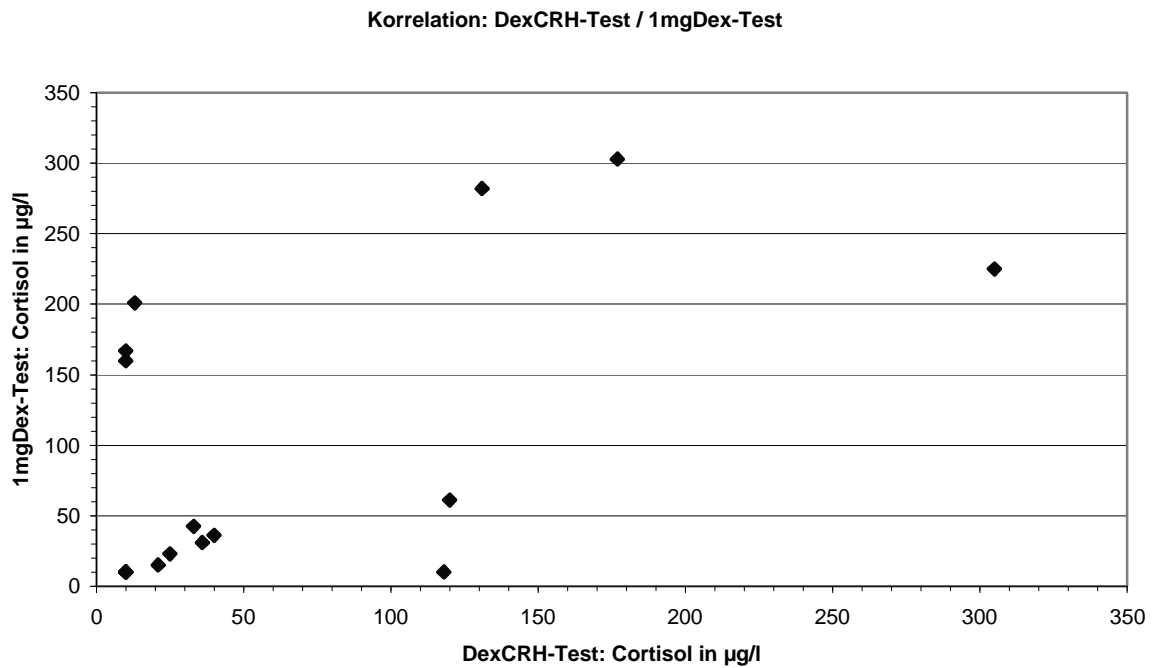


Abbildung 9: Korrelation zwischen Dexamethason-CRH-Test und niedrigdosiertem Dexamethason-Hemmtest

4.4.1.1.3 *Cortisol-Tagesprofil*

Bei 22 Patienten (88 %) wurde im Rahmen des stationären Aufenthalts ein Cortisol-TP angefertigt. Da jedoch z. T. die morgendlichen Cortisolkonzentrationen nicht bestimmt worden waren, konnten nur 18 Patienten (72 %) (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 14, 16, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25) ausgewertet werden. Die Tests wurden in einigen Fällen auch mehrfach ausgeführt, so dass insgesamt 26 Tests vorlagen.

Die absolute Cortisolkonzentration im Serum um 8.00 Uhr morgens schwankte zwischen 57 und 348 µg Cortisol/l, um 20.00 Uhr betrug der absolute Minimalwert im Patientenkollektiv 14 µg Cortisol/l, der Maximalwert 316 µg Cortisol/l. Was die relativen Veränderungen der Cortisolkonzentration über den Tag betrifft, so ergaben sich hier Zunahmen um bis zu 76,2 % bzw. Abnahmen um bis zu 87,4 %.

Insgesamt vier Patienten, für welche insgesamt jedoch sechs Tagesprofile vorlagen, zeigten einen mangelnden prozentualen Rückgang in der Cortisolkonzentration im Serum zwischen 8.00 Uhr und 20.00 Uhr (4, 7b, 18, 19a, 19b, 19c).

Bei sieben Patienten lag der prozentuale Rückgang der Cortisolkonzentration im Laufe des Tages zwischen 50 % und 20 %. Somit ist das Ergebnis als fraglich pathologisch zu bewerten (5, 12, 14b, 16, 20a, 22, 24). Bei Patient 24 wurde während des gleichen stationären Aufenthalts zweimal ein Cortisol-Tagesprofil erstellt. Während sich einmal ein deutlicher Rückgang der Cortisolkonzentration im physiologischen Sinne zeigte, war die Cortisolkonzentration beim zweiten Test über den Tag fast konstant, insgesamt ist das Ergebnis also als fraglich pathologisch zu werten.

Bei den restlichen zehn Patienten konnte im Rahmen des Cortisol-TP ein Cushing-Syndrom ausgeschlossen werden (1, 2, 3, 6, 7a, 8, 14a, 20b, 23, 25).

Beim Vergleich der Ergebnisse des Cortisol-TP mit denen des DexCRH-Tests ergeben sich folgende Resultate:

Von den sechs Tagesprofilen mit pathologisch mangelnder Reduktion der Cortisolkonzentration im Serum über den Tag, ergab sich bei fünf DexCRH-Tests von vier Patienten ebenfalls eine mangelnde Suppression der Cortisolkonzentration und somit ein pathologisches Testergebnis (4, 7b, 18, 19a, 19c). Nur bei einem DexCRH-Test ergaben sich bei pathologischem Cortisol-Tagesprofil physiologische Cortisol-Suppressionen (19b).

Von den sieben Patienten mit acht Tests, da Patient 24 zwei Tagesprofile innerhalb von neun Tagen erhielt, mit grenzwertiger zirkadianer Rhythmik der Cortisolkonzentration im Serum, fielen vier Patienten durch pathologische DexCRH-Tests auf (5, 12, 20a, 24). Dreimal war die Cortisolkonzentration im Serum nach Gabe von Dexamethason und CRH im physiologischen Referenzbereich (16, 22, 24). Bei Patient 14b konnte nur der DexCRH-Test vom vorigen Klinikaufenthalt 12 Monate vorher als Vergleich herangezogen werden, da beim zweiten Klinikaufenthalt kein neuer DexCRH-Test durchgeführt worden war. Der DexCRH-Test vom ersten Klinikaufenthalt ergab eine physiologische Cortisolkonzentration.

Bei zehn Patienten kam es zu einem physiologischen Abfall der Cortisolkonzentration im Laufe des Tages auf weniger als 50 % des Ausgangswertes. Da bei Patient 18 zwei Profile erstellt wurden, ergaben sich jedoch elf physiologische Tagesprofile. Bei acht Patienten (1, 2, 3, 6, 8, 14a, 23, 25) verlief der DexCRH-Test analog zum Cortisol-Tagesprofil physiologisch. Zwei Patienten (7a, 20b) fielen jedoch durch Cortisolkonzentrationen von 74 bzw. 33 µg/l im DexCRH-Test auf.

Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse des Dex-CRH-Tests einerseits und des Cortisol-Tagesprofils andererseits zeigen die Abbildungen 10 bis 12.

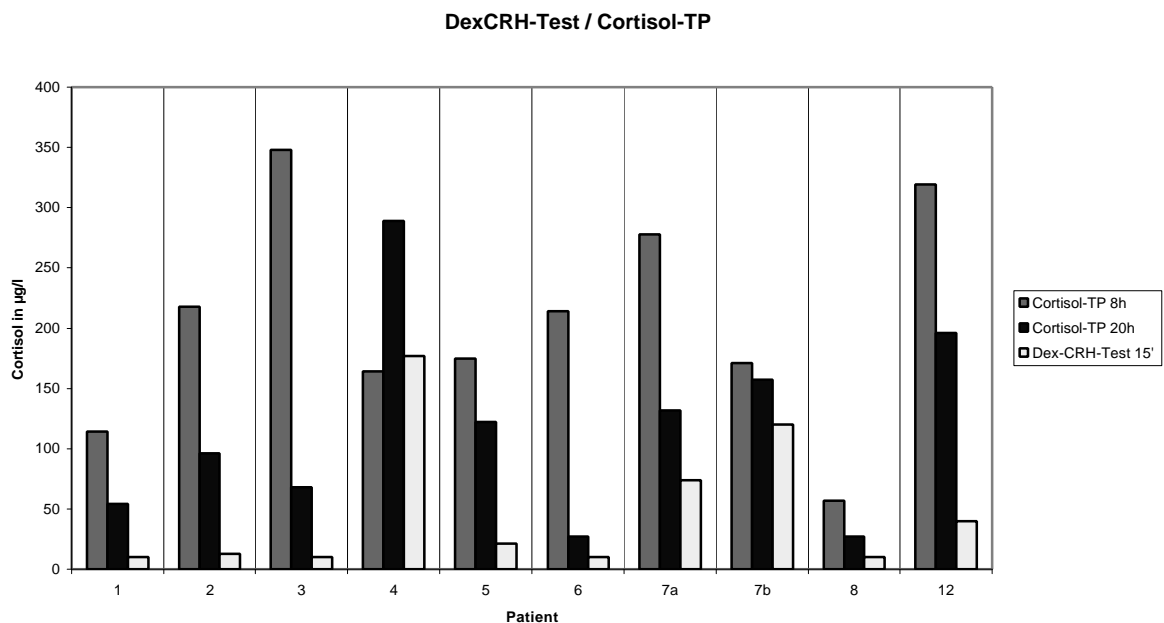


Abbildung 10: Vergleich zwischen Dexamethason-CRH-Test und Cortisol-Tagesprofil Patient 1-12

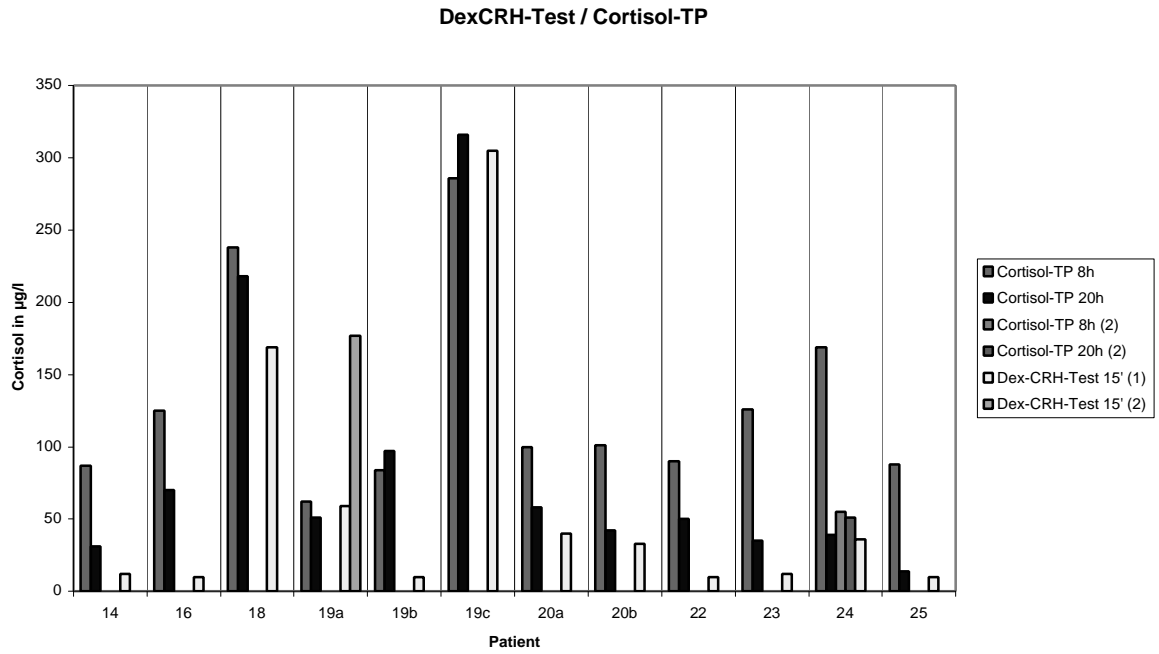


Abbildung 11: Vergleich zwischen Dexamethason-CRH-Test und Cortisol-Tagesprofil Patient 14-25

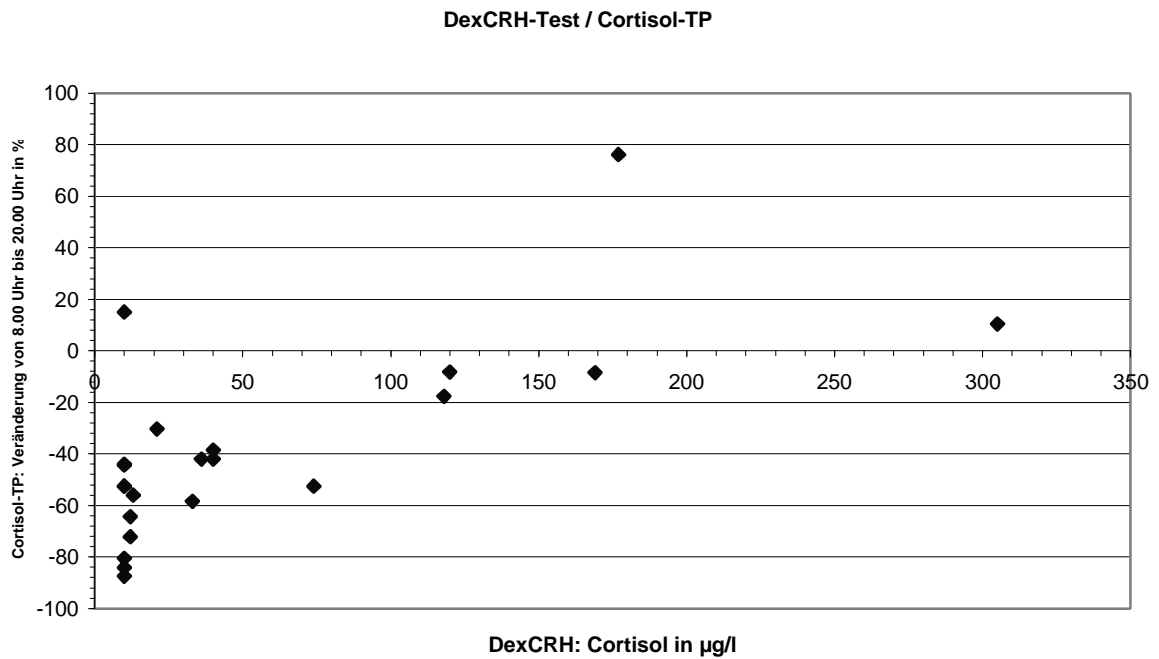


Abbildung 12: Korrelation zwischen Dexamethason-CRH-Test und Veränderung der Cortisolkonzentration im Cortisol-Tagesprofil zwischen 8.00 Uhr und 20.00 Uhr in %

4.4.1.1.4 *Freies Cortisol im 24-Stunden-Urin*

Bei allen Patienten dieser retrospektiven Studie wurde die Messung des freien Cortisols im 24-Stunden-Sammelurin (24hUFC) als Diagnostikum zur Klärung des Verdachts auf einen Hypercortisolismus eingesetzt.

Wie beim Cortisol-TP gab es auch hier assayabhängig unterschiedliche Referenzbereiche. Diese Referenzunterschiede bestanden nicht nur interindividuell, sondern auch intra-individuell: Bei 24 Testreihen betrug der Referenzwert 20-90 µg Cortisol/d, bei insgesamt acht Testreihen wurden alle Werte <130 µg Cortisol/d noch als nicht pathologisch gewertet.

Absolut gesehen bewegten sich die Cortisolkonzentrationen bei einem Referenzbereich von 20 bis 90 µg Cortisol/d zwischen 13,7 und 674,3 µg Cortisol/d, bei einem Referenzbereich von <130 µg Cortisol/d ergab sich eine Streubreite von 49,4 bis 511,9 µg Cortisol/d.

Sobald nicht alle Bestimmungen des 24hUFC klar physiologisch oder pathologisch ausfielen, wurde der Test als fraglich pathologisch gewertet (s. Abschnitt III). Vor diesem Hintergrund ist es um so erstaunlicher, dass bei allen Patienten bis auf Patient 15 eine genaue Einteilung in pathologisches bzw. physiologisches Testergebnis möglich war, da bei allen anderen Patienten jeweils alle 24hUFC nur pathologische bzw. physiologische Konzentrationen an freiem Cortisol zeigten.

So wiesen bei fünf Patienten alle 24hUFC pathologisch hohe Cortisolkonzentration auf (4, 6, 13, 18, 19c).

Nur Patient 15 wies uneinheitliche Ergebnisse in den drei innerhalb von vier Tagen durchgeführten 24hUFC-Messungen auf: Während der erste und der dritte Sammelurin Cortisolkonzentrationen im unteren Normbereich ergaben, fiel beim zweiten Sammelurin eine Konzentration knapp oberhalb des Referenzbereiches auf.

Bei 20 Patienten fiel die Messung des 24hUFC physiologisch aus (1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25). Bei den Patienten 7, 10, 14, 19, 20 konnten diese Resultate bei einem zweiten UKE-Aufenthalt bestätigt werden.

Im folgenden wird nun das Ergebnis der Messung des 24hUFC mit den Ergebnissen des DexCRH-Tests verglichen:

Von den fünf Patienten mit pathologisch hohen Cortisolkonzentrationen im Sammelurin ergaben sich bei drei Patienten (4, 18, 19c) ebenfalls Cortisolkonzentrationen von

>14 µg/l im Rahmen des DexCRH-Tests. Bei zwei Patienten konnte der Hypercortisolismus, der durch den pathologischen 24hUFC-Test nahegelegt wurde, nicht bestätigt werden (6, 13).

Bei Patient 15, der sich als einziger nicht eindeutig zuordnen ließ, ergab sich mit 25 µg Cortisol/l ein deutlich pathologisches Ergebnis im DexCRH-Test.

Bei den 20 Patienten mit unauffälligem 24hUFC ergab sich ein uneinheitliches Bild: Bei 14 Patienten ergab sich die erwartete Suppression des Cortisols nach Gabe von Dexamethason und CRH (1, 2, 3, 8, 9, 10, 14, 16, 17, 19b, 21, 22, 23, 25). Bei den Patienten 10 und 14 wurde bei einem zweiten Klinikaufenthalt nach 18 bzw. 12 Monaten ebenfalls ein unauffälliger Urin gesammelt, hierbei wurde jedoch kein DexCRH-Test durchgeführt. Bei acht Patienten mit physiologischem 24hUFC ließ sich durch den DexCRH-Test ein Hypercortisolismus nicht ausschließen (5, 7, 11, 12, 18, 19a, 20, 24). Bei den Patienten 7 und 20 konnte der gleiche Sachverhalt auch noch sieben (7b) bzw. fünf Monate später (20b) nachvollzogen werden.

Bei den Patienten 2 und 18 wurde schon extern vor der Einweisung ins UKE ein Hypercortisolismus mittels Bestimmung des 24hUFC diagnostiziert. Während bei Patient 2 der Sammelurin im UKE unauffällig ausfiel, war das Ergebnis bei Patient 18 deutlich pathologisch. Im folgenden konnte ein Adenom der NNR links eruiert werden, das daraufhin operativ entfernt wurde.

Eine graphische Darstellung der Ergebnisse des 24hUFC im Vergleich zum DexCRH-Test zeigen die Abbildungen 13 bis 17.

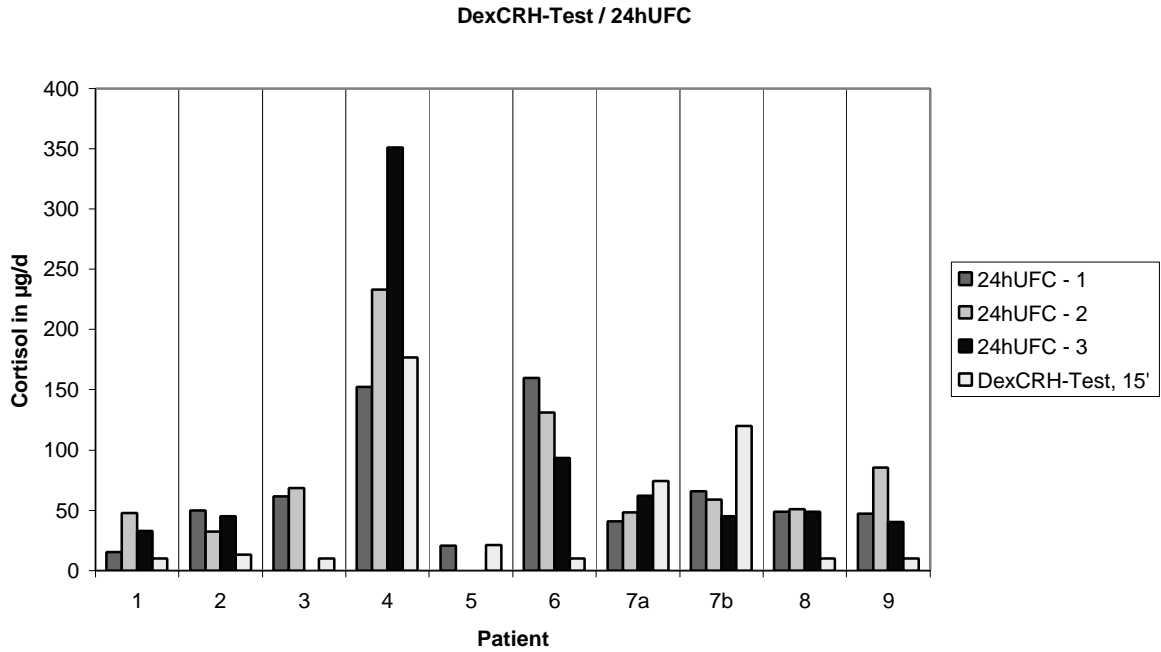


Abbildung 13: Vergleich zwischen Dexamethason-CRH-Test und freiem Cortisol im 24-h-Sammelurin Patient 1-9¹

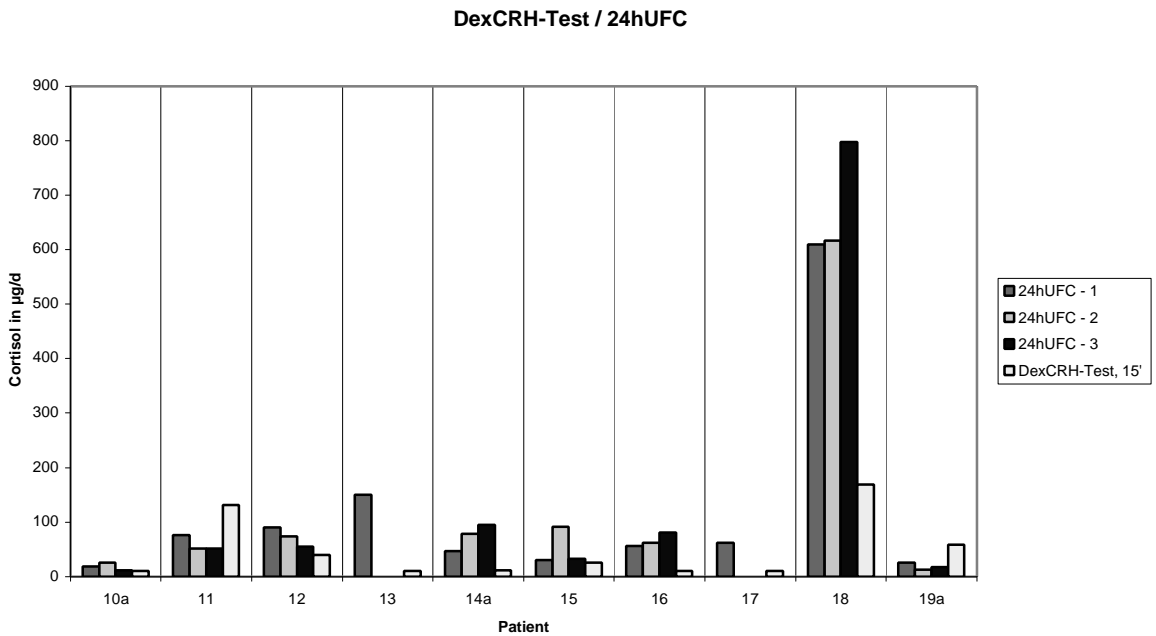


Abbildung 14: Vergleich zwischen Dexamethason-CRH-Test und freiem Cortisol im 24-h-Sammelurin Patient 10a-19a

¹ Einheit des DexCRH-Tests: Cortisol in µg/l
 Einheit des 24hUFC: Cortisol in µg/d
 analog in Abbildung 14-17

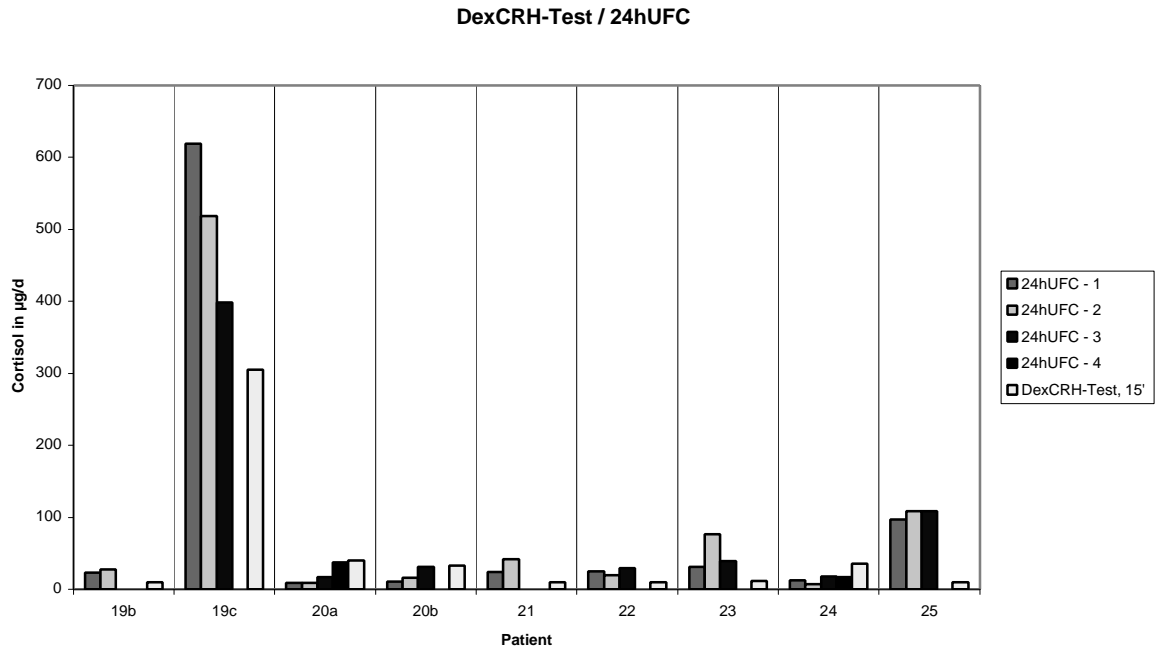


Abbildung 15: Vergleich zwischen Dexamethason-CRH-Test und freiem Cortisol im 24-h-Sammelurin Patient 19b-25

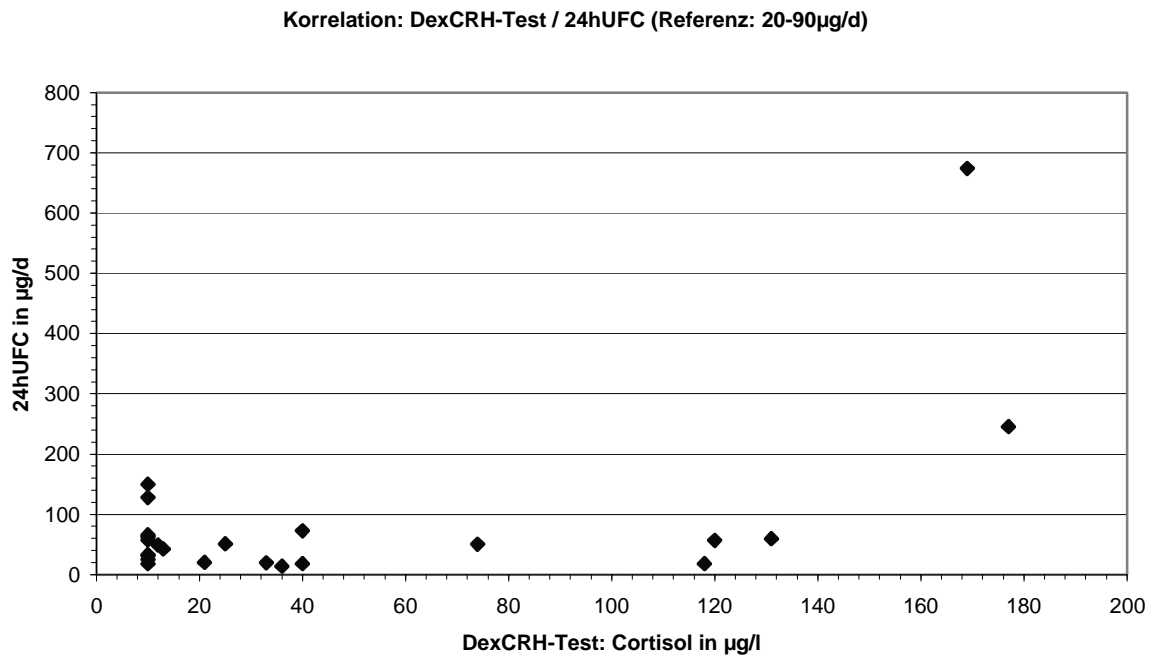


Abbildung 16: Korrelation zwischen Dexamethason-CRH-Test und freiem Cortisol im 24-h-Sammelurin (Referenzbereich 20-90 µg/d)

Korrelation DexCRH-Test / 24hUFC (Referenz: <130µg/d)

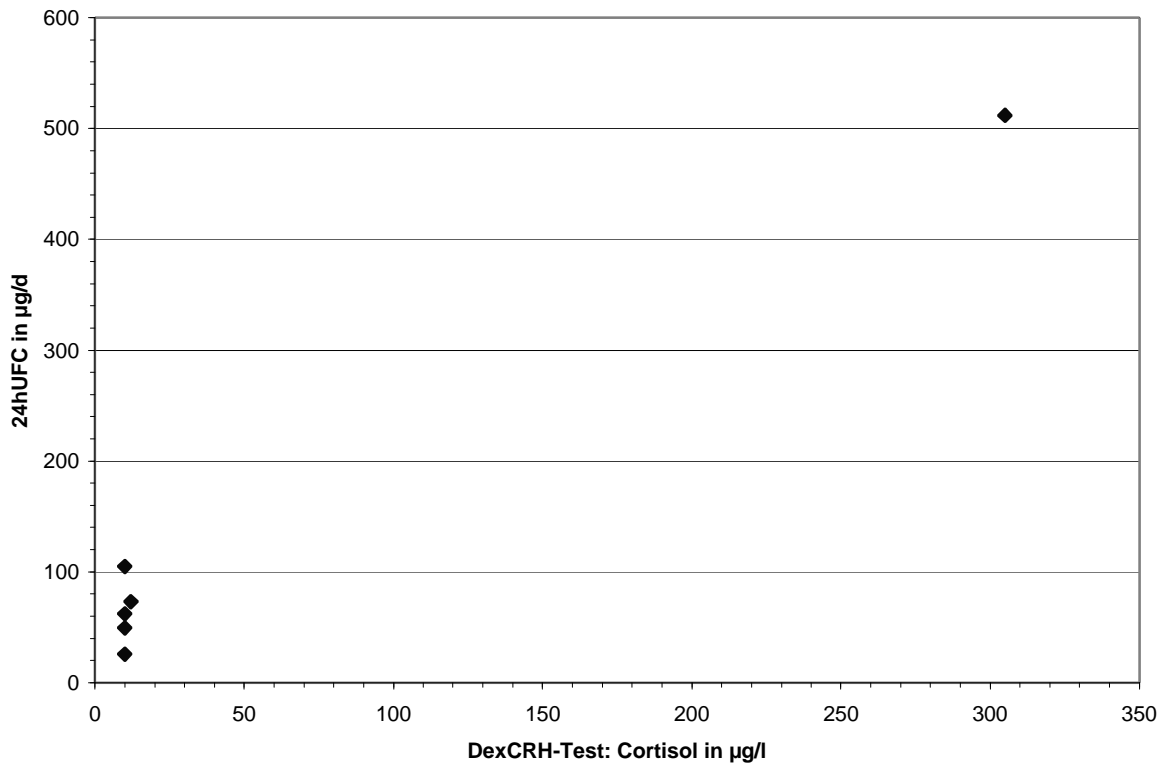


Abbildung 17: Korrelation zwischen Dexamethason-CRH-Test und freiem Cortisol im 24-h-Sammelurin (Referenzbereich <130 µg/d)

4.4.1.1.5 Speichel-Cortisol-Tagesprofil

Zur diagnostischen Abklärung des Verdachts auf einen Hypercortisolismus wurde bei insgesamt 21 Patienten (84 %) (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23) ein Speichel-Cortisol-TP durchgeführt.

Die absoluten Referenzbereiche lagen morgens um 7.30 Uhr zwischen 3 und 12 ng Cortisol/l. Für 24.00 Uhr war in den Akten kein Referenzbereich angegeben. Dies beeinträchtigte die Beurteilung des Tests jedoch nicht, da analog zur Messung des Cortisol-TP die relative Veränderung der Cortisolkonzentration im Speichel über den Tag von 8.00 Uhr bis 24.00 Uhr (und nicht bis 20.00 Uhr wie beim Cortisol-TP) von Interesse war. Die Werte streuten hier von Anstiegen um 110,2 % bis hin zur Reduktion der Cortisolkonzentration im Speichel um bis zu 84,7 %. Die absoluten Werte lagen morgens zwischen 1 und 33,4 ng Cortisol/l bzw. zwischen 1,1 und 21,32 ng Cortisol/l um Mitternacht.

Bei vier Patienten ergab das Speichel-Cortisol-TP eine aufgehobene zirkadiane Rhythmik mit mangelndem Rückgang des Speichel-Cortisols (4, 8, 17, 19). Bei Patient 19 konnte diese fehlende Rhythmik bei allen drei Aufenthalten im UKE nachgewiesen werden.

Bei fünf Patienten ergaben sich Reduktionen der Cortisolkonzentration von 20 % bis 50 %. Das Ergebnis war somit als fraglich zu bewerten (2, 12, 13, 14a, 18).

13 Patienten ließen im Speichel-Cortisol-TP keine Anzeichen für einen Hypercortisolismus erkennen (1, 3, 5, 6, 7, 9, 11, 14b, 15, 16, 20, 21, 23).

Vergleicht man nun die Ergebnisse des Speichel-Cortisol-TP mit den Ergebnissen des DexCRH-Tests, so ergeben sich folgende Resultate:

Bei jeweils drei der sechs pathologischen Speichel-Cortisol-TP ergaben sich ebenfalls pathologische DexCRH-Tests (4, 19a, 19c) bzw. physiologische DexCRH-Tests (8, 17, 19b).

Von den fünf fraglich pathologischen Speichel-Cortisol-TP fielen zwei Patienten durch fehlende Suppression von Cortisol im DexCRH-Test auf (12, 18). Bei drei Patienten kam es zur physiologischen Suppression von Cortisol im Serum 15 Minuten nach Applikation des CRH im Rahmen des DexCRH-Tests (2, 13, 14a).

Was die 13 Patienten mit physiologischer zirkadianer Rhythmik des Speichel-Cortisol-TP angeht, lässt sich folgendes herausarbeiten: Acht Patienten mit ebenfalls physiologischer Antwort im DexCRH-Test (1, 3, 6, 9, 14, 16, 21, 23) stehen fünf Patienten mit klar pathologischem Testergebnis gegenüber (5, 7, 11, 15, 20).

Eine Übersicht zeigen die Abbildungen 18 bis 20.

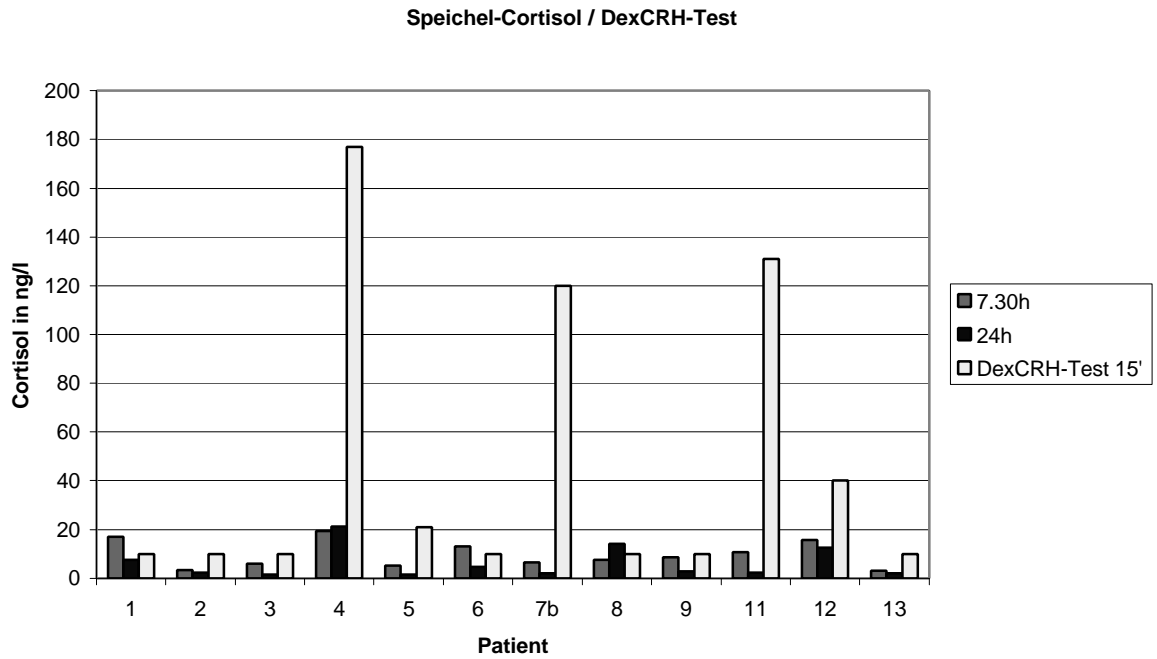


Abbildung 18: Vergleich zwischen Dexamethason-CRH-Test und Speichel-Cortisol-Tagesprofil Patient 1-13

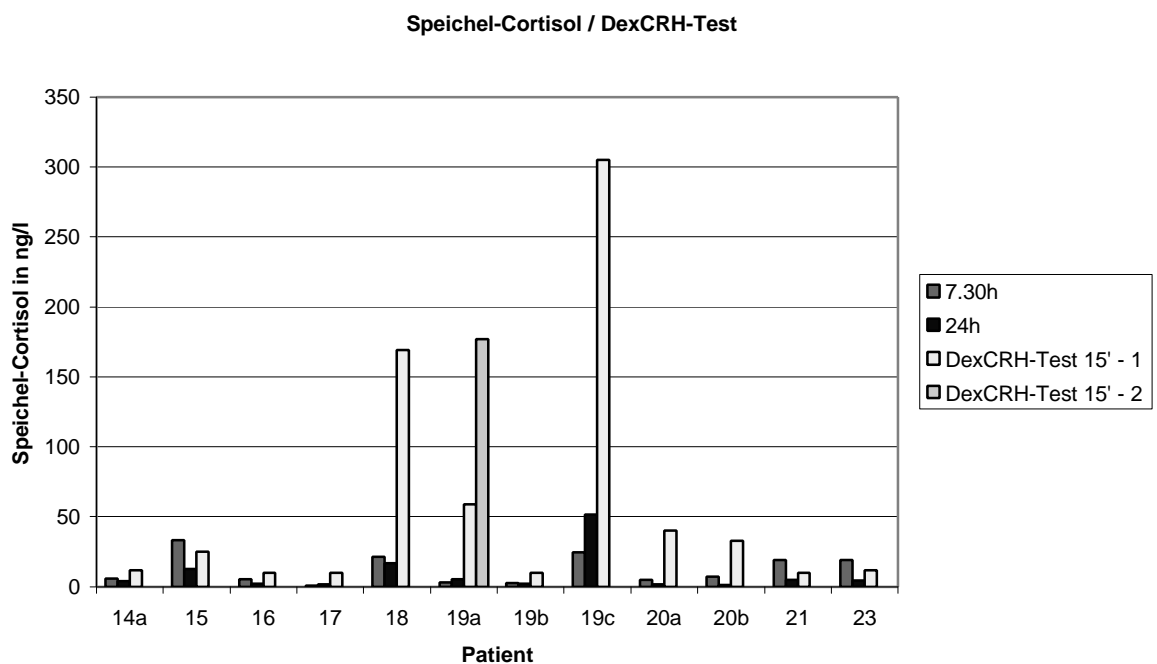


Abbildung 19: Vergleich zwischen Dexamethason-CRH-Test und Speichel-Cortisol-Tagesprofil Patient 14a-23²

² Einheit des DexCRH-Tests: Cortisol in $\mu\text{g/l}$
 Einheit des Speichel-Cortisol-Tagesprofil in ng/l
 analog in Abbildung 18 und 20

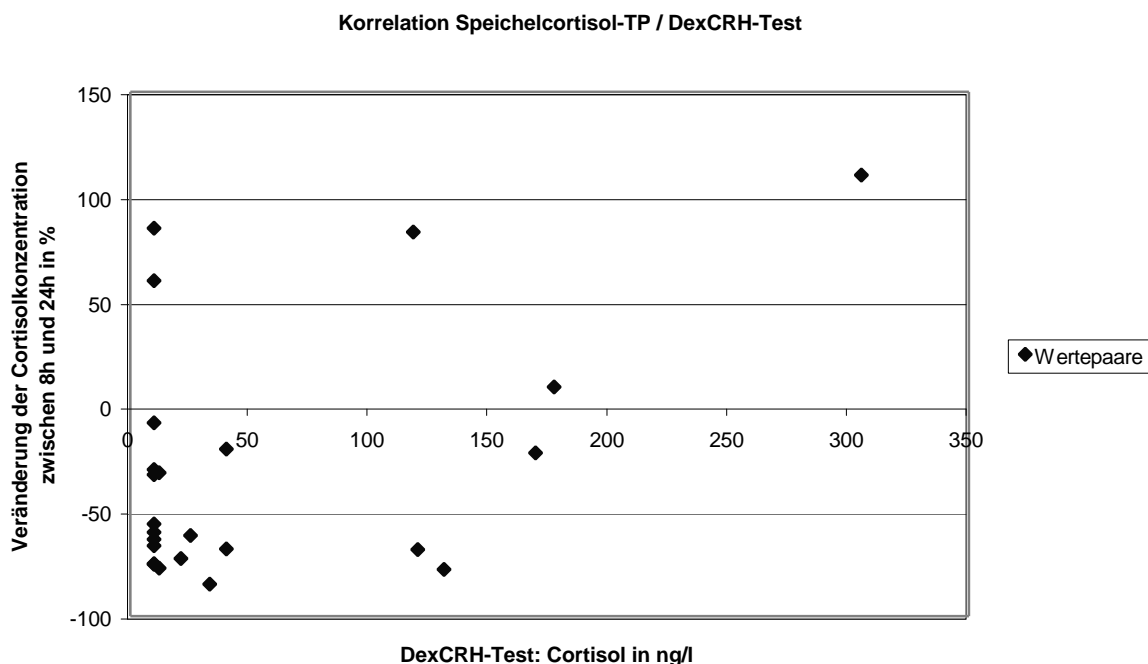


Abbildung 20: Korrelation zwischen Dexamethason-CRH-Test und Veränderung der Cortisolkonzentration im Speichel-Cortisol-Tagesprofil zwischen 8.00 Uhr und 24.00 Uhr in %

4.4.1.1.6 Zusammenfassung der laborchemischen Diagnostik

Vergleicht man nun zusammenfassend die Ergebnisse der einzelnen Tests mit denen des DexCRH-Tests, so ergeben sich folgende Korrelationen bzw. Signifikanzen (s. Tabellen 6 und 7):

Test	Korrelation zum DexCRH-Test
LowdoseDex-Test	0.57863008
Cortisol-TP	0.68241538
24hUFC	
Referenz: 20-90 µg Cortisol/d	0.58123873
Referenz: <130 µg Cortisol/d	0.99006405
Speichel-Cortisol-TP	0.46790677

Tabelle 6: Korrelationskoeffizienten der hormonell-laborchemischen Diagnostik

Während man also von den Ergebnissen des lowdoseDex-Tests, des Cortisol-TP und des 24hUFC in mäßigem Maße auf die Ergebnisse des DexCRH-Test schließen kann, bzw. eine sehr gute Korrelation zwischen der Bestimmung des freien Cortisols im Sammelurin bei einem Referenzbereich von <130 µg Cortisol/d beobachten kann, ist ein Zusammen-

hang zwischen den relativen Veränderungen der Konzentration des Cortisols im Speichel über den Tag und dem DexCRH-Test nicht in ausreichendem Maße zu erkennen.

Bestimmt man anschließend als Maß für die obere Grenze der Irrtumswahrscheinlichkeit eines statistischen Tests die Signifikanz der Korrelation mittels des t-Tests, so ergeben sich folgende Ergebnisse:

Als signifikant wird hierbei ein Ergebnis bezeichnet, wenn der errechnete t-Wert höher ist als der kritische t-Wert aus der Tabelle der t-Verteilung.

Test	Signifikanz der Korrelation
LowdoseDex-Test	$\alpha = 0,02$
Cortisol-TP	$\alpha = 0,001$
24hUFC	
Referenz: 20-90 μg Cortisol/d	$\alpha = 0,01$
Referenz: <130 μg Cortisol/d	$\alpha = 0,001$
Speichel-Cortisol-TP	$\alpha = 0,05$

Tabelle 7: Signifikanz der Korrelationskoeffizienten der hormonell-laborchemischen Diagnostik

Abschließend zur laborchemischen Diagnostik erfolgt in Tabelle 8 eine Übersicht über die Befundkonstellation jedes einzelnen Patienten:

Patient	1mgDex	24hUFC	Cortisol-TP	Speichel-TP	DexCRH
1	+	-	-	-	-
2	+	-	-	0	-
3	∅	-	-	-	-
4	+	+	+	+	+
5	0	-	0	-	+
6	-	+	-	-	-
7a/b	∅/+	-/-	-/+	∅/-	+/+
8	∅	-	-	+	-
9	-	-	∅	-	-
10a/b	-/∅	-/-	∅/∅	∅/∅	-/∅
11	+	-	∅	-	+
12	+	-	0	0	+
13	+	+	∅	0	-
14a/b	∅/0	-/-	-/0	0/-	-/∅
15	0	0	∅	-	+
16	∅	-	0	-	-
17	-	-	∅	+	-
18	∅	+	+	0	+
19a/b/c	-/-/+	-/-/+	+//+	+//+	+3/-/+
20a/b	∅/+	-/-	0/-	-/-	+/+
21	-	-	∅	-	-
22	∅	-	0	∅	-
23	∅	-	-	-	-
24	+	-	0 (-/+)	∅	+
25	∅	-	-	∅	-

Tabelle 8: Befundkonstellation der hormonell-laborchemischen Diagnostik

4.4.1.1.7 Die Scoretabelle

Abschließend sind nun die Ergebnisse der „Basistests“ zur Differentialdiagnostik eines Hypercortisolismus (lowdoseDex-Test, Cortisol-TP, 24hUFC) und des Speichel-Cortisol-TP einerseits mit den Ergebnissen des „neuen“ DexCRH-Tests andererseits zu vergleichen (Tabelle 8 und 9). Aus diesem Grund wurde, wie schon weiter oben ausgeführt, eine Scoretabelle mit der Vergabe von 0 (eindeutig physiologisch) bis 1 Punkten (eindeutig pathologisch) für das Ergebnis des jeweiligen Tests erstellt. Da nicht bei allen Patienten alle vier „alten“ Tests durchgeführt wurden, musste der Gesamtscore des einzelnen Patienten relativiert werden in dem Sinne, dass der tatsächlich erreichte Score ins

³ Zwei DexCRH-Tests durchgeführt: beide pathologisch

Verhältnis gesetzt wurde zu dem mit den durchgeführten Tests maximal erreichbaren Score (relativer Score). Hierbei ergab sich das in Tabelle 9 dargestellte Bild:

Patient	Score	Rel. Score:	DexCRH-Test
1	1 von 4	0.25	10
2	1,5 von 4	0.375	13
3	0 von 3	0	10
4	4 von 4	1	177
5	1 von 4	0.25	21
6	1 von 4	0.25	10
7a+b	2 von 6	0.333	97
8	1 von 3	0.333	10
9	0 von 3	0	10
10a (+b)	0 von 3	0	10
11	1 von 3	0.333	131
12	2.5 von 5	0.5	40
13	2.5 von 3	0.833	10
14a (+b)	1.5 von 7	0.214	12
15	1 von 3	0.333	25
16	1 von 3	0.333	10
17	1 von 3	0.333	10
18	4.5 von 5	0.9	169
19a+b+c	8 von 12	0.666	144
20a+b	1,5 von 7	0.214	37
21	0 von 3	0	10
22	0.5 von 2	0.25	10
23	0 von 3	0	12
24	1,5 von 3	0.5	36
25	0 von 2	0	10

Tabelle 9: Vergleich zwischen relativem Score der Basisdiagnostik und Cortisolkonzentration nach Dexamethason-CRH-Test

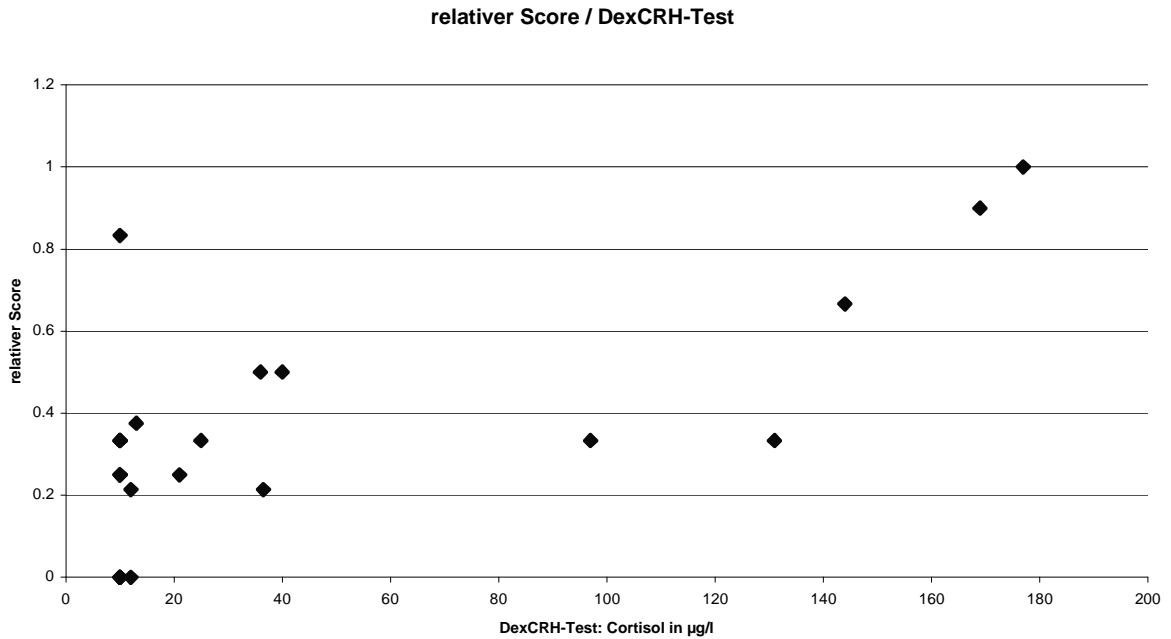


Abbildung 21: Korrelation zwischen relativem Score der Basisdiagnostik und der Cortisolkonzentration nach Dexamethason-CRH-Test

Bildet man nun den Korrelationskoeffizienten zwischen diesen beiden Merkmalsausprägungen, so ergibt sich ein Wert von 0,69012842. Bestimmt man auch hier die Signifikanz so resultiert daraus eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,01$. Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt also bei der gesamten laborchemischen Diagnostik abhängig vom zugrundegelegten Test zwischen 0,1 % und 5 % (s. a. Tabelle 7).

4.4.1.2 Kritische Anmerkungen zur Labordiagnostik

Bei der Präsentation der Ergebnisse sei auf folgende Sachverhalte hingewiesen:

Die Ergebnisse der durchgeführten Tests von Patient 10 vom Oktober 2001 (10b) sind nur bedingt aussagekräftig, da sie sich auf einen DexCRH-Test von April 1999 (10a) beziehen; im Oktober 2001 war kein zweiter DexCRH-Test durchgeführt worden. Gleiches gilt für Patient 14, bei dem Ergebnisse vom November 2002 (14b) mit Ergebnissen vom November des Vorjahres (14a) verglichen werden.

Vorsicht ist auch bei Patient 18 geboten, da es sich z. T. um präoperative, z. T. jedoch auch um postoperative Testergebnisse handelt. Auf diese Problematiken wird im folgenden im Rahmen der Anmerkungen zu den einzelnen Tests genauer eingegangen werden.

4.4.1.2.1 *Dexamethason-CRH-Test*

Bei den Patienten 7, 19 und 20 wurden mehrfach DexCRH-Tests durchgeführt: Es wurden sowohl bei Patient 7 innerhalb von zwei Krankenhausaufenthalten (Oktober 1999, Mai 2000) als auch bei Patient 20 innerhalb von drei Aufenthalten (Mai 2000, September 2000, November 2000), wobei die letzte stationäre Aufnahme lediglich zur Adrenalektomie diente und keine präoperative Diagnostik stattfand, zwei DexCRH-Tests durchgeführt. Bei Patient 19 schließlich wurde der DexCRH-Test während dreier stationärer Aufenthalte (April 1999, Oktober 1999, August/September 2001) viermal durchgeführt; beim ersten Klinikaufenthalt wurden zwei DexCRH-Tests angefertigt.

Z. T. kommt es bei der Ergebnisauswertung zur Berücksichtigung von Patientendaten, die zu einem anderen Zeitpunkt gewonnen wurden als das Ergebnis des DexCRH-Tests. Dies ist der Fall, wenn bei mehrfachem stationären Aufenthalt nur einmal ein DexCRH-Test durchgeführt wurde. Betroffen sind davon die Patienten 10 und 14. Der DexCRH-Test wurde in beiden Fällen während des ersten stationären Aufenthaltes durchgeführt (10a im April 1999, 14a im November 2001). Die Ergebnisse der Untersuchungen zur Differentialdiagnose eines Hypercortisolismus, die beim zweiten Klinikaufenthalt durchgeführt wurden (10b im Oktober 2001, 14b im November 2002) beziehen sich also auf einen nicht aktuellen DexCRH-Test.

Der pathologische DexCRH-Test bei Patient 11 könnte durch Interaktionen mit eingenommenen Antikonvulsiva zustande gekommen sein.

Bei Patient 12 kam es beim DexCRH-Test zu einem Zwischenfall in der Form, dass die Cortisolkonzentration im Serum nicht 15 Minuten nach Gabe von CRH bestimmt wurde, sondern erst nach einer halben Stunde, so dass dieser Wert als Ergebnis des DexCRH-Tests gewertet wurde.

Es wurden keine externen DexCRH-Tests durchgeführt.

4.4.1.2.2 *Niedrigdosierter Dexamethason-Hemmtest*

Bei Patient 13 ist laut behandelndem Arzt die Aussagekraft des Tests aufgrund mangelnder Compliance als eingeschränkt zu bewerten. Gleiches gilt für Patient 2. Der fragliche lowdoseDex-Test wurde jedoch extern durchgeführt.

Bei Patient 14, welcher ein fragliches Ergebnis des lowdoseDexTests bei physiologischem DexCRH-Test aufwies, muss darauf hingewiesen werden, dass der lowdose-Dex-Tests *nur* im Jahre 2002 durchgeführt wurde (14b) und der DexCRH-Test *nur* im Jahre 2001 (14a). Das Ergebnis muss also vor dem Hintergrund der unterschiedlichen zeitlichen Gegebenheiten gewertet werden.

Im folgenden sei noch einmal auf die besondere Konstellation bei Patient 19 hingewiesen: Während im März/April 1999 (19a) der Dex-CRH-Test und lowdoseDex-Test divergierende Ergebnisse erbrachten (DexCRH-Test pathologisch, lowdoseDex-Test physiologisch), wobei hier zwei mal ein DexCRH-Test durchgeführt wurde, ergaben sich beim zweiten und dritten Klinikaufenthalt übereinstimmende, im Ganzen betrachtet jedoch scheinbar widersprüchliche Ergebnisse. So ergaben im Oktober/November beide Tests physiologische (19b), zwei Jahre später jedoch pathologisch erhöhte Cortisolkonzentrationen im Serum, was den V. a. ein atypisch-zyklisches Cushing-Syndrom erhärtete.

Es wurden drei externe Tests vor dem jeweiligen erstmaligen stationären Aufenthalt durchgeführt (2, 18, 23).

4.4.1.2.3 *Cortisol-Tagesprofil*

Die Referenzwerte für den 8.00-Uhr-Wert schwankten leider assayabhängig interindividuell und z. T. auch intraindividuell. So lag bei insgesamt 19 Tests, die sich auf 15 Patienten verteilten, der Referenzbereich im Bereich von 62-290 µg Cortisol/l. Für vier Patienten ergab sich ein Referenzbereich von 80-250 µg Cortisol/l, zwei Patienten hatten einen Referenzbereich von 30-290 µg Cortisol/l und für einen Patienten waren Werte von 50-250 µg Cortisol/l als physiologisch definiert. Da das Augenmerk dieser Dissertation jedoch weniger auf die absoluten Serumkonzentrationen des Cortisols als vielmehr auf die relativen Veränderungen der Cortisolkonzentration im Serum im Laufe des Tages gelegt ist, ergeben sich aus den unterschiedlichen Referenzbereichen keine unterschiedlichen Bewertungskriterien.

Bei zwei Patienten (18, 24) wurden innerhalb des gleichen stationären Aufenthalts zwei Cortisol-TP angefertigt (einmal postoperativ (18)). Bei drei Patienten (7, 14, 20) wurden zwei Tagesprofile bzw. bei einem Patienten drei Cortisol-Tagesprofile (19) innerhalb ebenso vieler Aufenthalte angefertigt. Bei einem Patienten (24) wurde ambulant ein physiologisches Cortisol-Tagesprofil erstellt.

Zusammenfassend fallen folgende Sachverhalte ins Auge:

Bei Patient 7, bei dem innerhalb von zwei stationärem Aufenthalten in sieben Monaten zwei Profile erstellt wurden, wurde einmal eine physiologische zirkadiane Rhythmik der Cortisolkonzentration im Serum (minus 52,6 %) und einmal eine deutlich pathologische nahezu konstant hohe Cortisolkonzentration im Serum über den ganzen Tag (minus 8,2 %) gemessen.

Divergierende Resultate beim Cortisol-Tagesprofil ergaben sich auch bei den Patienten 14 und 20: Konnte bei Patient 14 im November 2001 ein Hypercortisolismus im Sinne eines Cushing-Syndroms ausgeschlossen werden, so war dies im November des darauffolgenden Jahres nicht mehr mit hoher Sicherheit möglich. Bei Patient 20 verhielt es sich genau umgekehrt: War es im Mai 2000 noch nicht möglich gewesen ein Cushing-Syndrom sicher auszuschließen, war dies bei einem zweiten Klinikaufenthalt vier Monate später möglich.

Für Patient 18 ergab sich postoperativ nach Adrenalektomie links die erhoffte physiologische Rhythmik bei zwei durchgeführten Profilen. Hier wurde postoperativ kein DexCRH-Test durchgeführt, der präoperativ hochpathologisch ausgefallen war (169 µg Cortisol/l). Pathologisch fehlende Absenkungen der Cortisolkonzentration über den Tag wären ein Hinweis auf ein Therapieversagen gewesen.

Im Besonderen sei hier – ähnlich wie beim low-dose-DexTest – noch einmal auf Patient 19 hingewiesen: Bei drei stationären Aufenthalten wurde jedesmal ein Cortisol-TP mit pathologischem Ergebnis erstellt. Während im April 1999 und im August 2001 der DexCRH-Test pathologisch ausfiel, ergab sich im Oktober 1999 ein physiologisches Resultat, was ebenfalls den V. a. ein atypisch-zyklisches Cushing-Syndrom nahelegt.

Auch Patient 20 ist noch einmal gesondert herauszuarbeiten: Während im Mai 2000 bei pathologisch auffälligem DexCRH-Test laut Tagesprofil ein Cushing-Syndrom fraglich war, fiel im September des gleichen Jahres bei pathologischem DexCRH-Test das Tagesprofil physiologisch aus.

Abschließend sei noch darauf hingewiesen, dass bei Patient 24 außerhalb des UKE ein physiologisches Cortisol-Tagesprofil erstellt wurde, was jedoch bei zwei erstellten Profilen im Universitätsklinikum nicht mehr nachvollzogen werden konnte. Hier ergaben sich in beiden Fällen grenzwertige Abfälle der Cortisolkonzentration im Laufe des Tages. Trotzdem erbrachte der DexCRH-Test mit einer Cortisolkonzentration von 36 µg/l deutlich pathologische Werte.

4.4.1.2.4 *Freies Cortisol im 24-h-Urin*

Meist wurde der 24hUFC an drei (meistens aufeinander folgenden) Tagen gemessen (insgesamt in 22 Testreihen bei 19 verschiedenen Patienten). Bei drei Patienten wurde nur einmal der Urin gesammelt (5, 13, 17), bei vier Patienten zweimal (3, 10b, 19b, 21), bei zwei Patienten viermal (20a, 24) und bei einem Patienten fünfmal (18, postoperativ).

Es sei darauf hingewiesen, dass bei Patient 6 vom behandelnden Arzt die bestehende Adipositas als ätiologischer Hauptfaktor für das pathologische Ergebnis des 24hUFC angegeben wurde.

Mit einer gewissen Vorsicht ist das Ergebnis von Patient 11 zu interpretieren: Laut behandelndem Arzt ist das pathologische Abschneiden von Patient 11 beim DexCRH-Test auf die Einnahme von Antikonvulsiva zurückzuführen.

Bei Patient 18 wurde postoperativ nach Adrenalektomie links fünfmal der 24hUFC bestimmt. Hier wurden in keinem Fall erhöhten Cortisolkonzentrationen im Urin gemessen. Bei zwei Messungen ergaben sich sogar Sammelurine mit Cortisolkonzentrationen unterhalb des Referenzbereichs (19,4 bzw. 12,3 µg Cortisol/d) im Sinne eines noch nicht wieder korrekt arbeitenden HVL. Die Adrenalektomie kann von dieser Seite aus also als Therapieerfolg gewertet werden, da präoperativ deutlich pathologische Cortisolkonzentrationen im Urin zu messen waren. Aus diesem Grund tritt Patient 18 auch einmal bei den pathologischen und einmal bei den physiologischen Testergebnissen des 24hUFC in Erscheinung.

Ganz besonders sei noch einmal auf Patient 19 hingewiesen, der ähnlich wie beim low-dose-DexTest durch eine interessante Ergebniskonstellation im Laufe dreier Klinikaufenthalte innerhalb von 2½ Jahren auffiel. Zwar waren im April und im Oktober 1999 alle Sammelurine physiologisch, jedoch ergab das Ergebnis des DexCRH-Tests im April im Gegensatz zum Oktober einen Hypercortisolismus. Darüber hinaus ließ sich im August 2001 durch beide Tests ein Hypercortisolismus eruieren.

Bei zwei Patienten wurde der Urin einmal (2) bzw. zweimal (18) auch extern gesammelt. Das Ergebnis war jeweils pathologisch.

4.4.1.2.5 *Speichel-Cortisol-Tagesprofil*

Folgende Einschränkungen sind bei der Interpretation der Ergebnisse des Speichel-Cortisol-TP zu beachten:

Dieser Test wurde bei jedem Patienten während eines stationären Aufenthalts auch nur einmal durchgeführt. Zweimal kam es zu zwei Speichel-Cortisol-TP innerhalb zweier UKE-Aufenthalte (14, 20), einmal zu drei Speichel-Cortisol-TP innerhalb von drei Aufenthalten (19).

Bei den Patienten 8 und 19c wurde der Mitternachtswert um 22.00 Uhr, bei Patient 12 um 23.00 Uhr bestimmt.

Zusammenfassend sind folgende Besonderheiten zu beachten:

Bei Patient 7 wurde nur bei seinem zweiten stationären Aufenthalt ein Speichel-Cortisol-TP angefertigt.

Patient 14 wies bei seiner ersten Untersuchung im November 2001 zwar noch einen Rückgang von nur 31,6 % und damit eine fraglich aufgehobene zirkadiane Rhythmik auf, jedoch ergab sich ein Jahr später ein starker Rückgang der Cortisolkonzentration um 24.00 Uhr von 90,6 % und somit ein klar physiologisches Resultat. Im November 2002 wurde jedoch kein neuer DexCRH-Test angefertigt. Das physiologische Ergebnis beider Tests von Patient 14 ist jedoch etwas schwierig zu interpretieren, da sich die Ergebnisse auf einen zu diesem Zeitpunkt 12 Monate alten DexCRH-Test beziehen.

Trotz pathologischem Speichel-Cortisol-TP ergaben sich für Patient 19 nur beim ersten und beim letzten stationären Aufenthalt auch pathologische Ergebnisse des DexCRH-Tests.

Weiterhin fällt auf, dass sich für Patient 20 bei zwei Klinikaufenthalten innerhalb von vier Monaten deutliche zirkadiane Reduktionen der Cortisolkonzentration im Speichel ergaben, andererseits jedoch in beiden Fällen die DexCRH-Tests pathologisch ausfielen.

Externe Speichel-Cortisol-TP wurden nicht erstellt.

4.4.2 Bildgebende Diagnostik

4.4.2.1 Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik

Im Rahmen der bildgebenden Diagnostik wurden Kernspintomographien des Schädels zur Beurteilung der Hypophyse durchgeführt. Auch Magnetresonanztomographien zur Beurteilung der Nebennierenrinden kamen zur Anwendung.

Bildgebende Diagnostik aus anderen Häusern stand nicht zur Verfügung.

4.4.2.1.1 *Hypophysen-MRT*

Bei insgesamt zwölf Patienten (48 %) wurde im Rahmen der Diagnostik eine Magnetresonanztomographie des Schädels mit besonderer Berücksichtigung der Sella-Region durchgeführt (1, 3, 4, 6, 8, 10, 11, 12, 17, 18, 19, 23).

Bei acht Patienten verlief das Hypophysen-MRT ohne pathologischen Befund (1, 6, 8, 10b, 11, 17, 18, 23). Bei fünf Patienten ließ sich im MRT eine RF nachweisen (3, 4, 10a, 12, 19), wobei es sich bei Patient 3 laut Befund zwar um eine Auftreibung handelte, nicht jedoch im Sinne eines Adenoms, während es sich bei Patient 10a eindeutig um ein inaktives Adenom handelte. Ein zweites MRT nach sechs Monaten ergab bei Patient 19 einen unveränderten Befund (s. u.).

Aus dem direktem Vergleich der MRT-Befunde mit den Ergebnissen des DexCRH-Tests resultieren folgende Zusammenhänge:

Von den fünf Patienten mit nachweislicher Hypophysen-RF im MRT wiesen nur drei Patienten ebenfalls einen pathologischen DexCRH-Test auf (4, 12, 19a), während drei DexCRH-Tests ein physiologisches negatives Feedback der Cortisolkonzentration erkennen ließen (3, 10a, 19b).

Ein unauffälliger DexCRH-Test wurde bei sechs von acht Patienten (1, 6, 8, 10b, 17, 23) ohne hypophysärer RF attestiert. Nur bei zwei Patienten ohne pathologischen Befund im MRT deutete der DexCRH-Test auf ein morphologisches Korrelat eines Hypercortisolismus (11, 18).

4.4.2.1.2 *MRT der Nebennierenrinde*

Auf der Suche nach einem morphologischen Korrelat bei V. a. Cushing-Syndrom wurde bei 14 Patienten (56 %) ein MRT der Nebenniere angefertigt (1, 3, 5, 6, 7b, 8, 11, 14, 15, 18, 20, 21, 24, 25).

Bei sieben Patienten ergaben sich beim MRT der Nebennieren keine pathologischen Auffälligkeiten (1, 3, 6, 8, 11, 15, 21).

Für die sieben Patienten mit pathologischen RF der Nebennieren (5, 7, 14, 18, 20, 24, 25) ergaben sich folgende Befunde:

Bei Patient 5 fiel ein konstanter pathologischer Befund im Sinne einer RF rechts auf, so dass eine MRT- sowie eine endokrinologische Kontrolle nach sechs Monaten empfohlen wurde.

Bei den Patienten 14, 20 und 24 wurde eine NN-RF links im Sinne eines Adenoms diagnostiziert, bei der sich bei einer Kontrolle nach vier Monaten bei Patient 20 der Befund einer linksseitigen NN-RF konstanter Größe (größer als rechts) mit V. a. ein linksseitiges inaktives Adenom ergab. Die Kontrolle bei Patient 14 nach einem Jahr ergab einen unveränderten Befund.

Sowohl bei Patient 7b als auch bei Patient 18 zeigte sich in der MRT der Nebennieren eine bilaterale NN-RF. Bei Patient 7b lag laut Befund jedoch nur linksseitig ein Adenom vor, während es sich bei Patient 18 um eine bilaterale makronoduläre RF handelte.

Eine fragliche NN-RF wurde bei Patient 25 diagnostiziert, so dass eine gelegentliche Kontrolle mittels Sonographie empfohlen wurde.

Vergleicht man nun die Ergebnisse der bildgebenden Nebennierenrindendiagnostik mit den Resultaten des DexCRH-Tests, so ergibt sich folgendes Bild:

Von den acht Patienten ohne NN-RF ergab sich bei sechs Patienten eine regelrechte Suppression der Cortisolkonzentration nach Gabe der acht Dosen Dexamethason über vier Tage und der anschließenden Gabe von 1 µg CRH/kg Körpergewicht (1, 3, 6, 8, 10b, 21). Nur zwei Patienten wiesen erhöhte Cortisolkonzentrationen im DexCRH-Test auf (11, 15).

Von den Patienten mit einer RF im Bereich der NNR ergaben sich in fünf der sieben Fälle ebenfalls auffällige Befunde im DexCRH-Test im Sinne eines Hypercortisolismus (5, 7b, 18, 20, 24). Bekräftigt wurde der Befund von Patient 20 durch einen gleichlautenden Befund vier Monate später. Auch der im Gegensatz zum Ergebnis des NN-MRT physio-

logische Befund des DexCRH-Tests von Patient 14 konnte zwölf Monate später bestätigt werden.

Was die fragliche NN-RF (25) betrifft so konnte diese auch durch einen unauffälligen Befund im DexCRH-Test nicht verifiziert werden.

Auf die Schwierigkeiten bei der Befundung der Patienten 10 und 14 ist schon des öfteren hingewiesen worden.

4.4.2.2 Kritische Anmerkungen zur bildgebenden Diagnostik

4.4.2.2.1 Hypophysen-MRT

Bei den Patienten 10 und 19 wurde 2½ Jahre bzw. ½ Jahr nach dem ersten MRT zur Verlaufskontrolle eine zweite Kernspintomographie angefertigt.

Hinzuweisen ist in diesem Zusammenhang v. a. auf Patient 10, wo ein im April 1999 diagnostiziertes inaktives Hypophysenadenom im Oktober 2001 nicht mehr nachvollzogen werden konnte.

Da es sich, wie oben ausgeführt, bei den Patienten 3 und 10a zwar um Raumforderungen, nicht jedoch im Sinne eines aktiven Hypophysenadenoms handelte, ist hier der Vergleich mit dem DexCRH-Test nicht unter den gleichen Voraussetzungen wie bei den anderen pathologischen Ergebnissen möglich und somit nur bedingt aussagefähig.

4.4.2.2.2 MRT der Nebennierenrinde

Im Sinne einer Verlaufskontrolle wurde bei Patient 14 nach einem Jahr bzw. bei Patient 20 nach vier Monaten ein zweites MRT der Nebenniere angefertigt, die in beiden Fällen unveränderte Befunde ergaben.

4.4.2.3 Zusammenfassung der bildgebenden Diagnostik

Bei sieben Patienten wurde sowohl eine bildgebende Diagnostik der Sella-Region als auch der NNR durchgeführt (1, 3, 6, 8, 10b, 11, 18). Während bei fünf Patienten beide Untersuchungen unauffällig verliefen (1, 6, 8, 10b, 18), wurde bei Patient 3 eine Hypophysen-RF diagnostiziert, nicht jedoch im Sinne eines Adenoms (s. o.), während bei Patient 18 eine NN-RF links diagnostiziert wurde, die sich nach durchgeführter Adrenal-

ektomie links mit begleitender Splenektomie als adenomatöser Knoten ohne Anhalt für Malignität herausstellte (siehe auch: Chirurgische Therapie).

Die folgende Tabelle 10 vergleicht noch einmal die bildgebende Diagnostik mit den Ergebnissen des DexCRH-Tests:

Patient	Hypophysen-MRT	NN-MRT	DexCRH-Test
1	-	-	-
2	∅	∅	-
3	+ : kein Adenom	-	-
4	+	∅	+
5	∅	+ rechts, konstant	+
6	-	-	-
7a/b	∅ / ∅	∅ / + beidseits mit V. a. NNR-Adenom links	+ / +
8	-	-	-
9	∅	∅	-
10a/b	+ : inaktives Hypophysenadenom / -	∅ / ∅	-
11	-	-	+
12	+	∅	+
13	∅	∅	-
14a/b	∅ / ∅	+ : Adenom links / + unverändert	- / ∅
15	∅	-	+
16	∅	∅	-
17	-	∅	-
18	-	+ : makronoduläres Adenom beidseits.	+
19a/b/c	+ : Mikroadenom / unveränderter Befund / ∅	∅ / ∅ / ∅	+ ⁴ / - / +
20a/b	∅ / ∅	+ : links / + : links > rechts : V. a. inaktives Adenom konstanter Größe	+ / +
21	∅	-	-
22	∅	∅	-
23	-	∅	-
24	∅	+ links	+
25	∅	+ : fraglich	-

Tabelle 10: Vergleich zwischen bildgebender Diagnostik und Cortisolkonzentration nach Dexamethason-CRH-Test

⁴ Zwei DexCRH-Tests durchgeführt: beide pathologisch

4.5 Therapie und Verlauf

4.5.1 Chirurgische Therapie

Bei insgesamt sieben Patienten wurde versucht, das im Rahmen der diagnostischen Möglichkeiten gesicherte Cushing-Syndrom durch einen chirurgischen Eingriff kausal zu therapieren (4, 7, 9, 12, 18, 19, 20). Hier kam entweder die Adenomektomie bei M. Cushing im Sinne einer hypophysären RF zur Anwendung oder die Adrenalektomie bei cushingoidem Korrelat der NNR.

4.5.1.1 Adenomektomie

Bei vier Patienten (4, 9, 12, 19) wurde eine Adenomektomie zur kausalen Therapie des Cushing-Syndroms im Sinne eines M. Cushing angestrebt. Bei drei Patienten (4, 12, 19) kam es letztendlich zur Operation durch selektive transnasale Adenomektomie. Bei Patient 9 kam es auch zur neurochirurgischen Operation: Hier wurde jedoch ein transkranialer Eingriff aufgrund eines differentialdiagnostisch gesicherten Meningeoms des Planum sphenoidale durchgeführt. Die operativen Eingriffe erfolgten zwischen November 2001 und Mai 2003 in der neurochirurgischen Abteilung des UKE. Z. T. war präoperativ eine Lateralisation des Adenoms mittels Sinus-Cavernosus-Katheter notwendig. Die histologische Aufarbeitung erfolgte teilweise im Institut für Pathologie des Marienkrankenhauses Hamburg, z. T. in der Abteilung für Neuropathologie des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

Bei allen Patienten ergab sich bei der feingeweblichen Untersuchung ein Hypophysenadenom, immunoreaktiv für ACTH und somit der Beweis eines M. Cushing.

Präoperativ war bei zwei Patienten zur Lateralisation des Tumor eine Katheterisierung beider Sinus cavernosi durchgeführt worden (4, 12).

Postoperativ zeigte sich bei Patient 4 in der Hormondiagnostik ein unter dem Normbereich liegender ACTH-Wert und somit ein Hinweis auf eine erfolgreiche Tumoresektion bei komplikationslosem postoperativen Verlauf ohne ophthalmologische Ausfälle oder Diabetes insipidus. Empfohlen wurden die Durchführung eines Kontroll-MRT nach vier Monaten, eine Hormondiagnostik nach zwei Wochen sowie engmaschige endokrinologische Kontrollen.

Patient 12 wurde einen Monat nach der Diagnosestellung operiert. Präoperativ fiel ein grenzwertig physiologisches Speichel-Cortisol-TP auf. Eine einzelne ACTH- und Cortisolmessung morgens um 8.00 Uhr ergab physiologische Serumkonzentrationen. Postoperativ zeigte sich ein komplikationsloser Verlauf. Eine Überprüfung der HVL-Funktion ergab Normwerte für die thyreotrope und die gonadotrope Achse. Ein Kontroll-MRT und endokrinologische Untersuchungen wurden für sechs Monate bzw. vier Wochen postoperativ empfohlen.

Die Adenomektomie bei Patient 19 wurde 1½ Monate nach dem dritten Krankenhausaufenthalt durchgeführt. Auch hier verlief die postoperative Phase komplikationslos, abgesehen von einem verzögerten Abfall des Cortisols in den subnormalen Bereich, so dass eine Substitution mit Hydrocortison zeitweise nötig war. Die zirkadiane Rhythmik bei einem postoperativ durchgeführten Speichel-Cortisol-TP konnte (noch nicht wieder) nachgewiesen werden. Engmaschige Kontrollen wurden empfohlen.

4.5.1.2 Adrenalektomie

Zur kurativen Therapie des Cushing-Syndroms wurde bei nachgewiesener adrener RF bei drei Patienten eine Entfernung der pathologisch veränderten Nebenniere durchgeführt (7, 18, 20). Zwei Eingriffe erfolgten in der Abteilung für Viszeralchirurgie des UKE (18, 20) im April bzw. November 2000, der dritte Patient wurde in der urologischen Abteilung des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf operiert (7). In allen drei Fällen wurde eine linksseitige Adrenalektomie durchgeführt, in einem Fall kombiniert mit einer Splenektomie (18).

Für Patient 7 war der weitere Verlauf nicht nachzuvollziehen, da in der Urologie keine Akten über den Patienten vorlagen und nicht zu ermitteln war, ob der Patient zur Operation vorstellig geworden war. Geplant war eine Adrenalektomie links bei NN-RF beidseits mit V. a. NNR-Adenom links.

Die histologische Untersuchung des Operationspräparates von Patient 18 ergab einen makronodulären Umbau der NNR mit adenomatösen NN-RF-Knoten ohne Anhalt für Malignität und somit die gesicherte Diagnose eines Nebennierenrindenadenoms. Postoperativ wurde insgesamt fünfmal das freie Cortisol im 24-h-Sammelurin bestimmt. Hier ergaben sich ebenso wie beim zweifach postoperativ durchgeführten Cortisol-TP keine pathologischen Befunde. Beim nach dem Eingriff durchgeführten CRH-Test zeigte sich ein submaximaler Anstieg von ACTH und Cortisol, entsprechend der langanhaltenden

Suppression der rechten Nebenniere. Es wurde eine ambulante Kontrolle der bestehenden Hypertonustherapie bei rezidivierenden hypertensiven Krisen angeregt. Außerdem wurden engmaschige Kontrollen der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse in der endokrinologischen Ambulanz empfohlen. Die bestehende Pankreatitis wurde als steroid-induziert angesehen.

Die operative Entfernung der linken Nebenniere erfolgte bei Patient 20 sechs Wochen nach dem letzten Klinikaufenthalt. In diesem Fall konnte ebenfalls ein Nebennierenrindenadenom gesichert werden. Der postoperative Verlauf gestaltete sich problemlos. Im CRH-Test zeigte sich eine ausreichende Stimulierbarkeit der Cortisolsekretion, so dass eine endokrinologische Kontrolle nach zwei Monaten angestrebt wurde, die jedoch in der endokrinologischen Ambulanz nicht stattgefunden zu haben scheint.

4.5.2 Konservative Therapie

Zur Therapie der konservativ behandelten Patienten: siehe Abschnitt 4.2.2.

4.6 Ergebnisauswertung

4.6.1 Geschlechtsverteilung

In Übereinstimmung mit verschiedenen anderen Arbeiten konnte auch im vorliegenden Patientenkollektiv ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts festgestellt werden [Herrmann 1987]. Das Verhältnis von Männern zu Frauen betrug 1 : 2,1. Andere Arbeiten ergaben z. B. Verhältnisse von 1 : 3,6 [Korioth 1986] oder auch 1 : 4 [Klein und Reinwein 1978].

4.6.2 Altersverteilung

Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt des DexCRH-Tests 18 Jahre alt, der älteste Patient 71 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 42,76 Jahre. Der Altersgipfel (36 %) lag zwischen 30 und 39 Jahren. Andere Arbeiten kamen zu ähnlichen Ergebnissen [McCance et al. 1993]. 1986 wurde im Rahmen einer Studie eine Altersspanne von 16 bis 67 Jahren mit einem Altersdurchschnitt von 37,3 Jahren eruiert [Korioth 1986].

4.6.3 Biochemische Diagnostik

4.6.3.1 Die etablierten Tests zur Diagnostik eines Cushing-Syndroms

Im folgenden schließt sich eine vergleichende kurze Zusammenfassung der Ergebnisse der etablierten Tests der Cushing-Diagnostik mit dem DexCRH-Test an:

Beim Vergleich der Ergebnisse des DexCRH-Tests mit dem lowdoseDex-Test ergab sich eine Korrelation von 0,57863008. Rückschlüsse vom etablierten Hemmtest auf den DexCRH-Test sind also nur bedingt möglich.

Das Cortisol-Tagesprofil zeigte beim Vergleich mit dem DexCRH-Test eine relativ ausgeprägte Korrelation von 0,68241538, die Bestimmung des 24hUFC resultierte assayabhängig in Korrelationen zwischen 0,58123873 und 0,99006405. Die „schlechteste“ Korrelation ergab sich beim Speichel-Cortisol-TP mit 0,46790677.

4.6.3.2 Der Dexamethason-CRH-Test und die Scoretabelle

Der Vergleich des relativen Scorewertes der etablierten Tests zur Diagnostik eines Hypercortisolismus mit der absoluten Cortisolkonzentration im Serum nach Gabe von Dexamethason und CRH ergab eine Korrelation von 0,69012842. Rückschlüsse vom DexCRH-Test auf das Vorliegen eines Hypercortisolismus sind also nur in begrenztem Maße möglich (s. Tabelle 11).

	DexCRH-Test: $\geq 14 \mu\text{g/l}$: Cushing-Syndrom	DexCRH-Test: $< 14 \mu\text{g/l}$: Pseudo-Cushing-Syndrom	Summe
Relativer Score: $\geq 0,625$	4, 18, 19	13	4
Relativer Score $< 0,375$	5, 7, 11, 15, 20	1, 2, 3, 6, 8, 9, 10, 14, 16, 17, 21, 22, 23, 25	19
Summe	8	15	23
Rel. Score $0,375 < x < 0,625$	12, 24		

Tabelle 11: Verteilung zwischen Dexamethason-CRH-Test und relativem Score im Patientenkollektiv

Ein relativer Score zwischen 0,375 und 0,625 im Rahmen der etablierten Diagnostik konnte weder einem Cushing-Syndrom noch einem Pseudo-Cushing-Syndrom zugeordnet werden. Bei der Berechnung von Spezifität und Sensitivität können diese Werte im folgenden nicht berücksichtigt werden.

4.6.4 Bildgebende Diagnostik

Beim Vergleich des DexCRH-Test mit der bildgebenden Diagnostik wird untersucht, in wie vielen Fällen einem pathologischen kernspintomographischen Befund auch laborchemisch ein Cushing-Syndrom mit morphologischem Korrelat zugeordnet werden konnte (Tabellen 12 und 13).

4.6.4.1 Hypophysen-MRT

Selbstverständlich sind hier nur vergleichende Aussagen bei Patienten möglich, bei denen auch ein Hypophysen-MRT durchgeführt wurde. Der Anteil der Patienten, die nicht kernspintomographisch untersucht wurden, muss bei dieser Betrachtung vernachlässigt werden. Gleiches gilt in entsprechender Weise für das Nebennierenrinden-MRT.

Beim Vergleich der Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik der Sellaregion mit den Ergebnissen des DexCRH-Tests ergeben sich die Befunde:

	DexCRH-Test: > 14 µg/l: Cushing-Syndrom	DexCRH-Test: < 14 µg/l: Pseudo-Cushing-Syndrom	Summe
Hypophysen-MRT: pathologisch	4, 12, 19a	3, 10a, 19b	6
Hypophysen-MRT: physiologisch	11, 18	1, 6, 8, 10b, 17, 23	8
Summe	5	9	14
Hypophysen-MRT: nicht durchgeführt	5, 7a, 7b, 15, 19c, 20a, 20b, 24	2, 9, 13, 14a, 14b, 16, 21, 22, 25	

Tabelle 12: Verteilung zwischen Dexamethason-CRH-Test und Hypophysenbildung im Patientenkollektiv

Hieraus resultieren eine Sensitivität von 60 % sowie eine Spezifität von 66 %.

4.6.4.2 Nebennierenrinden-MRT

Beim Vergleich der bildgebenden Nebennierenrindendiagnostik mit den Resultaten des DexCRH-Tests resultieren die folgenden Ergebnisse:

	DexCRH-Test: > 14 µg/l: Cushing-Syndrom	DexCRH-Test: < 14 µg/l: Pseudo-Cushing-Syndrom	Summe
NNR-MRT: pathologisch	5, 7b, 18, 20a, 20b, 24	14b, 14b, 25	9
NNR-MRT: physiologisch	11, 15	1, 3, 6, 8, 21	7
Summe	8	8	16
NNR-MRT: nicht durchgeführt	4, 7a, 12, 19a, 19c	2, 9, 10a, 10b, 13, 16, 17, 19b, 22, 23	

Tabelle 13: Verteilung zwischen Dexamethason-CRH-Test und Nebennierenrindenbildung im Patientenkollektiv

In 75 % der Fälle konnte einem pathologischen DexCRH-Test auch ein pathologisches morphologisches Korrelat zugeordnet werden. Dieser Wert spiegelt die Sensitivität wider. Die Spezifität betrug 62,5 %.

Sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität des DexCRH-Tests im Vergleich zu beiden Kernspinnuntersuchungen ist also als mäßig einzustufen.

4.6.5 Statistische Auswertung

4.6.5.1 Sensitivität

Aus den in Tabelle 11 aufgelisteten Ausführungen ergibt sich eine Sensitivität des DexCRH-Tests für das Cushing-Syndrom von 37,5 %, d. h. nur ein gutes Drittel aller Fälle von Cushing-Syndrom wurde durch den DexCRH-Test auch als solches erkannt; die Ergebnisse des DexCRH-Tests bei den anderen Patienten deuteten eher auf ein Pseudo-Cushing-Syndrom hin. Die Sensitivität des DexCRH-Tests ist vor dem Hintergrund der hiesigen Daten also als sehr schlecht zu bewerten und für den klinischen Gebrauch als nicht empfehlenswert anzusehen.

4.6.5.2 Spezifität

Aus Tabelle 11 ergibt sich eine Spezifität von 93,3 % und damit ein Wert, der die 1993 und 1998 von Yanovski et al. ermittelten Spezifität (100 %) nahezu erreicht [Yanovski et al. 1993; Yanovski et al. 1998]. Die Spezifität, d. h. der Ausschluss eines Cushing-Syndroms bei Nicht-Vorliegen desselben und damit die Verifizierung eines Pseudo-Cushing-Syndroms, ist mit dem DexCRH-Test also in befriedigendem Maße möglich.

Während also ein Pseudo-Cushing-Syndrom mit Hilfe des DexCRH-Tests in nahezu allen Fällen erkannt wurde, war eine enge Korrelation zwischen pathologischen hohen Cortisolkonzentrationen im Serum bei den etablierten Tests und einer pathologisch hohen Cortisolkonzentration im Serum bei Durchführung des DexCRH-Tests im Sinne eines Cushing-Syndroms nicht gegeben.

Mit einer Korrelation von 0,69012842 zwischen der etablierten Diagnostik einerseits und dem DexCRH-Test andererseits konnte nur eine mäßige Übereinstimmung zwischen den etablierten Tests und dem neuen DexCRH-Test gezeigt werden.

V. Diskussion

Bei etwa 90 % der Patienten mit gesichertem Hypercortisolismus (Bestimmung des freien Cortisols im 24-h-Sammelurin, niedrigdosierter Dexamethason-Hemmtest, Cortisol-Tagesprofil sowie Speichel-Cortisol-Tagesprofil) ist die Diagnose eines Cushing-Syndroms durch Nachweis eines morphologischen Korrelats mit ausreichender Sicherheit zu stellen. Bei ca. 10 % aller Patienten mit bestehendem Hypercortisolismus lässt sich jedoch kein morphologisches Korrelat eruieren. Dieses sog. Pseudo-Cushing-Syndrom ist vom Cushing-Syndrom klar abzugrenzen. Es ist unter anderem bedingt durch chronischen physischen und psychischen Stress (z. B. Operation, Depression), Alkoholabusus und bestimmte Medikamente (z. B. Antikonvulsiva, orale Kontrazeptiva). Im Rahmen dieser Dissertation sollte geklärt werden, ob es mittels des Dexamethason-CRH-Tests möglich ist, Patienten mit Pseudo-Cushing-Syndrom von Patienten mit Cushing-Syndrom zu differenzieren. Cortisolkonzentrationen $< 14 \mu\text{g/l}$ nach Dexamethasonvorbehandlung und anschließendem CRH-Test wurden hierbei im Sinne eines Pseudo-Cushing-Syndroms, Cortisolkonzentration $> 14 \mu\text{g/l}$ im Sinne eines Cushing-Syndroms gewertet. Um die hormonanalytischen Befunde zur Sicherung des Hypercortisolismus (s. o.) mit dem DexCRH-Test vergleichen zu können, wurden diese in einer Scoretabelle zusammengefasst und pathologische Befunde mit 1, fragliche mit 0,5 und physiologische Befunde mit 0 Punkten bewertet. Hieraus wurde der relative Score als Quotient aus tatsächlichem und theoretisch maximal möglichem Score erstellt. Bei relativen Scorewerten $\leq 0,375$ lag definitionsgemäß kein Cushing-Syndrom vor, relative Scorewerte $\geq 0,625$ wurden im Sinne eines laborchemisch nachgewiesenen Cushing-Syndroms gewertet. Relative Scorewerte innerhalb des Intervalls von 0,375 und 0,625 konnten ein Cushing-Syndrom weder bestätigen noch ausschließen. Sie konnten daher bei der Berechnung von Sensitivität und Spezifität nicht berücksichtigt werden. Im Anschluss an die biochemische Diagnostik wurden die Ergebnisse des DexCRH-Tests mit den Ergebnissen der bildgebenden Diagnostik (Hypophysen-MRT, Nebennieren-MRT) verglichen. Aussagen über Patienten, bei denen die jeweilige laborchemisch-diagnostische bzw. bildgebende Diagnostik nicht durchgeführt wurde, sind natürlich nicht möglich. Insofern beziehen sich die Prozentangaben auch nur auf die Zahl der tatsächlich mit dem entsprechenden Diagnostikum Untersuchten.

Insgesamt lagen mir für die vorliegende Dissertation die Daten von 25 Patienten vor. Patientendaten, die außerhalb des UKE in anderen medizinischen Einrichtungen erhoben

worden waren, wurden zwar vermerkt, konnten jedoch nicht in die statistische Auswertung der Daten mit eingehen. Hiervon waren vier Patienten betroffen.

Betrachtet man nun konkret die Ergebnisse, so fallen die folgenden Sachverhalte ins Auge:

Sowohl was die Geschlechts- als auch die Altersverteilung des Cushing-Syndroms innerhalb des vorliegenden Patientenkollektivs anbelangt, konnten ähnliche Verteilungen mit einem Überwiegen des weiblichen Anteils in der dritten und vierten Lebensdekade ähnlich wie in anderen Arbeiten gefunden werden [Klein und Reinwein 1978; Koriath 1986; McCance et al. 1993].

In Bezug auf die Symptomatik, mit der die Patienten zur Aufnahme kamen, ist zu erwähnen, dass auch typische cushingoide Symptome wie Adipositas, Hypertonus, diabetogene Stoffwechsellage oder Osteoporose nicht so häufig in Erscheinung traten, wie zu erwarten gewesen wäre. Während z. B. ein Hypertonus bei ca. 85 % der Patienten als typisches Symptom eines Cushing-Syndroms jeglicher Genese zu finden ist [Braun und Renz-Polster 2001], ließen sich im vorliegenden Patientenkollektiv nur in 64 % der Fälle erhöhte Blutdruckwerte nachweisen.

Zu den Ergebnissen der laborchemisch-hormonellen Diagnostik ist folgendes zu sagen:

Die Patienten, die mittels der etablierten Tests mit hinreichender Sicherheit als Patienten mit Cushing-Syndrom klassifiziert wurden, wiesen in 75 % der Fälle auch einen DexCRH-Test im Sinne eines Cushing-Syndroms auf mit erhöhten Cortisolkonzentrationen im Serum nach Gabe von Dexamethason und CRH. Die Patienten, bei denen mittels der etablierten hormonell-laborchemischen Diagnostik ein Cushing-Syndrom ausgeschlossen werden konnte im Sinne eines Pseudo-Cushing-Syndroms, wiesen in 73,68 % der Fälle einen unauffälligen DexCRH-Test auf. Bei zwei Patienten ließ das Ergebnis der etablierten Tests die Diagnose bzw. den Ausschluss eines Cushing-Syndroms nicht zu. In beiden Fällen verlief der DexCRH-Test pathologisch. Rückschlüsse von den Ergebnissen der etablierten Diagnostik auf den DexCRH-Test sind also nur in mäßigem Ausmaß möglich.

Die Korrelationen zwischen den etablierten Tests zur Diagnostik eines Cushing-Syndroms und dem DexCRH-Test schwanken stark. Sie liegen zwischen 0,46790677 (Speichel-Cortisol-Tagesprofil) und 0,99006405 (assayabhängig beim freien Cortisol im 24-h-

Sammelurin). Somit sind z. T. Rückschlüsse vom DexCRH-Test auf die etablierte Diagnostik gut möglich. Die Korrelation ist bei den beiden folgenden Tests als hoch einzustufen: Cortisol-Tagesprofil: 0.68241538, Signifikanz $\alpha = 0,001$; 24-h-UFC bei assaybedingtem Referenzbereich $< 130 \mu\text{g}$ Cortisol/d, Signifikanz $\alpha = 0,001$. Z. T. ist die Korrelation jedoch auch als mittelmäßig anzusehen. Dies gilt für die folgenden Tests: LowdoseDex-Test: 0,57863008, Signifikanz $\alpha = 0,02$; 24hUFC bei assaybedingtem Referenzbereich $20-90 \mu\text{g}$ Cortisol/d: 0.58123873, Signifikanz $\alpha = 0,01$; Speichel-Cortisol-TP: 0.46790677, Signifikanz $\alpha = 0,05$.

Fasst man alle etablierten Tests zusammen ergibt sich eine Korrelation von 0,69012842. Diese Korrelation ist als hoch zu bewerten (bei einer Signifikanz $\alpha = 0,01$).

Die Signifikanz der Korrelation als Maß für die Irrtumswahrscheinlichkeit bewegt sich wie oben ausgeführt zwischen 0,1 % und 5 %. Da eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % als noch zu tolerieren festgelegt ist, darf man mit ausreichender Sicherheit davon ausgehen, dass die angegebenen Korrelationen zwischen den etablierten Tests und dem DexCRH-Test in der angegebenen Weise bestehen und somit statistisch signifikant sind.

In 60 % der Fälle, in denen mittels der bildgebenden Diagnostik ein Cushing-Syndrom im Sinne einer pathologischen RF im Bereich der Sella-Region bzw. der Nebenniere diagnostiziert werden konnte, ergab sich auch durch den DexCRH-Test eine aufgehobene Supprimierung der Cortisolkonzentration im Serum (dreimal hypophysäre RF, fünfmal RF der Nebenniere).

Die bildgebende Diagnostik lässt also nur in mäßigem Ausmaß Schlüsse auf das Ergebnis eines evtl. durchzuführenden DexCRH-Tests zu. 73,3 % der Patienten mit unauffälliger Sella-Region und unauffälliger Nebennierenrindenregion ließen auch im DexCRH-Test keinen Anhalt für einen Hypercortisolismus erkennen. Die bildgebende Diagnostik liefert also bei weitem nicht immer einen hinreichenden Hinweis auf das Ergebnis des DexCRH-Tests.

Die ermittelte Sensitivität des DexCRH-Tests von 37,5 %, welches als Maß für den Anteil der Patienten gilt, die bei pathologischem DexCRH-Test mittels der etablierten Diagnostik bzw. eines vorliegenden histopathologisch untersuchten Operationspräparats auch wirklich ein Cushing-Syndrom eruieren ließen, steht im Gegensatz zu der sowohl 1993 als

auch zur 1998 veröffentlichten Arbeit von Yanovski et al., die die Sensitivität des DexCRH-Tests mit 100 % angaben [Yanovski et al. 1993; Yanovski et al. 1998].

Was die Spezifität anbelangt, welche den Anteil der Patienten mit physiologischem DexCRH-Test angibt, bei denen sich kein Cushing-Syndrom mittels der hormonell-laborchemischen bzw. bildgebenden Diagnostik eruieren ließ, so kommt die vorliegende Arbeit zu ähnlichen Ergebnissen wie Yanovski et al. Zwar wird eine Spezifität von 100 % nicht erreicht, jedoch ist mit 93,3 % eine ausreichende Ausschlussmöglichkeit eines Cushing-Syndroms bei Vorliegen eines physiologischen Testergebnisses des DexCRH-Tests möglich.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Dissertation kann daher geschlossen werden, dass sich der DexCRH-Test wegen seiner niedrigen Sensitivität nicht als Screeningtest eignet, um Patienten mit einem Cushing-Syndrom von denen mit einem Pseudo-Cushing-Syndrom zu unterscheiden. Aufgrund der hohen Spezifität eignet sich der DexCRH-Test jedoch als Bestätigungstest für das Nicht-Vorliegen eines Cushing-Syndroms.

Zur grundsätzlichen Problematik der Dissertation ist folgendes anzuführen: Statistische Überlegungen und Berechnungen nehmen mit der Größe der Fallzahl des vorliegenden Patientenkollektivs an Relevanz und Aussagekraft zu, da bei hoher Fallzahl eventuelle Ausreißer und individuelle Fehler, wie z. B. Ablesefehler, nicht so stark ins Gewicht fallen wie es bei kleinerer Fallzahl der Fall ist. Da in der vorliegenden Dissertation die Fallzahl mit insgesamt 25 Patienten sehr gering ist, sind die Ergebnisse, die sich im Rahmen dieser Arbeit ergeben haben mit einer gewissen Vorsicht zu interpretieren. Die Diskrepanz meiner Ergebnisse zu denen von Yanovski et al. kann also u. U. durch die geringe Grundgesamtheit mitbedingt sein.

Als weiteres Problem stellte es sich dar, dass gerade der Verlauf der Diagnostik und Therapie der konservativ behandelten Patienten nur schwer und z. T. sehr lückenhaft nachzuvollziehen war. Bei einem Teil der Patienten waren die Daten zu Kontrolluntersuchungen im weiteren Verlauf nicht auffindbar. Ein anderer Teil des Patientenkollektivs erschien nicht zu geplanten Kontrolluntersuchungen im UKE und konnte so nicht weiter verfolgt werden.

Im weiteren ist darauf hinzuweisen, dass ein Vergleich zwischen dem DexCRH-Test und der tatsächlich vorliegenden Diagnose nur bedingt möglich scheint. Abgesehen von der chirurgischen Therapie mit histologischer Untersuchung eines Operationspräparats ist im Rahmen dieser Dissertation ein Ausschluss bzw. ein Beweis eines Cushing-Syndroms nur

anhand der ebenfalls nicht beweisenden etablierten biochemischen Basisdiagnostik erfolgt. Das Ergebnis des DexCRH-Tests wird also größtenteils mit einem Patientenkollektiv verglichen, bei dem die abschließende Diagnose nicht mit absoluter Sicherheit vorliegt, sondern auf Surrogatparameter zurückgreift. Auch diese Sachverhalte könnten die Diskrepanz zu den Ergebnissen von Yanovski et al. bedingen.

VI. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde untersucht, ob es mittels des Dexamethason-CRH-Tests (DexCRH-Test) möglich ist Patienten mit Cushing-Syndrom von Patienten mit Pseudo-Cushing-Syndrom zu differenzieren. Hierzu stand mir ein Patientenkollektiv aus 17 weiblichen und 8 männlichen Personen im Alter von 18 bis 71 Jahren zur Verfügung. Die Geschlechts- und Altersverteilung des Cushing-Syndroms entspricht damit weitestgehend den Ergebnissen anderer Autoren.

Die Ergebnisse des DexCRH-Tests wurden mit den Ergebnissen der endokrinologischen Cushing-Basisdiagnostik (freies Cortisol im 24-Stunden-Sammelurin, niedrigdosierter Dexamethason-Hemmtest, Cortisol-Tagesprofil und Speichel-Cortisol-Tagesprofil) verglichen. Je mehr Tests der Basisdiagnostik pathologisch ausfielen, desto wahrscheinlicher war die Diagnose Cushing-Syndrom. Mit dem DexCRH-Test wurde zwischen Pseudo-Cushing-Syndrom (Cortisolkonzentration $\leq 14 \mu\text{g/l}$) und Cushing-Syndrom (Cortisolkonzentration $> 14 \mu\text{g/l}$) differenziert. Im folgenden wurden die Korrelationen zwischen dem DexCRH-Test und der Basisdiagnostik berechnet. Mit Ausnahme des Speichel-Cortisol-Tagesprofils ergaben sich zwischen der Basisdiagnostik und dem DexCRH-Test gute Korrelationen im Bereich von $\approx 0,57$ bis $0,99$ bei Signifikanzen α zwischen $0,001$ und $0,02$. Insgesamt besteht zwischen Basisdiagnostik und DexCRH-Test eine Korrelation von $\approx 0,69$ ($\alpha = 0,01$).

Betrachtet man nun noch die Sensitivität bzw. Spezifität des DexCRH-Tests, so ergibt sich folgendes Bild: Die Sensitivität des DexCRH-Tests zur Erkennung eines Cushing-Syndroms beträgt nur $37,5\%$, wohingegen eine Spezifität einen Wert von $93,3\%$ erreicht. Der DexCRH-Test ist somit als Screeningmethode zur Diagnostik eines Cushing-Syndroms in Abgrenzung zum Pseudo-Cushing-Syndrom für den klinischen Gebrauch nicht zu nutzen; wohl aber ist es möglich mit Hilfe des DexCRH-Tests mit ausreichender Sicherheit ein vorliegendes Pseudo-Cushing-Syndrom zu bestätigen.

VII. Anhang

Abkürzungsverzeichnis

24hUFC	urinary free cortisol im 24-Stunden Sammelurin
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
AGS	Adrenogenitales Syndrom
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CBG	corticosteroid binding globulin (=Transcortin)
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
CT	Computertomographie
d	Tag
DD	Differentialdiagnose
DexCRH-Test	Dexamethason-CRH-Test
d. h.	das heißt
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
DHT	Dihydrotestosteron
DNA	Desoxyribonukleinsäure
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
ggf.	gegebenenfalls
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon (=LHRH)
GRH	Growth hormone releasing hormone
h	Stunde
HHL	Hypophysenhinterlappen
HSP	heat shock proteins
HVL	Hypophysenvorderlappen
K ⁺	Kalium
IDDM	insulin-dependent diabetes mellitus
KG	Körpergewicht
l	Liter
LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon (=GnRH)
lowdoseDex-Test	Niedrigdosierter Dexamethason-Hemmtest
M.	Morbus
MRT	Magnetresonanztomographie
MSH	Melanozytenstimulierendes Hormon
µg / mg / ng / kg	Mikrogramm / Milligramm / Nanogramm / Kilogramm
Mio.	Million
mm	Millimeter
Na ⁺	Natrium
NIDDM	non-insulin-dependent diabetes mellitus
NLS	Nuclear Lokalization Signals
NN	Nebenniere
NNM / NNR	Nebennierenmark / Nebennierenrinde
o. g.	oben genannt

OP	Operation
pANCA	perinukleäres Antigen in neutrophilen Granulozyten (Myeloperoxidase)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PIF	Prolaktin-Inhibiting-Faktor (=Dopamin)
PRL	Prolaktin
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RF	Raumforderung
sog.	sogenannt
STH	Somatotropes Hormon
TP	Tagesprofil
TRH	Thyrotropin Releasing Hormon
TSH	Thyroideastimulierendes Hormon
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
u. U.	unter Umständen
V. a.	Verdacht auf
v. a.	vor allem
WV	Wiedervorstellung
ZNS	Zentralnervensystem
s. o. / s. u.	siehe oben /siehe unten
z. A.	zum Ausschluss
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach
z. T.	zum Teil

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Der Glucocorticoid-Kreislauf
- Abbildung 2:** Die adrenale Steroidbiosynthese
(aus: Braun J, Renz-Polster H: Basislehrbuch Innere Medizin. Urban und Fischer Verlag München-Jena 2. Auflage:2001 735-758)
- Abbildung 3:** Symptomatik des Cushing-Syndroms
(aus: Braun J, Renz-Polster H: Basislehrbuch Innere Medizin. Urban und Fischer Verlag München-Jena 2. Auflage:2001 735-758)
- Abbildung 4:** Diagnostisches Vorgehen beim Cushing-Syndrom
(aus: Braun J, Renz-Polster H: Basislehrbuch Innere Medizin. Urban und Fischer Verlag München-Jena 2. Auflage:2001 735-758)
- Abbildung 5:** Geschlechtsverteilung
- Abbildung 6:** Altersverteilung
- Abbildung 7:** Vergleich zwischen Dexamethason-CRH-Test und niedrig-dosiertem Dexamethason-Hemmtest Patient 1-13
- Abbildung 8:** Vergleich zwischen Dexamethason-CRH-Test und niedrig-dosiertem Dexamethason-Hemmtest Patient 15-24
- Abbildung 9:** Korrelation zwischen Dexamethason-CRH-Test und niedrig-dosiertem Dexamethason-Hemmtest
- Abbildung 10:** Vergleich zwischen Dexamethason-CRH-Test und Cortisol-Tagesprofil Patient 1-12
- Abbildung 11:** Vergleich zwischen Dexamethason-CRH-Test und Cortisol-Tagesprofil Patient 14-25
- Abbildung 12:** Korrelation zwischen Dexamethason-CRH-Test und Veränderung der Cortisolkonzentration im Cortisol-Tagesprofil zwischen 8.00 Uhr und 20.00 Uhr in %
- Abbildung 13:** Vergleich zwischen Dexamethason-CRH-Test und freiem Cortisol im 24-h-Sammelurin Patient 1-9
- Abbildung 14:** Vergleich zwischen Dexamethason-CRH-Test und freiem Cortisol im 24-h-Sammelurin Patient 10a-19a

- Abbildung 15:** Vergleich zwischen Dexamethason-CRH-Test und freiem Cortisol im 24-h-Sammelurin Patient 19b-25
- Abbildung 16:** Korrelation zwischen Dexamethason-CRH-Test und freiem Cortisol im 24-h-Sammelurin (Referenzbereich 20-90 µg/d)
- Abbildung 17:** Korrelation zwischen Dexamethason-CRH-Test und freiem Cortisol im 24-h-Sammelurin (Referenzbereich <130 µg/d)
- Abbildung 18:** Vergleich zwischen Dexamethason-CRH-Test und Speichel-Cortisol-Tagesprofil Patient 1-13
- Abbildung 19:** Vergleich zwischen Dexamethason-CRH-Test und Speichel-Cortisol-Tagesprofil Patient 14a-23
- Abbildung 20:** Korrelation zwischen Dexamethason-CRH-Test und Veränderung der Cortisolkonzentration im Speichel-Cortisol-Tagesprofil zwischen 8.00 Uhr und 24.00 Uhr in %
- Abbildung 21:** Korrelation zwischen relativem Score der Basisdiagnostik und der Cortisolkonzentration nach Dexamethason-CRH-Test

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1:** Ätiologie des nicht-iatrogenen Cushing-Syndroms
- Tabelle 2:** Interpretationsschlüssel der laborchemisch-hormonellen Diagnostik
- Tabelle 3:** Interpretationsschlüssel der bildgebenden Diagnostik
- Tabelle 4:** Cushingoide Symptomatik des Patientenkollektivs
- Tabelle 5:** Weitere endokrinologische Symptomatik des Patientenkollektivs
- Tabelle 6:** Korrelationskoeffizienten der hormonell-laborchemischen Diagnostik
- Tabelle 7:** Signifikanz der Korrelationskoeffizienten der hormonell-laborchemischen Diagnostik
- Tabelle 8:** Befundkonstellation der hormonell-laborchemischen Diagnostik
- Tabelle 9:** Vergleich zwischen relativem Score der Basisdiagnostik und Cortisolkonzentration nach Dexamethason-CRH-Test
- Tabelle 10:** Vergleich zwischen bildgebender Diagnostik und Cortisolkonzentration nach Dexamethason-CRH-Test
- Tabelle 11:** Verteilung zwischen Dexamethason-CRH-Test und relativem Score im Patientenkollektiv
- Tabelle 12:** Verteilung zwischen Dexamethason-CRH-Test und Hypophysenbildung im Patientenkollektiv
- Tabelle 13:** Verteilung zwischen Dexamethason-CRH-Test und Nebennierenrindenbildung im Patientenkollektiv

Literaturverzeichnis

Bamberger CM, Else T, Bamberger AM, Beil FU, Schulte HM: Regulation of the human interleukin-2 gene by the α and β isoforms of the glucocorticoid receptor. *Mol Cell Endocrinol* 1997 136 23-28

Barwich D, Bahner F: Pituitary tumors in adrenalectomised patients with Cushing's disease. *Treatment of pituitary adenomas*. Thieme Verlag. Stuttgart. 1978 326-330

Benker G, Schulte HM, Günther RW, Reinwein D: Diagnostische Strategien beim Cushing-Syndrom. In: Allolio B, Schulte HM: *Moderne Diagnostik und therapeutische Strategien bei Nebennierenerkrankungen*. Schattauer Verlag 1990 73-136

Betzold R: Differentialdiagnose zwischen hypothalamisch-hypophysärem Cushing-Syndrom und dem ektope ACTH-Syndrom. *Dissertation. Med. Fakultät der Universität Düsseldorf*. 1979 1-4

Böcker W, Denk H, Heitz PU: *Pathologie*. Urban und Fischer. München-Jena. 2. Auflage 2001 405-417

Boumpas DT, Paliogianni F, Anastassiou ED, Balow JE. Glucocorticoid action on the immune system: molecular and cellular aspects. *Clin and Exp Rheumatology* 1991; 9:413-423

Braun J, Renz-Polster H: *Basislehrbuch Innere Medizin*. Urban und Fischer Verlag München-Jena 2. Auflage:2001 735-758

Brown-Sequard CE: Recherches experimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrenales. *Arch gen med* 1856; 8:385

Bühling KJ, Lepenies J, Witt K: *Intensivkurs: Allgemeine und spezielle Pathologie*. Urban und Fischer. München-Jena. 2. Auflage 2000 309-315

Burgis E: Intensivkurs: Allgemeine und spezielle Pharmakologie. Urban und Fischer Verlag München-Jena 2. Auflage: Oktober 2001. 369-374

Cushing H: The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). Bull Johns Hopk Hosp 1932; 50:137-195

David R, August G, Gandy HM: A virilising adrenal tumor with borderline elevation of urinary ketosteroids. Pediatrics 1968 42 139-148

Eddy RL, Jones AL, Gilliland PF, Ibara JD jr, Thompson JQ, McMurray JF jr: Cushing's syndrome: a prospective study of diagnostic methods. Amer J Med 1973 55 621-630

Feustel A: Vademecum der Urologie. Georg Thieme Verlag Leipzig 1981 116-117

Fiegel G: Kortikoid-Nebenerscheinungen. Schattauer Verlag Stuttgart 1986 4- 63

Giguere V, Hollenberg SM, Rosenfeld MG, Evans RM: Functional domains of the human glucocorticoid receptor. Cell 1986 46 645-652

Goodyer CG, Torday JS, Smith BT, Giroud CJP: Preliminary observations of bovine adrenal fasciculata reticularis cells in monolayer culture: Steroidogenesis , effekt of ACTH and cyclic AMP. Acta Endocrinol (Copenh) 1976 83:373-385

Grundmann E: Spezielle Pathologie. Urban und Schwarzenberg Verlag 1986 456-468

Gupta D: Endokrinologie der Kindheit und Adoleszenz. Georg Thieme Verlag Stuttgart. 1986 240-244

Hajjar RA, Hickey RC, Samaan NA: Adrenal cortical karzinoma. Cancer 1975 35 549-555

Hauri D, Schmucki D: Erkrankungen der Nebenschilddrüsen und Nebennieren. Gustav Fischer Verlag. Stuttgart. 1985. 137-179

Herrmann S: Die allgemeine und spezielle hormonelle Diagnostik und Lokalisationsdiagnostik des Cushing-Syndroms. Dissertation Med. Fakultät der Universität Münster 1987 1-43

Hijazi YM, Nieman LK, Medeiros LJ: Medullary karzinoma of the thyroid as a cause of Cushing's syndrome Hum Pathol 1992 5 592-596

Hollenberg SM, Weinberger C, Ong ES et al.: Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. Nature 1985 318 635-641

Hutchinson KA, Dittmar, KD, Pratt WB: All of the factors required for assembly of the glucocorticoid receptor into a functional heterocomplex with heat shock proteins 90 are preassociated in a self-sufficient protein folding structure, a „foldsome“. J Biol Chem 1994 269 27894-27899

Hutter AM jr, Kayhoe DE: Adrenal cortical carcinoma. Clinical features of 138 patients. Amer J Med 1966 41 572-587

Isfort A, Hüther W: Das Cushing-Syndrom im Kindesalter. Münch Med Wschr 1986 110 811-815

Ishibashi M, Shimada K, Abe K, Furue H, Yamaji T: Spontaneous remission in Cushing's disease. Arch-Intern Med 1993 153 (2) 251-255

Jasani MK, Boyle, JA, Greig WR, Dalakos TG, Browning MCK, Thompson A, Buchanan WW: Corticosteroid-induced suppression of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: observation on patients given oral corticosteroids for rheumatoid arthritis. Quart J Med 1967; 36:261-276

Junqueira LC, Carneiro J: Histologie. Springer Verlag Berlin-Heidelberg 4. Auflage: 1996 373-411

Klein E, Reinwein D: Klinische Endokrinologie. Schattauer-Verlag Stuttgart-New York 1978 56-64 170-204

Korioth B: Das Cushing-Syndrom: Symptomatik, Diagnose, Therapie und Langzeitergebnisse bei 90 Patienten – Beobachtungen über 16 Jahre. Dissertation. Universität Essen 1986 1-83

Kovacs K, Horvath E: Atlas of tumor pathology. Sec Ser, Fasc 1986 21 1-269

Krieger, DT: Cushing's Syndrome. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1982 35-39 44-67 94-113

Kümmerle F, Lenner V: Erkrankungen der Nebennieren. Georg Thieme Verlag Stuttgart. 1985 21-24 68-92 112-149

Labhardt A: Klinik der innerern Sekretion. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1978 344-363

Labhardt A: Clinical Endocrinology. Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1988

Li CH, Evans HM, Simpson ME Adenocorticotropic hormone. J Biol Chem 1943; 149:413

Lipsett MB, Hertz R Ross GT: Clinical and pathophysiologic aspects of adrenocortical carcinoma. Amer J Med 1963 35 374-383

Lüdecke DK, Chrousos GP, Tolis G: ACTH, Cushing's Syndrome and other hypercortisolemic states: Progress in endocrine research and therapy. Raven Press. New York 1990 137-165

McCance D, Gordon O, Fannin TF, Kennedy L, Sheridan B, Atkinson AB: Assessment of endocrine function after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. Clin Endocrinol Oxf 1993 38 79-86

McFarlane DA: Cancer of the adrenal cortex. Ann voy Coll Surg Engl 1958 23 155-186

Meisinger A: NNR-Steroidprofile im Plasma von Erwachsenen mit endogenem Cushing-Syndrom und M. Cushing. Dissertation. Med. Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München 1996 6-7

Moskovits N: Das zentrale Cushing-Syndrom – Langzeitverlauf nach transssphenoidaler Hypophysenoperation. Med Klinik der Universität München 1987 1-54

Müller OA, Fahlbusch R: Zentrales Cushing-Syndrom: Therapie und Verlauf. Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin 88 1982. 1114-1118

Nelson DH: Regulation of glucocorticoid release. Amer J Med 1972 53 590-594

Oldfield EH, Chrousos GP, Schulte HM, Schaaf M, McKeever PE, Krudy AG, Cuttler GB, Loriaux DL, Doppmann JL: Preoperative Lateralization of ACTH-secreting mikroadenomas by bilateral and simultaneous inferior petrosal sinus sampling. New Engl J Med 1985 312 100-103

Orth, DN, Kovacs WJ, DeBold CR: The adrenal cortex. In: Wilson DJ, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (Hrbg.): Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia Saunders, 1998:517-664

Picard D, Yamamoto KR: Two signals mediate hormone-dependent nuclear localization of the glucocorticoid receptor. EMBO J 1987 6 3333-3340

Pratt WB, Dittmar KD: Studies with purified chaperones advance the understanding of glucocorticoid-receptor-hsp90 heterocomplex assembly. Trends Endocrinol Metab 1998 9 244-252

Radbruch L: Spätergebnisse des behandelten Cushing-Syndroms. Dissertation Universität Bonn 1987 8-23

Ratcliffe, JG, Knight RA, Besser GM, London J, Stansfeld AG: Tumor and plasma ACTH concentrations in patients with and without the ectopic ACTH-Syndrom. Clin Endocrinol 1 1972 27-28

Remmele W: Pathologie. Springer Verlag 1984

Ross EJ, Marshall-Jones P, Freidmann M: M. Cushing's syndrome – diagnostic criteria. Quart J Med 35 1966 149-192

Rubenstein W: Klinische Medizin Teil II/1 – Kompendium der Inneren Medizin. Schattauer Verlag 1986 79-99

Salassa RM, Laws ER, Carpenter PC: Transsphenoidal removal of pituitary microadenoma in Cushing's disease. Mayo Clin Proc 1979 53 24-28

Schmitz A: De renum succenturiatorum anatomica, physiologica et pathologica. Bonnae 1842

Shepherd FA, Laskey J, Evans WK, Goss PE, Johansen E, Khams F: Cushing's syndrome associated with ectopic corticotropin production and small cell lung cancer 2003 42 831-833

Simpson SA, Tait JF, Wettstein A, Neher R, van Eeuw J, Schindler O, Reichstein T: Konstitution des Aldosterons des neuen Mineralocorticoids. Experientia 1954; 10:132

Srivasta LS, Werk EE, Trasher K, Sholiton LJ, Kozera R, Nolten W, Knowles HC: Plasma cortisone concentration as measured by radioimmunoassay. J Clin Endocr Metab 1973 36 937-943

Staub JJ, Luton JP, Philbert M, Bricaise H: Die verschiedenen Ätiologien und therapeutischen Möglichkeiten beim Cushing-Syndrom. Praxis 42 1968 1446

Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd RV: Diagnosis and Management of Pituitary Tumors. Humana Press. Totowa, New Jersey. 2001 57-71

Tyrell JB, Brooks RM, Fitzgerald P: Cushing's disease: Selective transsphenoidal resection of pituitary microadenoma. N Engl J Med 1978 298 753-758

Vater W: Symptome und Syntropien des endogenen Cushing-Syndroms – statistische und morphologische Untersuchungen anhand von 37 Obduktionsfällen. Dissertation. Hamburg. 1979 255-265

Wollensak G, Herbst EW Beck, Schaefer HE: Primary thymic carcinoid with Cushing's syndrome Virchows Arch Pathol Anat Histopathol 1992 420 191-195

Yanovski JA, Cutler GB jr, Chrousos GP, Nieman LK: Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. A new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. JAMA (United States), May 5 1993, 269(17) 2232-2238

Yanovski JA, Cutler GB, Chrousos GP, Nieman LK: The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test differentiates mild Cushing's disease from normal physiology. J Clin Endocrinol Metab (United States), Feb 1998, 83(2) 348-352

Ziegler R: Hormon- und Stoffwechselbedingte Erkrankungen in der Praxis. Edition Medizin VCH. Weinheim 1987 56-79 49

Zilliacus J, Wright APH, Carlstedt-Duke J, Gustafsson J-A: Structural determinants of DNA binding specificity by steroid receptors. Mol Endocrinol 1995 9 389-400

Danksagung

Auf diesem Wege möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. C. M. Bamberger für die freundliche Überlassung des Themas sowie die weitreichende und stets sehr kompetente und zügige Unterstützung bei der Fertigstellung der vorliegenden Arbeit bedanken.

Ferner gilt mein Dank Herrn Dr. med. R. Jung und Herrn Dr. med. T. Streichert, die mir bei der Sichtung des Patientenmaterials behilflich waren

Herrn Prof. Dr. med. D. Lüdecke und Herrn Dr. med. Kahl gebührt mein Dank für die Bereitstellung der Daten des chirurgisch therapierten Patientenkollektivs.

Ebenso danke ich Herrn F. Reimers für die Unterstützung bei der Beschaffung der Patientenakten.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern Herrn Kai und Frau Dr. med. Else Ganssauge, die mir mein Medizinstudium ermöglicht haben. Sie haben mir mit ihrer Zuneigung, Liebe und Unterstützung vieles ermöglicht, was ich ohne sie nie geschafft hätte.

Curriculum vitae

Name:	Martin Henning Ganssaue
Wohnort:	Strandweg 83 22587 Hamburg
Geburtsdatum:	24. März 1982
Geburtsort:	Hamburg
Familienstand:	Ledig
Eltern:	Kai Herbert Ganssaue Diplom - Kaufmann, Steuerberater geb.: 22. Dezember 1940 Dr. med. Else Mathilde Ganssaue, geb. Pieper niedergelassene Augenärztin geb.: 4. Juni 1942
Ausbildung (schulisch):	Grundschule: Gorch-Fock-Schule, Hamburg 1988 - 1991 Gymnasium: Humanistisches Gymnasium Christianeum, Hamburg 1991 - 2000 Michael Hall, a Rudolf Steiner School Forrest Row / East Sussex / England Sept. 1997 - Dez. 1997
Ausbildung (Universität)	Akademische Ausbildung: Universität Hamburg seit Okt. 2000 Staatsprüfungen: 1. Physikum: September 2002 2. 1. Staatsexamen: August 2003 3. 2. Staatsexamen: September 2005 seit Oktober 2005: Praktisches Jahr Famulaturen: 1. Februar-März 2003: Henriettenstiftung, Hannover, I. Med., Innere Medizin 2. September-Oktober 2003: Allgemeines Krankenhaus Altona, Hamburg, Neurologie 3. Februar 2004: Privatpraxis Dermatologikum Hamburg, Dermatologie 4. März 2004: Klinik Fleetinsel Hamburg, Orthopädie 5. September-Oktober 2004: Altonaer Kinderkrankenhaus, Hamburg, Pädiatrie

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig 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.

Martin Ganssaugé