

Aus der
Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik
Der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Morbus Cushing:
Behandlungsergebnisse aus der Klinik
für Neurochirurgie der
Universitätsmedizin Mainz und
Vergleich zur aktuellen Literatur**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
Der Universitätsmedizin
Der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Julia Mann

aus Mainz

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand: [REDACTED]

1. Gutachter: [REDACTED]

2. Gutachter: [REDACTED]

Tag der Promotion: 03.06.2024

Inhaltsverzeichnis

1	Widmung.....	6
2	Abbilungsverzeichnis.....	7
3	Tabellenverzeichnis.....	8
4	Abkürzungsverzeichnis.....	9
5	Einleitung	10
6	Literaturüberblick.....	11
6.1	Die Hypophyse.....	11
6.1.1	Anatomie	11
6.1.2	Physiologie.....	12
6.1.3	Somatotrope Achse	13
6.1.4	Thyreotrope Achse	14
6.1.5	Kortikotrope Achse.....	14
6.1.6	Gonadotrope Achse.....	15
6.1.7	Mammotrope Achse.....	16
6.1.8	Antidiuretisches Hormon und Oxytocin	16
6.2	Morbus Cushing.....	17
6.2.1	Definition.....	17
6.2.2	Epidemiologie	20
6.2.3	Klinik	21
6.2.4	Diagnostik.....	24
6.2.4.1	Laborchemische Verfahren	24
6.2.4.2	Bildgebung.....	27
6.2.4.3	Sinus-petrosus-Katheterisierung.....	28
6.2.4.4	Besondere Patientengruppen	29
6.2.5	Differentialdiagnosen	30
6.2.6	Therapie.....	32
6.2.6.1	Operative Behandlung.....	32
6.2.6.1.1	Transsphenoidale Operationstechnik	32
6.2.6.1.1.1	Mikrochirurgische und endoskopische Operationstechnik	34
6.2.6.1.1.2	Operationsschritte der endoskopischen Technik.....	35
6.2.6.1.2	Komplikationen	37
6.2.6.1.3	Transkranielle Operationstechnik.....	38
6.2.6.1.3.1	Operationsschnitte des transkraniellen Verfahrens	39

6.2.6.1.4	Outcome	40
6.2.6.2	Bestrahlungstherapie	41
6.2.6.3	Medikamentöse Behandlung	42
6.2.6.3.1	Tumorblocker	43
6.2.6.3.2	Steroidsynthesehemmer	43
6.2.6.3.3	Glukokortikoidrezeptorantagonist	45
6.2.6.3.4	Zukünftige Wirkstoffe	45
6.2.6.3.5	Kombinationstherapie	46
6.2.6.4	Bilaterale Adrenalectomie.....	47
7	Material und Methoden.....	49
7.1	Datengewinnung	49
7.2	Erhobene Parameter	49
7.3	Statistische Analyse	51
7.4	Patientenkollektiv und Beobachtungszeitraum	51
7.5	Prozedere.....	51
7.6	Erhobene Parameter	52
7.6.1	Patientendaten.....	52
7.6.2	Präoperativer Hormonstatus.....	52
7.6.3	Operative Daten	53
7.6.4	Postoperativer Verlauf	53
8	Ergebnisse	55
8.1	Patientendaten	55
8.1.1	Patientenalter.....	55
8.1.2	Patientengeschlecht	56
8.1.3	Präoperative Symptome.....	56
8.1.4	Präoperative Hormoninsuffizienz.....	58
8.1.5	Präoperative Therapien.....	58
8.2	Präoperativer Hormonstatus	59
8.2.1	Kortisol- und ACTH-Wert.....	59
8.2.2	Kurzer Dexamethason-Test	59
8.2.3	Freies Kortisol im 24-h-Urin.....	60
8.2.4	Langer Hochdosis-Dexamethason-Test	60
8.2.5	CRH-Stimulations-Test.....	60
8.3	Operative Daten.....	61
8.3.1	Anzahl der Operationen	61
8.3.2	Operationsdauer	61

8.3.3	Technik	63
8.3.4	Verwendetes Endoskop.....	63
8.3.5	Intraoperative Diagnostik.....	64
8.3.6	Tumorgröße.....	65
8.3.7	Histologie.....	65
8.3.8	Intraoperative Komplikationen	66
8.4	Postoperativer Verlauf	68
8.4.1	Postoperative Komplikationen	68
8.4.2	Postoperativer Hormonstatus	70
8.4.2.1	Kortisol- und ACTH-Wert.....	70
8.4.2.2	Kurzer Dexamethason-Test	70
8.4.2.3	Langer Hochdosis-Dexamethason-Test	70
8.4.2.4	CRH-Stimulations-Test.....	70
8.4.2.5	Stimulationstestung bei Verdacht auf Hormoninsuffizienz	71
8.4.2.6	Postoperative Hormoninsuffizienz	71
8.4.3	Postoperativer Symptomverlauf	73
8.4.4	Postoperative MRT	73
8.4.5	Postoperativer Beobachtungszeitraum.....	74
8.4.6	Anschließende Maßnahmen	75
8.4.7	Postoperativer Krankheitsstatus	77
8.4.8	Krankheitsstatus am Ende der Beobachtungszeit.....	78
9	Ergebnisdiskussion	81
9.1	Patientendaten	81
9.1.1	Patientenalter.....	81
9.1.2	Patientengeschlecht	82
9.1.3	Präoperative Symptome.....	83
9.2	Endokrinologisches Ergebnis.....	87
9.2.1	Präoperative Hormoninsuffizienz und operativer Einfluss auf die Hormonfunktion....	88
9.2.2	Postoperative Funktionsstörung der Hormonachsen	89
9.2.3	Prä- und postoperativer Hormonstatus	92
9.2.4	Fazit	92
9.3	Behandlungsergebnisse	93
9.3.1	Operationsdauer	93
9.3.2	Operationstechnik.....	94
9.3.3	Tumorgröße.....	95
9.3.4	Histologie.....	96

9.3.5	Intra- und postoperative Komplikationen	97
9.3.6	Postoperativer Beobachtungszeitraum	99
9.3.7	Anschließende Maßnahmen nach chirurgischem Misserfolg	99
9.3.8	Postoperativer Krankheitsstatus	101
9.3.9	Outcome	102
10	Limitierung und Ausblick	105
11	Zusammenfassung	107
12	Literaturverzeichnis	109
13	Danksagung	114
14	Lebenslauf	115

1 Widmung

Für Sissi

2 Abbilungsverzeichnis

Abbildung 1: Regulationsachsen einzelner Hormone.....	13
Abbildung 2: Ätiologische Einteilung des Cushing-Syndroms	19
Abbildung 3: Formen des endogenen Cushing-Syndroms	20
Abbildung 4: Klinische Symptomatik bei Cushing-Syndrom	24
Abbildung 5: Diagnostisches Vorgehen bei Cushing-Syndrom.....	30
Abbildung 6: Behandlungsalgorithmus bei Morbus Cushing	33
Abbildung 7: Schemazeichnung transsphenoidaler Zugang.	37
Abbildung 8: Schemazeichnung monostriler und binostriler Zugang.....	38
Abbildung 9: Altersverteilung der Patienten	55
Abbildung 10: Geschlechterverteilung	56
Abbildung 11: Präoperative Symptome und prozentuale Häufigkeit	57
Abbildung 12: Prozentuale Verteilung der Operationen	61
Abbildung 13: Median der Operationsdauer.....	62
Abbildung 14: Prozentualer Anteil durchgeführter OP-Techniken	63
Abbildung 15: Prozentuale Häufigkeit eingesetzter Endoskope	64
Abbildung 16: Intraoperative Diagnostik	65
Abbildung 17: Histologische Einteilung	66
Abbildung 18: Prozentuale Häufigkeit intraoperativer Komplikationen	67
Abbildung 19: Prozentuale Häufigkeit postoperativer Komplikationen.....	69
Abbildung 20: Postoperative Bildgebung	74
Abbildung 21: Postoperativer Nachbeobachtungszeitraum der Patienten.....	74
Abbildung 22: Prozentuale Verteilung des postoperativen Krankheitsstatus.....	78
Abbildung 23: Prozentuale Einteilung des Krankheitsstatus am Ende der Beobachtungszeit.....	79

3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Symptome des Cushing-Syndroms mit ihrer Häufigkeit	23
Tabelle 2: Situationen des Hyperkortisolismus ohne Cushing-Syndrom	32
Tabelle 3: Medikamentenübersicht	47
Tabelle 4: Präoperative Symptome und Anzahl der Betroffenen	58
Tabelle 5: Präoperative Diagnostik zur Hormonstatusbestimmung.....	60
Tabelle 6: Anzahl der Operationen	61
Tabelle 7: Einteilung der Tumorgrößen.....	65
Tabelle 8: Histologische Einteilung	66
Tabelle 9: Einteilung und Anzahl intraoperativer Komplikationen.....	67
Tabelle 10: Einteilung und Anzahl postoperativer Komplikationen.....	69
Tabelle 11: Postoperative Diagnostik zur Hormonstatusbestimmung.....	71
Tabelle 12: Prä- und postoperative Einteilung der Hormoninsuffizienzen.	72
Tabelle 13: Postoperativer Symptomverlauf.	73
Tabelle 14: Therapeutische Maßnahmen prä- und postoperativ.	76
Tabelle 15: Einteilung des postoperativen Krankheitsstatus	77
Tabelle 16: Einteilung des Krankheitsstatus am Ende der Beobachtungszeit.....	79
Tabelle 17: Postoperativer Krankheitsstatus (erweitert) am Ende der Beobachtungszeit mit Symptomverlauf, Hormontestung, Bildgebung und Nachbeobachtungszeit.	80

4 Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Adiuretin
A.e.	Am ehesten
BIPSS	Bilateral inferior petrosal sinus sampling
CBG	Kortikosteroid-bindendes Globulin
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CRP	C-reaktives Protein
CS	Cushing Syndrom
CT	Computertomographie
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GH-IH	Growth-Hormone-Inhibiting-Hormon, Somatostatin
GH-RH	Growth-Hormone-Releasing-Hormon
Gn-RH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HDL	High density lipoprotein
HHL	Hypophysenhinterlappen
HVL	Hypophysenvorderlappen
IGF-1	Insulin-like growth factor-1
i.v.	Intravenös
LDL	Low density lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon
M	Mittelwert
M.	Morbus
Med	Median
MRT	Magnetresonanztomographie
MSH	Melanozytenstimulierendes Hormon
N.	Nervus
N. III	Nervus oculomotorius
N. IV	Nervus trochlearis
N. V1	Nervus ophthalmicus
N. V2	Nervus maxillaris
N. VI	Nervus abducens
NNR	Nebennierenrinde
Op	Operation
POMC	Proopiomelanokortin
PRL	Prolaktin
SD	Standardabweichung
SST5	Somatostatin-Rezeptor 5
STH	Somatotropin, somatotropes Hormon
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
TSH	Thyreostimulierendes Hormon
USP8	Ubiquitin-spezifische Protease 8
V.a.	Verdacht auf
Z.B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

5 Einleitung

Morbus Cushing ist ein seltenes, aber vielfältiges Krankheitsbild, induziert durch einen ACTH-produzierenden Hypophysentumor mit konsekutivem Hyperkortisolismus. Die Folgen sind beispielsweise Symptome des metabolischen Syndroms, gonadale Dysfunktionen, Osteoporose oder psychiatrische Störungen verbunden mit gesteigerter Morbidität kombiniert mit einem erheblichen Leidensdruck (1-5).

Die neurochirurgische Tumorresektion in Transssphenoidaltechnik gilt als Therapie der ersten Wahl. Trotz moderner Technik unter Verwendung von hochauflösender MRT-Bildgebung, optimaler Visualisierung intraoperativ, Neuronavigation und fallabhängig der Sinus petrosus-Katheterisierung sind die Behandlungsergebnisse teilweise begrenzt. Neben einer erneuten Operation bestehen eine medikamentöse Therapie, eine Bestrahlung oder die Adrenalektomie als weitere Behandlungsoptionen (6).

Ziel der Arbeit ist die retrospektive Analyse der Behandlungsergebnisse der Cushing-Serie aus der Klinik für Neurochirurgie der Universitätsmedizin Mainz, wo die transssphenoidal endoskopische Technik angewandt wird. Außerdem soll der Vergleich mit den Therapieresultaten der aktuellen Literatur, vor allem im Hinblick auf das operative Vorgehen erfolgen.

Aufgrund der Komplexität des Morbus Cushing bedarf es einer interdisziplinären diagnostischen und therapeutischen Zusammenarbeit, um das Outcome der Patienten zu verbessern.

Durch die Analyse dieser Arbeit soll sowohl die neurochirurgische Therapie optimiert als auch die Bedeutung der fachübergreifenden Kooperation mit Neuroradiologen, Endokrinologen, Strahlentherapeuten und Abdominalchirurgen im entsprechenden Zentrum betont werden.

6 Literaturüberblick

6.1 Die Hypophyse

6.1.1 Anatomie

Die Kenntnis der anatomischen Strukturen rund um die Hypophyse ist für das Verständnis des Morbus Cushing und vor allem für die operative Therapie essentiell. Die etwa 0,6 g schwere erbsengroße Hypophyse befindet sich mittig in einer knöchernen Vertiefung der Sella turcica, die Fossa hypophysealis genannt wird. Diese wird ventral von einem knöchernen Höcker, dem Tuberculum sellae, und dorsal vom Dorsum sellae begrenzt und durch das Os sphenoidale gebildet. Von oben wird die Hypophyse von einem Teil der Dura mater überspannt (Diaphragma sellae) mit einer löchernen Aussparung für den etwa 3 mm langen Hypophysenstiel. Topographisch wird diese Region in einen suprasellären (oberhalb des Diaphragma sellae mit Hypophysenstiel) und einen infrasellären (Hypophysenkörper) Abschnitt eingeteilt. Sie grenzt ventrokaudal dem Sinus sphenoidalis an, liegt unterhalb des Chiasma opticum und in beidseitiger Nachbarschaft des Sinus cavernosus, durch den verschiedene Hirnnerven (N. III, IV, V1, V2, VI) sowie die Arteria carotis interna verlaufen. Die Hypophyse wird beidseits von Ästen der Arteria carotis interna (Arteria hypophysialis superior und Arteria hypophysialis inferior) perfundiert. Die Arteria hypophysialis superior versorgt den Hypophysenstiel sowie den Hypophysenvorderlappen. Die Arteria hypophysialis inferior perfundiert die Neurohypophyse. Beide Arterien sind über eine Anastomose (Arteria trabecularis) miteinander verbunden und speisen so das hypophysäre Portalsystem mit Blut, um die hormonelle Kommunikation zwischen Hypothalamus und Hypophyse auf kürzester Distanz aufrechtzuhalten. Das venöse Blut aus dem Kapillarnetz mündet schließlich im Sinus cavernosus und Sinus intercavernosus.

Die Literatur beschreibt anatomische Normvarianten, deren Kenntnis für die Behandlung hypophysärer Erkrankungen enorm wichtig ist. Männer besitzen teilweise kleinere Hypophysen als Frauen. Wohingegen sich der Hypophysenumfang bei Schwangeren, ausgelöst durch den hohen Östrogenspiegel und der damit verbundenen Hypertrophie der Prolaktin-produzierenden Zellen sogar verdoppeln kann. Außerdem werden Unterschiede von Abständen zwischen zentralen Strukturen wie beispielsweise die Distanz zwischen Tuberculum sellae und Chiasma opticum

beschrieben, die zwischen 1,5 und 8 mm liegen kann. Diese anatomischen Varianten sollten im Hinblick auf die neurochirurgische Behandlung, das perioperative Risiko und Outcome durch den Operateur berücksichtigt werden (7).

6.1.2 Physiologie

Um die Pathophysiologie des Morbus Cushing zu verstehen, bildet das Wissen über die physiologischen Abläufe und Regelkreise die Basis einer erfolgreichen Therapie.

Die Hypophyse gilt als endokrines „Ausführungsorgan“ des Hypothalamus, entsprechend ihrer hormonellen Funktion wird sie in Adenohypophyse (Hypophysenvorderlappen, HVL) und Neurohypophyse (Hypophysenhinterlappen, HHL) eingeteilt.

Im kleineren Hypophysenhinterlappen findet keine Hormonbildung statt. Die in den hypothalamischen Kernen Nucleus paraventricularis und Nucleus supraopticus neuronal synthetisierten Botenstoffe Oxytocin und Adiuretin gelangen über axonale Verbindungen durch den Hypophysenstiel (Infundibulum) in den Lobus nervosus der Neurohypophyse, um dort gespeichert und in den Blutkreislauf abgegeben zu werden. Die größere Adenohypophyse besteht im Gegensatz zur Neurohypophyse nicht aus Nervenzellen, sondern aus Drüsenepithel und zählt somit nicht als Teil des Gehirns. Sie entsteht embryologisch als Abspaltung des sogenannten Rathke-Tasche) und legt sich schließlich dem Diencephalon an. In der prominenten Pars distalis werden einerseits die glandotropen Hormone adrenocorticotropes Hormon (ACTH), thyreoideastimulierendes Hormon (TSH), Follikelstimulierendes Hormon (FSH), Luteinisierendes Hormon (LH) produziert, die auf endokrine Drüsen wirken wie beispielsweise der Nebennierenrinde und so deren Wirkung auf periphere Organe (z.B. die Leber) steuern. Andererseits bildet die Adenohypophyse dort die Effektorhormone Prolaktin (PRL) und das Wachstumshormon (STH oder Somatotropin), welche Zielorgane (z.B. die Brustdrüse) direkt beeinflussen. In der Pars distalis lassen sich histochemisch basophile (glandotrope Hormone), azidophile (Effektorhormone) und chromophobe Zellen (meist Stammstellen) unterscheiden. In der Pars intermedia, die der Neurohypophyse angrenzt, wird vor allem das Effektorhormon Melanozytenstimulierendes Hormon gebildet. Außerdem befinden sich dort gelegentlich Überreste der embryonalen Rathke-Tasche, die in Pseudofollikeln eingelagert sind. Die Pars tuberalis der Adenohypophyse bildet einen schmalen Anteil des Hypophysenstiels.

Die pulsatile Hormonsekretion wird durch Releasing- und Inhibiting-Hormone des übergeordneten Hypothalamus koordiniert, der durch die Großhirnrinde, das limbische System und die Formatio reticularis beeinflusst wird. Hierbei regulieren die hypothalamischen Neurone die Abgabe der Steuerhormone über ein Kapillarnetz im Bereich des Hypophysenstiels, das aus den Arteriae hypophysiales superiores gespeist wird. Anschließend gelangen diese Steuerhormone auf kürzestem Weg über ein zweites Kapillarnetz (hypophysärer Portalkreislauf) zur Adenohypophyse. Hierbei stimulieren Releasing-Hormone, wohingegen Inhibiting-Hormone hemmend auf die glandotrope Sekretion wirken. Die von den Zielorganen produzierten Hormone gelangen über die Blutbahn zu Hypothalamus und Hypophyse, die über diese negative Rückkopplung eine weitere Ausschüttung von Releasing-Hormonen bzw. glandotropen Hormonen verhindern. So koordiniert die Hypothalamus-Hypophysen-Achse die meisten Regelkreise des endokrinen Systems (siehe Abbildung 1) (8, 9).

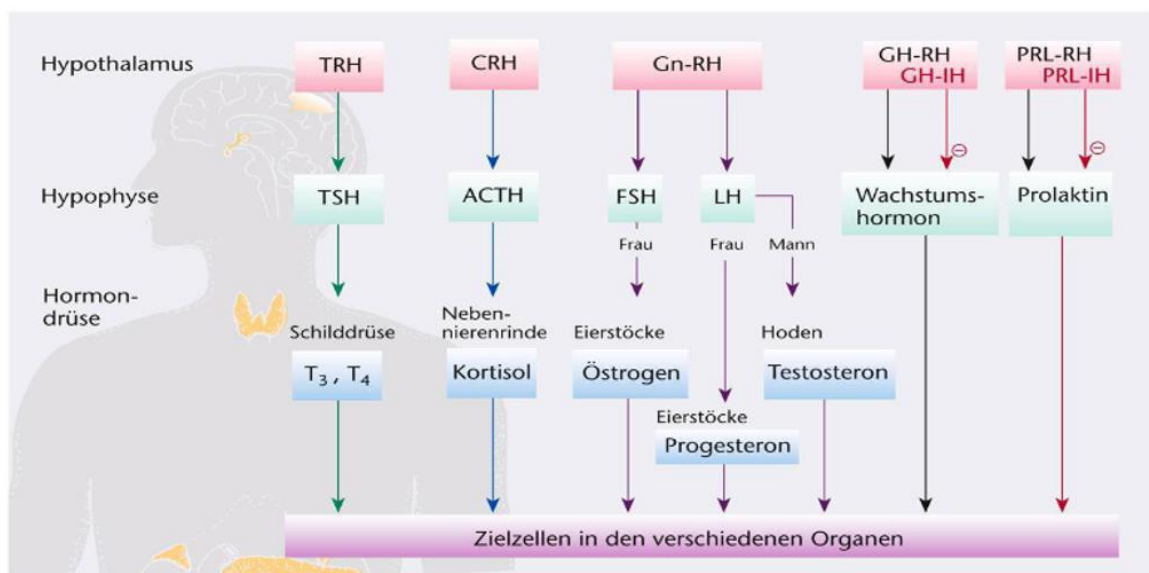


Abbildung 1: Regulationsachsen einzelner Hormone (Huch, 2007, S. 241) (10)

6.1.3 Somatotrope Achse

Der Hypothalamus reguliert über sein GH-Releasing-Hormon (Growth-Hormone-Releasing-Hormon, GH-RH) und GH-Inhibiting-Hormon (Somatostatin, GH-IH) die Bildung und Ausschüttung des Wachstumshormons (STH, Somatotropin) in der Adenohypophyse. Als Effektorhormon wirkt es direkt auf das Zielorgan ein und stimuliert das Zellwachstum und die Zellvermehrung über Aktivierung der Proteinsynthese. So führt es zum Wachstum von Knochen- und Knorpelgewebe, sowie

anderen Organsystemen (Herz, Lunge, Leber). Außerdem regt es die Lipolyse und den Glykogenabbau an, um einem Glukoseverbrauch und einer Blutzuckersenkung entgegenzuwirken. Langfristig hat STH einen diabetogenen Effekt und verhält sich antagonistisch zu Insulin. So kommt es unter einem Wachstumshormonmangel sogar zu Hypoglykämien. Die Wirkung des Effektorhormons erfolgt teilweise über die Vermittlung des Botenstoffs IGF-1 (Insulin-like growth factor), das eine strukturelle Ähnlichkeit zu Insulin hat (11).

6.1.4 Thyreotrope Achse

Das hypothalamische Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) regt in der Adenohypophyse die Sekretion des glandotropen Hormons TSH an und sorgt so für die Stimulation des Wachstums der Schilddrüse, der Produktion von Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3), sowie die Hormonsekretion aus den Kolloidspeichern. Die Schilddrüsenhormone bewirken eine Steigerung des Energieumsatzes, fördern die Wärmeproduktion, die Lipolyse und den Glykogenabbau. Sie wirken positiv chronotrop, inotrop, bathmotrop und dromotrop am Herzmuskel. Dort führen sie zu einer Herzfrequenz- und Kontraktilitätssteigerung, sowie einer erhöhten Erregungsbildungs- und Leitungsgeschwindigkeit. T3 und T4 fördern die Reifung des ZNS und wirken zusammen mit Somatotropin auf das Körperwachstum ein.

6.1.5 Kortikotrope Achse

Das adrenokortikotrope Hormon (ACTH) der Adenohypophyse wird neben anderen Hormonen, wie beispielsweise dem Melanozytenstimulierenden Hormon (MSH) aus dem Hormonvorläufer Proopiomelanokortin (POMC) gebildet und stimuliert die Glukokortikoidausschüttung der Zona fasciculata, die Androgenproduktion der Zona reticularis und minimal die Mineralkortikoidbildung der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde. Des Weiteren aktiviert ACTH in geringem Maß die Melanozyten der Haut (99 % über die Wirkung von MSH), was pathophysiologisch zu einer Hyperpigmentierung beispielsweise im Rahmen einer primären Nebennierenrindeninsuffizienz führen kann. Die Androgene der Nebennierenrinde zeigen vor allem bei Frauen ihre physiologische Wirkung, indem sie die Achsel- und Schambehaarung stimulieren.

Das hauptsächlich gebildete Glukokortikoid, Kortisol, wirkt in den Zielorganen, indem es zur Aktivierung der Glukoneogenese und Proteinsynthese, sowie zur Reduktion der

Glukoseverwertung führt. Diese Prozesse sorgen für einen Glukoseanstieg im Serum, um Energie bereitzustellen. Außerdem fördert das Hormon die Lipolyse in der Peripherie und zeigt einen katabolischen Effekt in Fett-, Haut- und Muskelgewebe. Zusätzlich führen Glukokortikoide zu einer Hemmung der Inflammationsreaktion bei Wunden, Wundheilung und Narbenbildung. Durch Inhibition der Phagozytose und deren Abwehrzellen zeigt sich eine immunsupprimierende Wirkung.

ACTH wird über das hypothalamische Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) gesteuert und pulsatil alle 2-5 Stunden sekretiert. So folgt die ACTH- und entsprechend auch die Glukokortikoidausschüttung einer Tagesperiodik mit dem Maximum in den Morgenstunden. Andererseits führt eine Stressreaktion, beispielsweise ausgelöst durch eine Infektion, Operation oder auch eine psychische Belastungssituation spontan zu einer vermehrten ACTH-Sekretion und aktiviert gleichzeitig die Ausschüttung von Prolaktin und Somatotropin des HVL. Bei niedrigen Glukokortikoidspiegeln in der Blutbahn reagieren Hypothalamus und Hypophyse mit einer gesteigerten CRH- und ACTH-Freisetzung. Werden erhöhte Glukokortikoide registriert, kommt es über die negative Rückkopplung zu einer entsprechenden Hemmung der hypothalamischen und glandotropen Hormone (11).

6.1.6 Gonadotrope Achse

Die glandotropen Hormone FSH und LH der Adenohypophyse werden über das Releasing-Hormon Gn-RH des Hypothalamus alle 90-120 Minuten pulsatil stimuliert. Das Follikelstimulierende Hormon (FSH) sorgt bei Frauen in der ersten Zyklushälfte für die Follikelreifung und fördert die Sekretion von Östrogen aus den Ovarien. FSH stimuliert bei Männern die Reifung der Spermien. Das Luteinisierende Hormon (LH) löst im weiblichen Organismus in der Zyklusmitte bei ausreichendem Östrogenspiegel (positive Rückkopplung auf die Hypophyse) zusammen mit FSH die Ovulation aus und bewirkt die Entstehung von Graaf-Follikel zu Corpus luteum, welcher dann Progesteron und geringe Mengen Östrogen produziert. Die Hormone haben vielfältige Funktionen: Progesteron reguliert hauptsächlich die Einnistung und Entwicklung des Embryos in der Schwangerschaft im Uterus und fördert das Milchdrüsenwachstum in der Brust. Östrogen stimuliert vor allem die Ausbildung der primären und sekundären Geschlechtsorgane, fördert den Knochenaufbau und stimuliert die Proliferation des Endometriums in der ersten Zyklushälfte. Durch negatives Feedback von Östrogen und Progesteron auf die Hypophyse reguliert sich die Sekretion der glandotropen

Hormone LH und FSH. Das Luteinisierende Hormon regt bei Männern die Produktion und Sekretion von Testosteron in den Leydigzellen des Hodens an. Das Androgen regt Differenzierung und Wachstum von primären und sekundären Geschlechtsmerkmalen an, stimuliert Libido, Spermienbildung, Erythropoese, sowie den Muskel- und Knochenaufbau im männlichen Körper. Das im Hoden produzierte Hormon Inhibin wirkt bei hohen Testosteronspiegeln hemmend auf die FSH-Ausschüttung in der Adenohypophyse (10, 11).

6.1.7 Mammotrope Achse

Das hypophysäre Effektorhormon Prolaktin (PRL) wirkt vor allem auf die Milchproduktion der Brustdrüse. Parallel zum stetigen Östrogenanstieg in der Schwangerschaft steigt ebenfalls die Prolaktinkonzentration an. Während der Laktation sorgt der Saugreiz fortbestehend für einen erhöhten Prolaktinspiegel. Hohe Hormonkonzentrationen von PRL wirken im Hypothalamus inhibierend auf das Gonadotropin-Releasing-Hormon (Gn-RH) und sorgen gleichzeitig für eine Hemmung der Sekretion von LH und FSH in der Adenohypophyse, weshalb es in der Stillperiode zur Amenorrhoe kommt. Bei Männern soll Prolaktin die Aktivität von LH auf die Leydig-Zellen steigern, welche für die Testosteronbildung verantwortlich sind. Während die Hormonfreisetzung von PRL vor allem durch den inhibierenden Neurotransmitter Dopamin reguliert wird, sorgt das hypothalamische TRH für eine Stimulation der Prolaktinsekretion, wie es bei einer primären Hypothyreose der Fall ist.

6.1.8 Antidiuretisches Hormon und Oxytocin

Die in den hypothalamischen Kernen neuronal synthetisierten Botenstoffe Oxytocin und Adiuretin (ADH) werden in der Neurohypophyse gespeichert und bei Bedarf ausgeschüttet. Der Nucleus paraventricularis bildet hierbei Oxytocin und der Nucleus supraopticus ist für die Adiuretinproduktion zuständig. Über axonale Verbindungen gelangen die Hormone über den Tractus hypothalamohypophysialis vom Hypothalamus durch das Infundibulum zur Neurohypophyse.

Adiuretin steuert den Wasserhaushalt unseres Körpers, indem es in den Nieren die Rückresorption fördert, das Plasmavolumen erhöht und so den Harn konzentriert. Bei ADH-Mangel kommt es zu unkontrollierter Polyurie und Polydipsie mit resultierender Dehydratation. Des Weiteren wirkt Adiuretin konstriktiv auf die glatte Gefäßmuskulatur vorwiegend im Gastrointestinaltrakt, weshalb es auch Vasopressin genannt wird. Die

hormonelle Ausschüttung wird über Osmorezeptoren im dritten Ventrikel und Volumenrezeptoren im linken Ventrikel, Aortenbogen, sowie in der Arteria carotis reguliert.

Oxytocin wirkt bei Schwangeren am Myometrium des Uterus und löst dort die Wehentätigkeit aus und fördert die Kontraktilität. Außerdem steuert es die Drucksteigerung der myoepithelialen Zellen der Brustdrüse bei der Milchabgabe und wird durch Reizung der Mamillen, sowie Dehnung der Zervix uteri vermehrt sekretiert. Zudem fördern hohe Östrogenspiegel die Wirkung von Oxytocin, wohingegen Progesteron inhibierend wirkt (11).

6.2 Morbus Cushing

6.2.1 Definition

Bereits 1932 berichtete der renommierte Neurochirurg Harvey Williams Cushing von Patienten mit einer kortikotropen Stoffwechselstörung, die auf einen ACTH-produzierenden Hypophysentumor zurückzuführen war. So wurde das Krankheitsbild Morbus Cushing und das Cushing Syndrom nach ihm benannt (6).

Morbus Cushing ist mit 60-80 % die häufigste Form des endogenen Cushing-Syndroms. Bei dieser Erkrankung wird der Hyperkortisolismus durch einen ACTH-produzierenden Hypophysentumor ausgelöst, der sich in 90 % der Fälle als Mikroadenom (Durchmesser <1 cm) und nur selten (10 %) als expansiv wachsendes Makroadenom darstellt (1, 12).

Hypophysentumore sind nicht selten und liegen bei rund 10-15 % der Normalbevölkerung vor. Hierbei handelt es sich vorwiegend um gutartige Hypophysenadenome. Maligne Tumore der Hypophyse sind selten. Die meisten Adenome sind asymptomatisch und werden deshalb häufig nur zufällig bei einer Bildgebung wie MRT- oder CT-Untersuchung entdeckt. Diese sogenannten Inzidentalome sind in der Regel Mikroadenome und hormonell inaktiv. Nur rund 10 % der Hypophysentumore produzieren ACTH (13).

Ursächlich vermutet man die Genmutation einer bestimmten Protease (USP8), welche Membranproteine moduliert und bei 35-62 % der Cushing-Patienten nachgewiesen wird. Hierbei kommt es zu erhöhter Aktivität von Wachstumsfaktoren und somit zu vermehrter ACTH-Bildung mit Störung der Feedback-Schleife der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse. In anderen Fällen vermutet man eine Art

hypothalamische Überfunktion oder die Wirkung von Autoantikörpern gegen Zellen des Hypophysenvorderlappens (1, 13, 14).

Folgen sind endokrinologische Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse mit Hyperkortisolismus und Verlust des zirkadianen Rhythmus (12).

Das Cushing-Syndrom ist gekennzeichnet durch chronischen Hyperkortisolismus unterschiedlichster Genese, am häufigsten verursacht durch eine iatrogene Glukokortikoidtherapie. Neben dieser exogenen Form unterscheidet man das weitaus seltenere endogene CS, welches in ACTH-abhängig und ACTH-unabhängig unterteilt wird. Eine Übersicht über die einzelnen Cushing-Formen zeigt Abbildung 2.

Die ACTH-abhängige Form wird durch hormonproduzierende Hypophysenadenome (zentrales Cushing-Syndrom oder Morbus Cushing genannt) oder in etwa 10 % der Fälle ektop durch kortikotrope Malignome, wie kleinzellige Lungenkarzinome oder Karzinoide, ausgelöst. Bei einer geringen Anzahl von Patienten entsteht der Hyperkortisolismus auf Grund einer ektopen CRH-Sekretion. Sekundär entsteht eine Hyperplasie der Nebennierenrinde.

Bei der ACTH-unabhängigen Variante kommt es durch autonome Nebennierenrindentumore, die sich als Karzinome im jungen Erkrankungsalter oder Adenome bei Adulten darstellen, zum primären Hyperkortisolismus (siehe Abbildung 3) (3, 14-16).

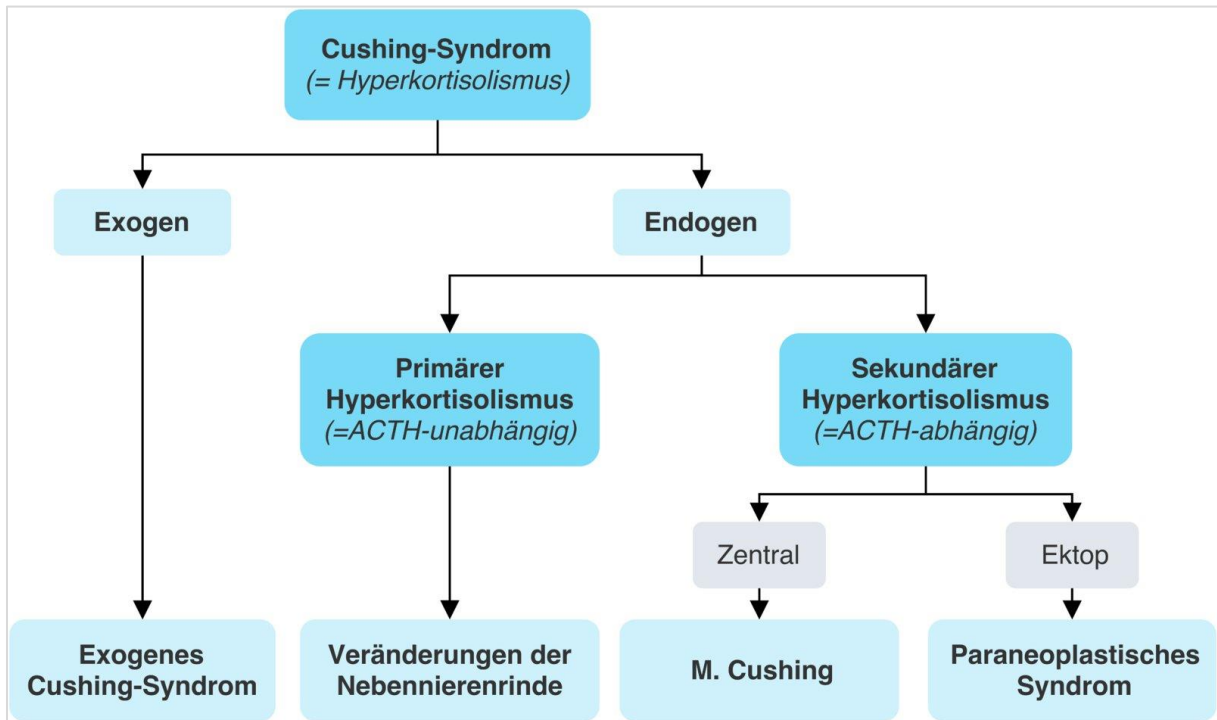


Abbildung 2: Ätiologische Einteilung des Cushing-Syndroms
(AMBOSS GmbH, 2022) (17)

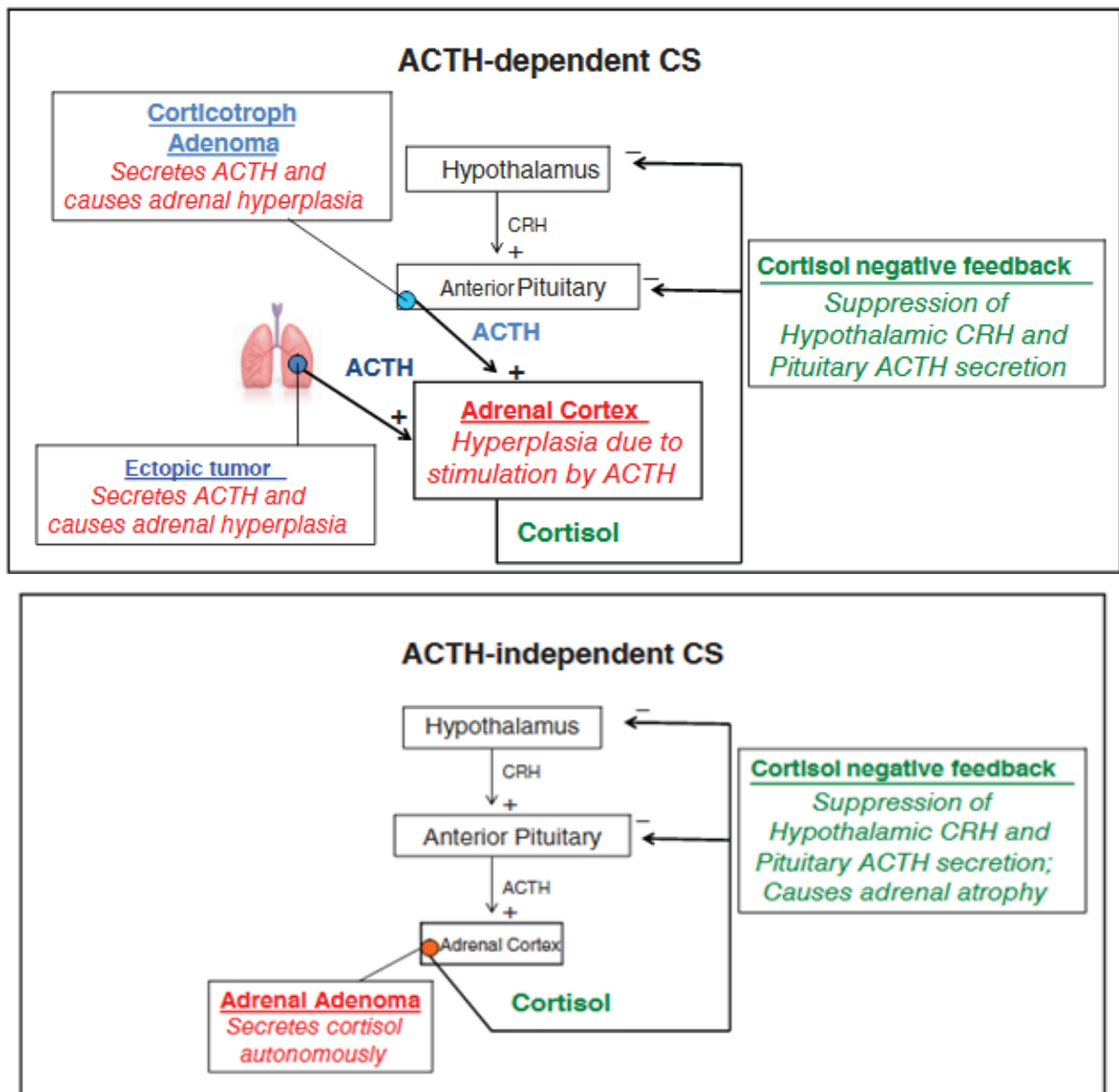


Abbildung 3: Formen des endogenen Cushing-Syndroms (Raff, 2015, S.498) (18)

6.2.2 Epidemiologie

Morbus Cushing ist die häufigste Form des endogenen Cushing-Syndroms und macht rund 70 % der Fälle aus. Die Prävalenz liegt etwa bei 40 pro eine Million, bei einer Inzidenz von ungefähr 2-3 pro eine Million pro Jahr.

Die Geschlechterverteilung von Frau und Mann liegt bei 3:1 und die Erkrankung tritt vor allem zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr auf (4).

Es wird angenommen, dass Östrogenrezeptoren, die häufig bei ACTH-Adenomen ausgebildet werden, die Geschlechterverteilungen erklären. Der Anteil weiblicher

Patienten nimmt somit während und nach der Pubertät aufgrund der ansteigenden Östrogenproduktion zu (19, 20).

Morbus Cushing ist mit zahlreichen Komorbiditäten assoziiert, wie beispielsweise metabolische und psychiatrische Erkrankungen oder kognitive Dysfunktionen, die auch nach erfolgreicher Therapie oft weiter bestehen und zu einer erhöhten Mortalität im Vergleich zur Normalbevölkerung führen. Hierbei weisen besonders Patienten mit persistierendem Morbus Cushing die höchste Sterberate auf (4, 5).

Nach erfolgreicher Behandlung sinken einige Risikofaktoren wie Übergewicht oder Insulinresistenz, andere Werte bleiben aber unverändert, so erniedrigtes Adiponektin (Hormon zur Regulation des Hungergefühls) oder erhöhtes CRP. Deshalb bleibt das kardiovaskuläre Risiko weiterhin erhöht (12, 21).

Haupttodesursachen sind kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse, Infektionen, Suizide, sowie maligne Erkrankungen (12, 22).

6.2.3 Klinik

Die Symptome sind oft unspezifisch und lassen sich häufig auch mit anderen Erkrankungen der Normalbevölkerung assoziieren. Obwohl es keine pathognomonischen Merkmale gibt, kann sich in Abhängigkeit von Dauer und Schwere des Hyperkortisolismus ein typisch cushingoider Habitus entwickeln (siehe Abbildung 4) (1, 3, 12, 23).

Durch gesteigerte Lipolyse kommt es zu einer Fettverteilungsstörung mit Stammfettsucht, Vollmondgesicht (Facies lunata), Büffelnacken und supraklavikulärer Fettansammlung. Außerdem lassen sich Lipidablagerungen in der Leber feststellen. Laborchemisch zeigt sich eine Hypercholesterin- und Triglyzideridämie, sowie erniedrigtes HDL und erhöhtes LDL (14, 24, 25).

Aufgrund kataboler Stoffwechselfvorgänge kommt es gleichzeitig zur Atrophie proximaler Muskelgruppen mit Schwächegefühl und Adynamie der dünn aussehenden Arme und Beine (3, 14, 15, 26).

Gleiche Prozesse verursachen eine Reduktion von Bindegewebe und Epidermis mit verminderter Dehnbarkeit und erhöhter Transparenz der Haut. Durch die sichtbaren und ungeschützten Blutgefäße entstehen breite Striae rubrae, Plethora, sowie Eckchymosen, Hämatome und eine reduzierte Wundheilung mit Steroidakne (3, 14, 15).

Neben stammbetonter Adipositas und Dyslipidämie gehen weitere Merkmale des metabolischen Syndroms mit einem Hyperkortisolismus einher (27). So führt eine gesteigerte Glukoneogenese und sich entwickelnde Insulinresistenz bei gleichzeitiger Insuffizienz der pankreatischen β -Zellen zu einer diabetogenen Stoffwechsellage mit Glukoseintoleranz (14, 15, 26). Außerdem verursacht der Hyperkortisolismus eine gesteigerte mineralokortikoide Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und erhöht die Sensibilität gegenüber katecholaminerger Reize. Die Folgen sind Natrium- und Wasserretention, Hypokaliämie und arterielle Hypertonie (3, 28, 29). Außerdem kann die mineralokortikoide Wirkung zu Glaukom- und Kataraktbildung führen (14, 15).

Zusätzlich begünstigt eine kortisolinduzierte Verminderung vasodilatatorischer Mediatoren die Entstehung von Atherosklerose (30-32).

Durch Mobilisation hämatopoetischer und lymphatischer Zellen kommt es zu Eosinopenie, Lymphopenie, Leukozytose, Erythrozytose und Thrombozytose (14). Die Patienten sind teilweise immunsupprimiert, leiden an Wundheilungsstörungen und neigen vor allem bei Cushing-Formen mit exzessivem Hyperkortisolismus (ektoper Cushing) zu opportunistischen Infektionen (33).

Aufgrund einer zusätzlichen Aktivierung der Gerinnungsfaktorbildung (z.B. Fibrinogen, von-Willebrand-Faktor) steigt das Risiko für thromboembolische Ereignisse (34).

Durch gesteigerte Osteoklastenaktivität und Wachstumsfaktorenhemmung, kommt es vermehrt zur Knochendemineralisierung und Osteoporosebildung. Dies wird zusätzlich durch eine reduzierte intestinale und tubuläre Kalziumrückresorption beeinflusst (3). Die Patienten leiden an Knochenschmerzen, Spontanfrakturen oder an einer Hyperkalziurie-bedingten Nephrolithiasis (14, 20).

Gonadale Dysfunktionen sind häufige Beschwerden der Cushing-Patienten. Somit führt eine Hemmung der LH- bzw. FSH-Sekretion zu Zyklusstörungen bei Frauen und Impotenz, sowie Libidoverlust bei Männern. Zusätzlich leiden weibliche Patienten häufig an Virilisierung, Hirsutismus und Akne aufgrund des Androgenüberschusses, ausgelöst durch eine NNR-Hyperplasie mit verstärkter Steroidbildung (3, 15).

Zahlreiche Patienten leiden an psychiatrischen Symptomen wie Depressionen oder Angststörungen, vermutlich ausgelöst durch eine Dysfunktion des Serotoninrezeptors. Des Weiteren führen Läsionen an zerebralen Glukokortikoidrezeptoren und Beeinflussung neuronaler Zellen zu kognitiven Einschränkungen, sowie

Gedächtnisstörungen mit messbarer Reduktion des Hirnvolumens. Viele psychiatrische Beschwerden bleiben auch in Remission lange bestehen (2, 35, 36). Kinder fallen oft mit Wachstumsstörungen bei gleichzeitiger Gewichtszunahme am gesamten Körper auf (25).

Die häufigsten Symptome sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1: Symptome des Cushing-Syndroms mit ihrer Häufigkeit

(In Anlehnung an Boscaro et al., 2001, S.784, Newell-Price et al., 2006, S.1607, Raff et al., 2014, S.61) (1-3)

Symptome	Häufigkeit
Stammfettsucht	95%
Vollmondgesicht	85%
Gonadale Dysfunktion	80%
Hirsutismus	75%
Hypertonie	75%
Glukoseintoleranz	70%
Dyslipidämie	70%
Neuropsychiatrische Störung	70%
Muskelschwäche	65%
Eckchymosen	55%
Akne	55%
Osteopenie	55%
Striae	50%
Nephrolithiasis	50%
Wachstumsstörung bei Kindern	80%

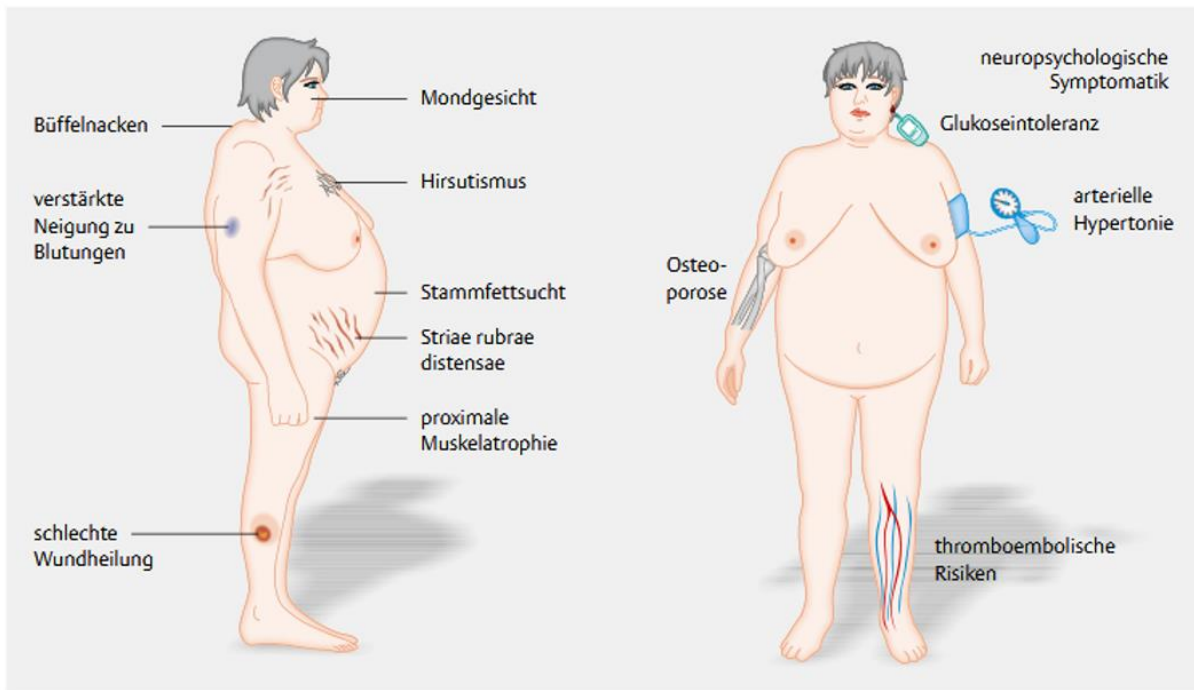


Abbildung 4: Klinische Symptomatik bei Cushing-Syndrom
(Petersenn, 2017, S.39) (37)

6.2.4 Diagnostik

Es gibt einige klinische Merkmale, die auf ein Cushing-Syndrom mit Hyperkortisolismus hindeuten können, keines ist jedoch pathognomonisch und in manchen Fällen können typische Symptome sogar ganz fehlen. Auf Grund häufiger Assoziationen mit anderen Erkrankungen wird ein Cushing-Syndrom oft erst spät diagnostiziert (1).

Zur Diagnosefindung sollte zunächst eine ausführliche Anamnese durchgeführt werden, um einen möglichen exogenen Hyperkortisolismus (durch orale, inhalative, rektale oder topische Medikation) auszuschließen. Bei der körperlichen Untersuchung sollte nach typischen Merkmalen eines cushingoiden Habitus gesucht werden (38).

6.2.4.1 Laborchemische Verfahren

Der laborchemische Nachweis eines Kortisolexzesses ist in manchen Fällen erschwert, da er teilweise nur temporär oder episodisch auftritt. Bei hochgradigem Verdacht auf ein Cushing-Syndrom, trotz unauffälliger Laborparameter, sollte eine Verlaufskontrolle erfolgen. Konnte ein Hyperkortisolismus bestätigt werden, folgen anschließend Testverfahren zur Differenzialdiagnose bzw. Ursachenklärung (39).

Bei Verdacht auf Hyperkortisolismus sollten zunächst folgende Tests durchgeführt bzw. zumindest 2 der 3 Verfahren angewendet werden (25, 38, 39):

Freies Kortisol im 24-h-Urin:

Der Test belegt den Hormonexzess und dessen Ausscheidung (38), in dem freies (nicht an kortikosteroid-bindendes Globulin gebundenes) Kortisol im Urin bestimmt wird. Um ein genaues Ergebnis zu erhalten und Messfehler beim Sammeln oder zirkadiane Schwankungen auszugleichen, wird das 3-malige Sammeln von Urin über jeweils 24 Stunden bei ambulanten Patienten empfohlen. Zusätzlich sollten die GFR (glomeruläre Filtrationsrate) und Kreatinin bestimmt werden, um evtl. eine Niereninsuffizienz zu identifizieren, die mit reduzierter Kortisolausscheidung einher geht und so das Testverfahren verfälschen würde (2, 39, 40). Zu beachten sind häufig unterschiedlich geltend Grenzwerte, je nach Analyseverfahren und Proben-Assay (25, 41).

Kurzer Dexamethason-Suppressions-Test:

Der Test überprüft, ob eine Störung der hormonellen Feedback-Schleife vorliegt (38). Hierbei werden 1 mg Dexamethason oral um 23 Uhr appliziert. Wenn die Messung des Kortisolwertes im Plasma am nächsten Morgen (9 Uhr) auf unter 50 nmol/L (= 1,8 µg/dl) gesunken ist, ist ein Cushing-Syndrom unwahrscheinlich und die kortikotrope Hormonachse intakt (1, 23, 38). Der Test kann auch in Form von 8 Einzeldosen Dexamethason zu je 0,5 mg alle 6 Stunden erfolgen, um nach 48 h den Kortisolspiegel wie oben genannt zu bestimmen (2, 40). Das Verfahren ist ggf. im Rahmen einer Schwangerschaft oder Östrogen-therapie (Kontrazeptiva) und hierdurch erhöhtem Kortikosteroid-bindenden Globulin (CBG) verfälscht. Außerdem zeigt die Testung evtl. bei psychiatrischen Erkrankungen, Alkoholabusus oder bei gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten, die die hepatische Metabolisierung von Dexamethason fördern (wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin), kein valides Ergebnis und es kommt zu keiner Suppression. Falsch-negative Ergebnisse treten zeitweise bei Hypothyreose, Niereninsuffizienz oder bei mildem Morbus Cushing auf (2, 39).

Kortisol im Speichel:

Der Test belegt den Verlust des abendlichen Absinkens des Kortisolspiegels (18, 38), in dem freies Kortisol im Speichel um 23 Uhr bestimmt wird. Anschließend kann die Probe bis zur Analyse bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. Der Kortisolgehalt ist vergleichbar mit den Blutplasmaspiegeln, es kommt jedoch nicht zu Schwankungen durch Proteinbindungen (wie Albumin oder CBG). Dieser Test ist unkompliziert im

ambulanten (aber auch stationären) Setting durchzuführen und kann bei Verdacht auf periodischen Hyperkortisolismus einfach mehrmals wiederholt werden (39, 41). Nieman et al. empfehlen generell den Test zweimal durchzuführen. Zu beachten sind häufig unterschiedlich geltende Grenzwerte, je nach Analyseverfahren und Proben-Assay (41).

Ein weiteres Testverfahren bei Verdacht auf Hyperkortisolismus, welches eher selten angewendet wird, ist die Kortisolbestimmung im Plasma um Mitternacht. Diese Messung dient ebenfalls dem Nachweis eines aufgehobenen Nadirs (38), erfordert jedoch die Blutentnahme beim schlafenden Patienten und ist somit nur im stationären Umfeld praktikabel. Liegt der Kortisolwert über 50 nmol/L, ist ein Cushing-Syndrom sicher anzunehmen.

Hat sich der Hyperkortisolismus bestätigt, folgen nun differenzialdiagnostische Tests, um die Krankheitsgenese zu klären. Zuvor sollten physiologische oder reaktive Ursachen (Pseudo-Cushing) einer gesteigerten Kortisolsekretion ausgeschlossen werden (siehe 6.2.5 Differentialdiagnosen).

Zunächst sollte eine Messung des ACTH-Wertes erfolgen, um zwischen einer ACTH-abhängigen und -unabhängigen Cushing-Form zu unterscheiden. Nach der Blutentnahme muss das Plasma zügig gekühlt und weiter analysiert werden, da sonst Messwerte verfälscht werden könnten (2, 39).

Bei ACTH-Konzentrationen, die morgens um 9 Uhr ermittelt wurden und unter der Nachweisgrenze (< 10 pg/ml) liegen, ist eine autonome NNR-Überfunktion wahrscheinlich (ACTH-unabhängig) (2, 40). Hohe ACTH-Werte (> 20 pg/ml) sind mit ektopem Cushing-Syndrom assoziiert (ACTH-abhängig). Bei Morbus Cushing werden häufig normale bis leicht erhöhte Konzentrationen festgestellt (1).

Bei grenzwertig erhöhtem ACTH-Spiegel sollte ein Hochdosis-Dexamethason-Suppressions-Test zur Differenzierung der ACTH-abhängigen Cushing-Formen durchgeführt werden. Bei diesem Verfahren lässt sich so zwischen zentralem und ektopem Ursprung der Cushing-Erkrankung unterscheiden. Es werden 16 mg (8 Einzeldosen) oral in 48 h (2 mg alle 6 h für 48 h) (40), über Nacht 1 x 8 mg oral oder 4-7 mg i.v. appliziert. Zur Effizienzsteigerung werden teilweise höhere Dosen eingesetzt (32 mg Dexamethason (4 x 8 mg) in 24 h (39, 42)). Durch die Gabe von Dexamethason wird die ACTH-Sekretion von kortikotropen Tumoren (Hypophysenadenom oder Karzinoid) meist gesenkt, im Gegensatz zu adrenalen Neoplasien, die nicht mit einer Suppression reagieren. Sinkt der Kortisolwert im

Plasma (oder im 24h-Urin) um > 50 % des Ausgangswertes, handelt es sich am ehesten um einen Morbus Cushing (39, 40, 42).

Ein anderes Testverfahren zur Unterscheidung ACTH-abhängiger Cushing-Formen, welches ebenfalls bei leicht erhöhtem Kortikotropin-Wert verwendet wird, ist der CRH-Stimulations-Test. Das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) regt die ACTH-Ausschüttung an und verursacht so eine vermehrte Kortisolsekretion. Durch eine Stimulation der CRH-Rezeptoren des Hypophysenadenoms, führt der Test somit zum Hormonanstieg bei zentralem Cushing-Syndrom. Im Gegensatz hierzu, reagiert die ektope Form selten mit einem Anstieg des ACTH- bzw. Kortisolspiegels (43). Zur Testung werden 1µg/kg Körpergewicht CRH i.v. appliziert. Ein Anstieg von Kortisol > 14-20 % und ACTH > 35-50% (je nach Zeitpunkt der Messung - nach 15, 30 und evtl. 90 min) gilt als positive Stimulation und spricht für ein zentrales CS. Hierbei zeigt bovines und humanes CRH eine ähnliche Wirksamkeit nach der Applikation. Arnaldi et al. beschreiben Fälle von ektopem Cushing-Syndrom mit positiver Reaktion auf den CRH-Stimulations-Test und empfehlen deshalb stets die differentialdiagnostische Beurteilung in Kombination mit einem Hochdosis-Dexamethason-Suppressions-Test (39, 44).

Vor einigen Jahren war der Desmopressin-Test ein weiteres gängiges Verfahren zur Differenzierung ACTH-abhängiger Cushing-Formen. Es konnte gezeigt werden, dass Vasopressin eine noch stärker stimulierende Wirkung auf die ACTH-Sekretion hatte als CRH. Leider klagten viele Patienten nach der Einnahme über Nebenwirkungen wie Übelkeit, Abdominalschmerz oder Flush. Deshalb wurde das besser verträgliche Desmopressin häufiger zur Testung eingesetzt. Hierbei führte die i.v.-Gabe bei zentralem und vereinzelt bei ektopem Cushing zu gesteigerter ACTH- und Kortisolausschüttung, nicht jedoch bei Gesunden. Auch eine kombinierte Applikation mit CRH war üblich, da eine verstärkte Stimulation der Hormonsekretion eher bei Morbus Cushing zu sehen war. Der Test galt lange auch als postoperatives Verfahren zur Verlaufskontrolle (43). Auf Grund fraglicher Validität wird dieser Test in den aktuellen Richtlinien der endokrinologischen Gesellschaft nicht mehr empfohlen (25).

6.2.4.2 Bildgebung

Hypophysentumore sind keine Seltenheit und kommen etwa bei 10- 15 % der Normalbevölkerung vor. Nur ungefähr 10 % von ihnen sind ACTH-produzierende Tumore. In der Mehrheit der Fälle sind sie also asymptomatisch und werden nur als

Zufallsbefund festgestellt (13, 39, 45). Deshalb sollten erst nach endokrinologischer Differenzialdiagnostik radiologische Verfahren zur Tumorlokalisierung zum Einsatz kommen. Bei Verdacht auf ACTH-abhängiges Cushing-Syndrom wird eine MRT der Hypophyse unter gadoliniumhaltiger Kontrastmittelaufnahme durchgeführt (39). ACTH-sekretierende Hypophysentumore wie bei Morbus Cushing stellen sich meist hypodens in T1-gewichteten MRT-Aufnahmen dar (3). Leider sind sie zu 90 % Mikroadenome (Durchmesser < 1 cm) und somit in 40-50 % radiologisch nicht objektifizierbar (2, 45).

Bei Verdacht auf ein ektopes Cushing-Syndrom sollte eine thorakale Computertomographie bzw. Octreotid-Szintigraphie zum Ausschluss einer paraneoplastischen Genese durchgeführt werden. Weist die laborchemische Diagnostik auf ein ACTH-unabhängiges Cushing-Syndrom hin, sollte eine MRT/CT des Abdomens zum radiologischen Nachweis erfolgen (15).

6.2.4.3 Sinus-petrosus-Katheterisierung

Bei nicht eindeutiger laborchemischer bzw. radiologischer Befundkonstellation zur Differenzierung ACTH-abhängiger Cushing-Formen, kann eine bilaterale Katheterisierung des Sinus petrosus inferior (Bilateral Inferior Petrosal Sinus Sampling, BIPSS) mit zentraler und peripherer ACTH-Bestimmung erfolgen. Ein Konzentrationsunterschied (zentral zu peripher) im Verhältnis 2:0 und mehr, weist auf einen Morbus Cushing hin. Hierbei vermutet man zentral einen höheren Wert, aufgrund der Nähe zur Tumorlokalisierung mit unmittelbarer ACTH-Sekretion. Die Messung eines geringeren Konzentrationsgefälles weist eher auf ein ektopes Cushing-Syndrom hin (39, 44). Zur Maximierung des Konzentrationsunterschiedes zwischen zentralem und peripherem ACTH-Spiegel erfolgt zunächst eine Stimulation der Tumorzellen durch die intravenöse Applikation von CRH (1µg/kg Körpergewicht). Anschließend werden die Blutentnahmen nach 3, 5 und 10 min. durchgeführt (3). Je nach ACTH-Konzentration lässt sich manchmal bei der Messung des rechten und linken Sinus vorhersagen, wo der Tumor lokalisiert ist. Gelegentliche Komplikationen einer Sinus-petrosus-Katheterisierung sind thromboembolische Ereignisse und zerebrale Störungen. Deshalb sollte dieses Diagnoseverfahren nur in spezialisierten Zentren erfolgen (39).

Einen Überblick über das diagnostische Vorgehen bei Cushing-Syndrom zeigt Abbildung 5.

6.2.4.4 Besondere Patientengruppen

Die Differenzialdiagnose bei Hyperkortisolismus ist komplex und nicht immer eindeutig. Deshalb sollten bestimmte Besonderheiten bei manchen Patientengruppen beachtet werden. So empfehlen Boscaro et al. bei Erkrankten mit zusätzlicher Niereninsuffizienz einen kurzen Dexamethason-Suppressions-Test, statt einer Messung des Sammelurins durchzuführen, da somit ein valideres Ergebnis zu erwarten sei. Andererseits sollte man bei Epilepsiepatienten unter Dauermedikation aufgrund möglicher pharmakologischer Wechselwirkungen auf eine Suppression mittels Dexamethason verzichten und die Kortisolbestimmung im Urin, Plasma oder Speichel bevorzugen (40).

Bei Schwangeren mit Verdacht auf Cushing-Syndrom ist der physiologische Kortisolanstieg durch eine reduzierte Aktivität der Feedback-Schleife des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System zu beachten. Differentialdiagnostisch wird dennoch die Bestimmung von freiem Kortisol im 24-h-Urin empfohlen (25). Manche Autoren weisen auf geschlechtsspezifische diagnostische Besonderheiten hin. So beschreibt Deutschbein beispielsweise die Messung höherer Hormonspiegel bei Männern als bei Frauen in Bezug auf eine ACTH- oder Kortisolbestimmung. Zilio et al. weisen bei Männern auf einen höheren Bedarf an Dexamethason bei Suppressionstests hin und geben einen geringeren Anteil radiologisch objektivierbarer Hypophysenadenome im MRT an, im Vergleich zu Patientinnen (41, 46).

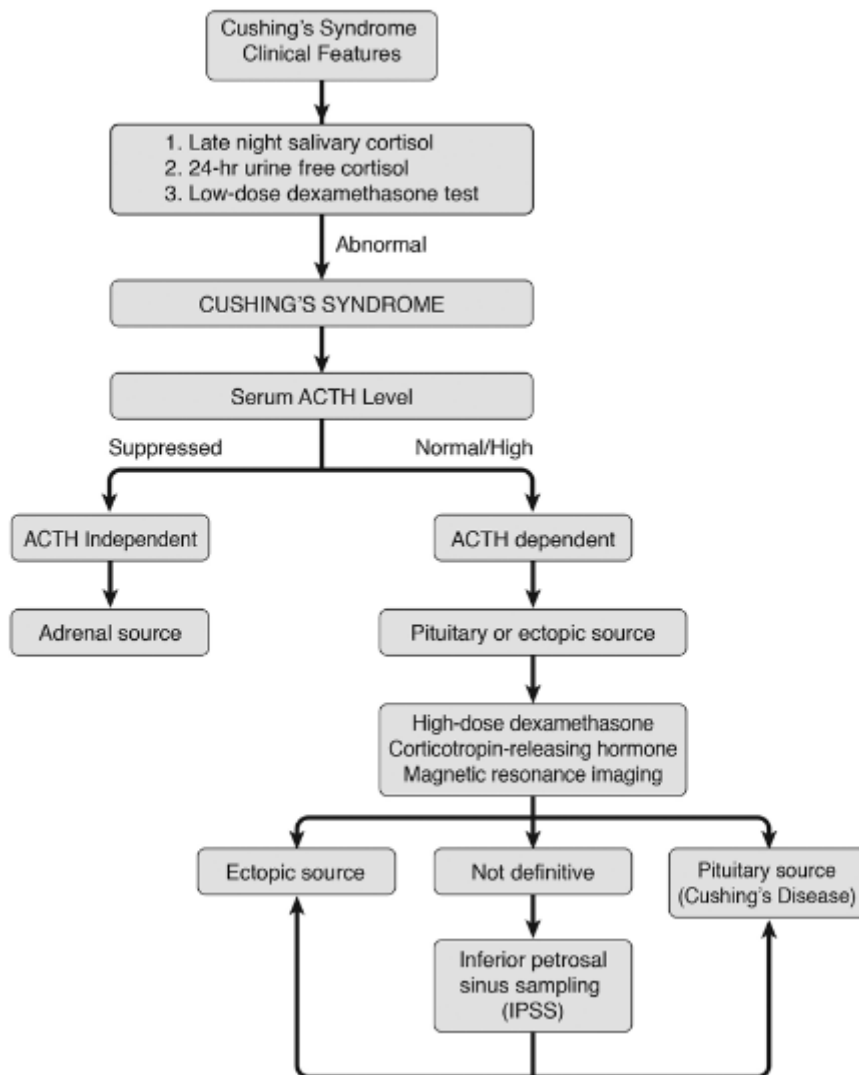


Abbildung 5: Diagnostisches Vorgehen bei Cushing-Syndrom
(Lonser et al., 2017, S. 407) (47)

6.2.5 Differentialdiagnosen

Einige Komorbiditäten treten häufig in der Allgemeinbevölkerung auf und vor allem bei frühem Erkrankungsbeginn, ist ätiologisch an ein Cushing-Syndrom zu denken wie z.B. im Falle einer arteriellen Hypertonie oder einem Typ-2-Diabetes.

Oft zeigen sich Symptome eines metabolischen Syndroms, die bei Cushing-Patienten meist ausgeprägter erscheinen als bei Betroffenen ohne Hyperkortisolismus (27).

Der laborchemische Nachweis eines Hyperkortisolismus allein ist nicht ausreichend für die Diagnose Cushing-Syndrom. Es gibt sowohl physiologische als auch pathophysiologische Ursachen für einen erhöhten Kortisolspiegel ohne Cushing-Erkrankung, ausgelöst durch eine Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-

Achsen-Hyperaktivität (siehe Tabelle 2) (25). Solche Erkrankungen, die phänotypisch bzw. klinisch einem Cushing-Syndrom ähneln wie beispielsweise bei Adipositas, Depressionen, chronischem Alkoholabusus oder körperlichem Stress und laborchemisch mit erhöhten Kortisolwerten einhergehen, nennt man auch Pseudo-Cushing-Syndrom.

Ein Beispiel hierfür sind Patienten mit chronischen Alkoholkonsum, der reaktiv zu einer erhöhten CRH-Sekretion führt und konsekutiv die Entwicklung eines cushingoiden Habitus triggert. Hierbei zeigen sich oft pathologische Werte des kurzen Dexamethason-Suppressions-Tests, sowie der 24-h-Sammelurin-Messung auf Kortisol. Nach Abstinenz normalisieren sich diese Messergebnisse meist, sodass eine wiederholte Testung zur Ursachenklärung empfohlen wird (48).

Das Cushing-Syndrom ist die häufigste Differentialdiagnose einer Adipositas. Zum Ausschluss dieses Pseudo-Cushing-Syndroms sollten diagnostisch ein kurzer Dexamethason-Suppressions-Test und freies Kortisol im Urin bestimmt werden.

Des Weiteren empfehlen Boscaro et al. bei depressiven Patienten ebenfalls den kurzen Dexamethason-Suppressions-Test in Kombination mit einer CRH-Stimulation zur Differenzierung (1). Der Patient erhält bei diesem Testverfahren 8 Einzeldosen Dexamethason zu je 0,5 mg alle 6 Stunden (beginnend um 12 Uhr) und anschließend 2 Stunden nach der letzten Dexamethason-Gabe eine intravenöse Applikation von CRH (1µg/kg Körpergewicht um 8 Uhr). Danach (Messung 15 min. nach CRH) sollte der Kortisolwert bei Pseudo-Cushing-Patienten nicht über 39 nmol/L steigen (39, 40). In der Literatur werden außerdem Schilddrüsenerkrankungen als Grund eines erhöhten Kortisolspiegels genannt. Denn eine Überproduktion bzw. Mangel an Schilddrüsenhormonen beeinflusst die Kortisolsekretion und sollte somit bei Hyperkortisolimus in Betracht gezogen werden (40).

Eine seltene Differentialdiagnose ist die „Familiäre Glukokortikoid-Resistenz“. Bei diesem Krankheitsbild verursacht eine Rezeptorbindung- bzw. Dichtestörung die fehlende Kortikoidwirkung mit reaktiver Aktivierung der Hormonachse und damit verbundenen Folgen wie Hyperaldosteronismus und Hyperandrogenämie. Laborchemisch zeigen sich erhöhte Kortisolwerte im Plasma bzw. Urin, bei fehlender Suppression im kurzen Dexamethason-Suppressions-Test (49).

Tabelle 2: Situationen des Hyperkortisolismus ohne Cushing-Syndrom
(In Anlehnung an Niemann et al., 2008, S. 1529) (25)

Conditions
Some clinical features of Cushing's syndrome may be present
Pregnancy
Depression and other psychiatric conditions
Alcohol dependence
Glucocorticoid resistance
Morbid obesity
Poorly controlled diabetes mellitus
Unlikely to have any clinical features of Cushing's syndrome
Physical stress (hospitalization, surgery, pain)
Malnutrition, anorexia nervosa
Intense chronic exercise
Hypothalamic amenorrhea
CBG excess (increased serum but not urine cortisol)

6.2.6 Therapie

6.2.6.1 Operative Behandlung

6.2.6.1.1 Transssphenoidale Operationstechnik

Die operative Behandlung des Morbus Cushing ist die Therapie der ersten Wahl zur Beseitigung des Hyperkortisolismus.

Die hypophysäre Tumorsektion erfolgt regelhaft über einen transssphenoidalen Zugangsweg in mikrochirurgischer oder endoskopischer Technik und wird vor allem bei Mikroadenomen eingesetzt. Hierbei wird empfohlen, die Exzision bis in das umliegende gesunde Gewebe vorzunehmen, falls vorhanden Pseudokapseln zu resezierem und je nach Tumorkonsistenz eine en-bloc-Entnahme durchzuführen, um eine Kompletresektion zu erreichen (6).

Auch bei radiologisch-nicht-objektivierbaren Tumoren und Fällen, in denen die Sinuspetrosus-Katheterisierung nicht eindeutig oder unauffällig war, sowie nach Ausschluss aller differentialdiagnostischer Cushing-Formen, sollte trotzdem die Indikation zu einer operativen Exploration gestellt werden. Lässt sich intraoperativ kein Tumorgewebe nachweisen, ist eine einseitige (subtotale) Hypophysektomie zu erwägen (50, 51).

Trotz hoher Remissionsraten nach erfolgter Transssphenoidaltechnik kann es in einigen Fällen (bis zu 25%) zu einem Rezidiv kommen. Obwohl das Risiko für Komplikationen, bei gleichzeitig sinkender Erfolgsquote, steigen kann, ist die transssphenoidale Operationstechnik Mittel der Wahl, wenn eine Folge-Operation indiziert ist. Ein erneuter neurochirurgischer Eingriff sollte nur bei radiologisch-objektivierbaren Tumoren, die vorab eine komplette Exzision annehmen lassen (ohne Gefäßinfiltration

z.B.), durchgeführt werden. Andernfalls sollten eine medikamentöse Behandlung, Strahlentherapie oder gar eine Adrenalectomie als Maßnahme erwogen werden (siehe Abbildung 6) (6).

Nach Adenomektomie muss bis zur Rekonvaleszenz der kortikotropen Zellen eine Substitutionstherapie erfolgen. Raff et al. empfehlen diese Behandlung bereits perioperativ einzuleiten und die Dosierung anhand der Körperoberfläche des Patienten zu berechnen. So liegt die tägliche Menge Hydrokortison anfänglich bei 10-12 mg/m² und muss dann sukzessiv angepasst werden (3, 47). In den meisten Fällen ist eine Kortisolsubstitution im Remissionsstatus für 6-18 Monate notwendig mit einer Tagesdosis zwischen 10-25 mg (37, 51).

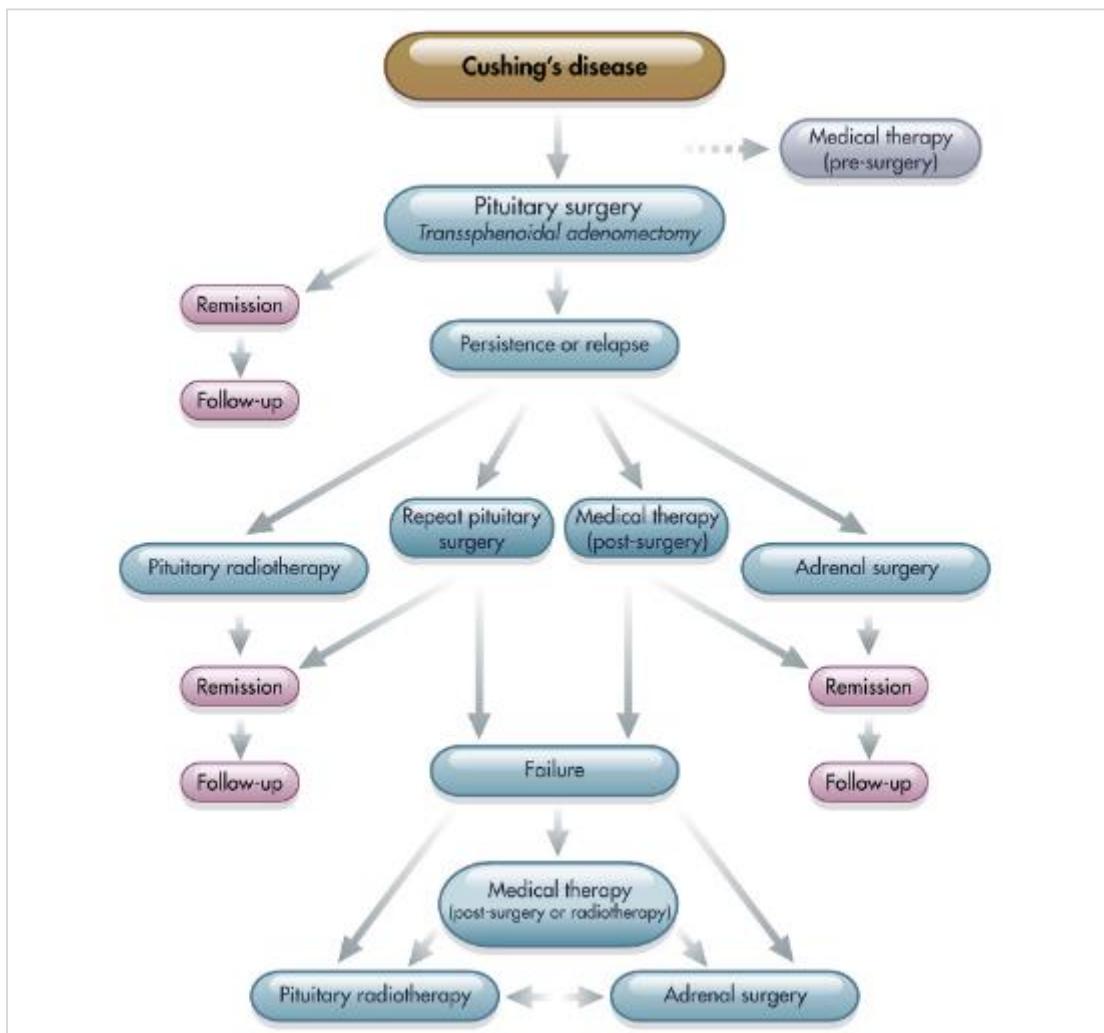


Abbildung 6: Behandlungsalgorithmus bei Morbus Cushing (Pivonello et al., 2015, S. 396) (12)

6.2.6.1.1.1 Mikrochirurgische und endoskopische Operationstechnik

Die Literatur beschreibt ähnliche Remissionsraten (zwischen 60-90 %) nach transsphenoidalen Operationen, sowohl in mikrochirurgischer als auch in endoskopischer Technik. Das Outcome ist jedoch abhängig vom behandelnden Operateur und steigt mit dessen Erfahrung und Expertise (50, 52).

Das eingesetzte Mikroskop im mikrochirurgischen Verfahren ermöglicht eine binokulare Optik bei Dreidimensionalität. Durch Kombination mit einer Lichtquelle kann sowohl eine vergrößerte Ansicht als auch eine genaue Ausleuchtung des weit intrakraniell gelegenen Operationsfeldes dargestellt werden.

Das endoskopische Operationsverfahren ermöglicht mit seiner Panoramasicht eine größere Visualisierung, sodass ein gleichzeitiges Einsehen der Sellaregion, sowie der supra- und parasellären Bereiche erfolgen kann. So lassen sich vulnerable anatomische Strukturen wie Nervus opticus oder Arteria carotis präziser identifizieren. Die Endoskope ermöglichen eine stärkere Vergrößerung als die Mikroskope und sind im Einsatz bei Cushing-typischen Mikroadenomen vorteilhaft. Durch verschiedene Winkeloptiken gelingt nun auch die endoskopische Visualisierung und Entfernung komplexerer Tumorlokalisationen (z.B. bei Sinus-cavernosus-Infiltration) oder größerer Adenome, die mikroskopisch nur schwer resektabel wären (50, 53). Das transsphenoidale Operationsverfahren mit dem Endoskop wird entweder über einen monostrilen Zugang, sprich über eine Nasenhöhle oder binostril und somit über beide Nasenöffnungen durchgeführt (siehe Abbildung 8). Die endoskopische Technik ermöglicht einen meist schonenderen Zugangsweg und verzichtet auf eine transseptale Präparation. Hierdurch soll es zu weniger Komplikationen wie Epistaxis, transientem Diabetes insipidus (11,3 zu 21,7 %) oder septaler Perforation kommen. Außerdem beschreiben Autoren wie Baig et al. ein geringeres postoperatives Schmerzempfinden, was mit einer kürzeren Hospitalisierungszeit assoziiert ist. Andererseits wird ein häufigeres Aufkommen von nasalen Läsionen aufgrund des endoskopischen Zugangsweges mit postoperativer Behandlungsindikation (Wundversorgung), genannt. Des Weiteren besteht durch den Einsatz eines Endoskops im Vergleich zur mikroskopischen Technik ein höheres Risiko für vaskuläre Komplikationen und Liquorfluss (12,9 zu 4,0 %), a.e. durch eine radikalere Tumorsektion (bei stärkerer Vergrößerung) begründet. Die zweidimensionale Sicht und eingeschränkte Mobilität der Instrumente durch das Endoskop können jedoch durch einen binostrilen Zugang und die Expertise des Operateurs kompensiert werden

(50, 52). Laut Broersen et al. sollte bei Makroadenomen das endoskopische Verfahren unter den transsphenoidalen Techniken präferiert werden. Die Autoren beschreiben höhere Remissionsraten für endoskopisch operierte Patienten mit Makroadenomen im Vergleich zu mikroskopisch behandelten (76,3 zu 59,9 %), sowie eine geringere Anzahl von Rezidivfällen (1,5 zu 17,0 %) (52).

6.2.6.1.1.2 Operationsschritte der endoskopischen Technik

Nach der Narkoseeinleitung erfolgt zunächst die Lagerung des Patienten auf dem Rücken bei leicht erhöhtem Oberkörper. Der Kopf wird zur rechten Seite gedreht und in Inklination mittels Schraubenfixation (MAYFIELD-Klemme, Integra LifeSciences Corporation, Ohio, USA) positioniert. Perioperativ wird eine Antibiotikaprophylaxe appliziert, um das Infektionsrisiko zu minimieren.

Die apparative Diagnostik (Navigation, Röntgeneinheit) zur Kontrolle des operativen Zugangs bzw. der anatomischen Verhältnisse wird installiert. Zum Einsatz kommen außerdem starre, im Durchmesser 4 mm große Endoskope (0° und 30° Endoskope, Karl Storz GmbH & Co KG, Tuttlingen und Richard Wolf GmbH, Knittlingen), welche für die binostrile Technik zusätzlich mit einer Saug-Spül-Vorrichtung ausgestattet sind. Des Weiteren wird eine Kaltlichtquelle XENON NOVA 300, sowie eine hochauflösende IMAGE-1™ H3 Dreichip-Kamera (Karl Storz GmbH & Co KG, Tuttlingen) verwendet, um die Darstellung auf einen Monitor zu übertragen.

Anschließend folgt die Behandlung der äußeren Nase mit Mundspüllösung und das Betupfen der Schleimhaut mit Naphazolin (Sympathomimetikum mit vasokonstriktorischer und abschwellender Wirkung), sowie das sterile Abdecken des Operationsgebietes.

Nun erfolgt das einseitige endoskopische Eingehen in die Nasenhöhle ausgehend von der rechten Patientenseite aus (siehe Abbildung 7). Anschließend lateralisiert der Operateur die mittlere Nasenmuschel durch das Einsetzen eines Handspekulums und ggf. Dissektor, um den Recessus sphenothmoidalis darzustellen. Nach dem Abschieben der Schleimhaut wird die Keilbeinhöhlenvorderwand mittels Knochenstanze eröffnet, die Anatomie der Keilbeinhöhlensepten identifiziert und je nach Befund mit einer Faßzange teilreseziert.

Anschließend wird die Keilbeinhöhleneröffnung und somit der binostrile Zugang über das Eingehen in die gegenseitige Nasenhöhle komplettiert. Erfolgt der Zugang mononostril wird die Verwendung eines selbsthaltenden Retraktors empfohlen. Das

restliche Abtragen des hinteren Nasenseptums erfolgt mittels Stanze (STAMMBERGER Stanze, Karl Storz GmbH & Co KG, Tuttlingen).

Zur räumlichen Orientierung können nun typische anatomische Strukturen wie die Carotisprominenz beidseits, Sella und Clivus identifiziert werden. Die Bestätigung dieser Landmarken wird durch ein kranio-kaudales Röntgenbild oder mittels Neuronavigation objektiviert. Letzteres Verfahren erzeugt anhand intraoperativer Aufnahmen und präoperativer MRT-Daten ein errechnetes Bild, das zwar bei der Interpretation berücksichtigt werden muss, zusätzlich steht jedoch eine medio-laterale Ansicht zur Verfügung.

Anschließend eröffnet der Operateur vorsichtig den Sellaboden mittels Diamantfräse und komplettiert die Eröffnung bis zur Frontobasis und seitlich mittels Stanze.

Nun erfolgt die Fixierung des Endoskops an einem Haltesystem (z.B. UNITRAC-Haltearm, B. Braun SE, Melsungen) und die einseitige Positionierung in einer Nasenhaupthöhle (meist links) (53).

Um die Hypophyse einsehen zu können bzw. das Adenom zu identifizieren wird das Sellaendost kreuzförmig mittels Schere eröffnet. Der Tumor stellt sich meist als gräuliche Läsion auf der orange-pink-wirkenden Hypophyse dar (50).

Jetzt folgt die eigentliche Tumorsektion mittels Kürettage. Während der Adenomektomie wird dem Patienten in der Regel 100 mg Hydrocortison i.v. durch die Anästhesie substituiert. Das gewonnene Gewebe wird zur histologischen Analyse in die Pathologie gegeben.

Eventuelle Blutungen oder Liquorfluss können durch Tamponieren mit einer Versiegelungsmatrix (z.B. TACHOSIL, Takeda Austria GmbH, Linz, Österreich) gestillt werden. In manchen Fällen ist ein Liquorleckageverschluss durch Fettgewebsauflage aus dem Oberschenkel oder Bauchnabel indiziert. Eine Alternative ist die Okklusion mittels Faszia-lata-Material und anschließender Transplantatfixierung durch Fibrinkleber.

Schließlich folgt das Austamponieren der Sella mittels resorbierbaren Gelatineschwämmen und die Auflage eines fibrillären Hämostatikums (TABOTAMP, Johnson & Johnson Medical GmbH, Norderstedt) in die Keilbeinhöhle. Nach Absaugen freier Blutkoagel aus den Nasenhöhlen wird nochmals die Bluttrockenheit überprüft. Ist diese gegeben, kann auf die Einlage von Nasentamponaden verzichtet werden (53).

6.2.6.1.2 Komplikationen

Die Mortalität nach transsphenoidalen Operationen wird von einigen Autoren mit 0-1,5 % als niedrig eingestuft bei einer Komplikationsrate von 1,5-2 %. Komplikationen wie intra- oder postoperative Liquorrhoe (8 %), Blutungen oder Hämatome (6 %), sowie Infektionen und Meningitiden (3 %) sind selten. Häufiger treten nach dem transsphenoidalen Eingriff Sinusitiden auf. Iatrogene Verletzungen der Hypophyse können zu transientem Diabetes insipidus (3-9 %) führen. Oft tritt postoperativ eine temporäre (ggf. einige Monate bestehende) Hormoninsuffizienz der kortikotropen Achse auf (bis zu 40 %), da körpereigenen Zellen sich zunächst regenerieren müssen, um eine ACTH-Produktion unabhängig der Adenomzellen aufzubauen. Dies ist nicht als Komplikation, sondern als Anzeichen von Remission zu werten. Wie bei anderen Operationen ist postoperativ das Thromboembolierisiko erhöht (4 %) (54). Andere Autoren schätzen die Komplikationsrate höher ein (2-10 %) und beschreiben zusätzliche Risiken wie Visusverlust, Nerven- oder Gefäßläsionen wie bei anderen Hypophysenoperationen (47).

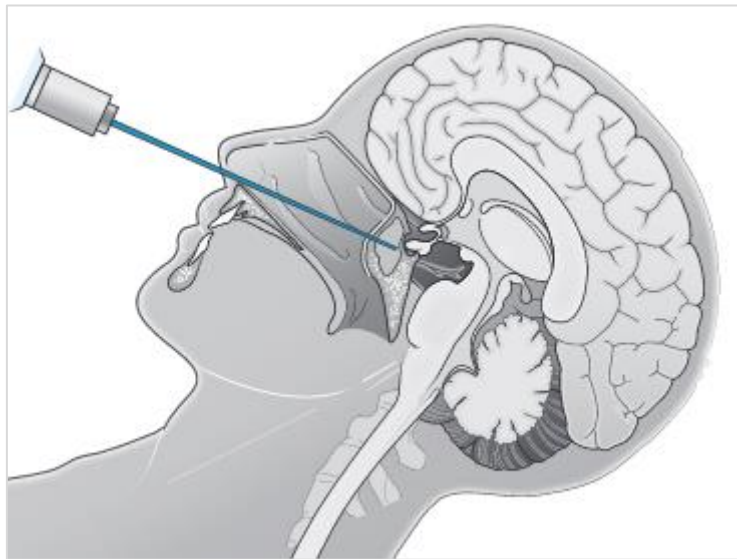


Abbildung 7: Schemazeichnung transsphenoidaler Zugang.

Durch die Nasenhaupthöhle und die Keilbeinhöhle zur Sella turcica. Sagittale Bildebene.

(Engelhard K. und Oertel J., 2021, S. 27) (55)

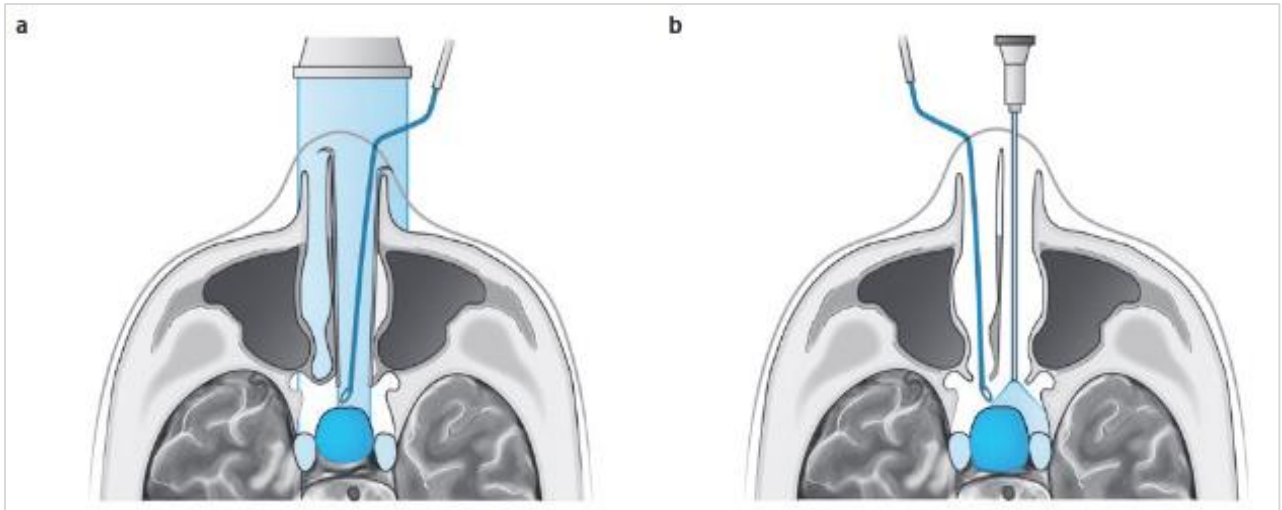


Abbildung 8: Schemazeichnung monostriler und binostriler Zugang.

a Monostriler mikrochirurgischer Zugang zur Sella turcica mit Einsatz eines Nasenspekulums. b Binostriler endoskopischer Zugang zur Sella turcica. Axiale Ebene.

(Engelhard K. und Oertel J., 2021, S. 27) (55)

6.2.6.1.3 Transkranielle Operationstechnik

Bei komplexem Tumorwachstum, wie beispielsweise einer Sinus cavernosus-Infiltration, sowie bei großen lobulierten Makroadenomen empfiehlt sich ein transkranieller Zugangsweg, ggf. eine transnasal-kombinierte oder endoskopisch-assistierte Operationstechnik. Zusätzlich empfehlen Nishioka et al. die Verwendung von intraoperativem Monitoring wie einem Mikrodoppler oder Okulographie (eye movement monitoring).

Bei diesen selten notwendigen offen-chirurgischen Eingriffen kann häufig nur eine inkomplette Tumorresektion erfolgen (6). Zusätzlich ist bei transkraniellen Operationen die Morbiditäts- und Mortalitätsrate im Vergleich zu Eingriffen in transsphenoidaler Technik erhöht. Unter anderem ist diese Statistik durch die Tumormorphologie begründet, die mit einer schlechteren Prognose und höheren Komplikationsraten einhergeht.

Komplikationen können Infektionen im Operationsgebiet, Entstehung von Liquorfisteln, Muskelatrophien im Bereich der Kraniotomie, Nerven- und Gefäßläsionen, Meningitiden oder zerebrale Ischämien sein. Außerdem lässt sich eine postoperativer Hypophyseninsuffizienz oder ein Diabetes insipidus nach transkraniellen Operationen häufiger feststellen als nach Eingriffen in Transsphenoidaltechnik.

Zur Beurteilung des chirurgischen Ergebnisses wird neben dem endokrinologischen und radiologischen Befund vor allem die postoperative Sehfunktion bewertet. Gerade große Adenome, die häufig zu einer Beeinträchtigung der Sehbahn führen, sind ursächlich für einen offen-chirurgischen Eingriff.

6.2.6.1.3.1 Operationsschnitte des transkraniellen Verfahrens

Zunächst erfolgt die sachgerechte Lagerung in Rückenlage nach dem Einleiten der Narkose und perioperativer Antibiotikaprophylaxe durch die Anästhesie. Der Kopf wird um 25° erhöht, sowie um 25-35° zur kontralateralen Tumorseite gelagert und in Reklination in einer Schraubenfixation (MAYFIELD-Klemme, Integra LifeSciences Corporation, Ohio, USA) positioniert.

Nach sterilem Abwaschen und Abdecken erfolgt der Hautschnitt. Meist erfolgt ein pterionaler, subfrontaler oder supraorbitaler Zugangsweg. Nun präpariert der Operateur das Subkutangewebe bis zur Muskelschicht mit anschließender Präparation und Abschieben des Muskelgewebes.

Nach osteoplastischer Kraniotomie, sowie Abfräsen der inneren Knochenkante am Kraniotomierand Richtung Basis mit einer Diamantfräse, folgt jetzt die C-förmige Eröffnung der Dura mater unter dem Operationsmikroskop (Firma Zeiss, Oberkochen). Der nun sichtbare Frontallappen wird mittels Retraktor (LEYLA-Retraktor, B. Braun SE, Melsungen) fixiert, um anschließend die Arachnoidea zu eröffnen.

Wurden die Arteria carotis und beidseits der Nervus opticus eingesehen, kann mit der Tumorsektion begonnen werden. Der Hypophysenstiel sollte identifiziert und geschont werden.

Je nach Befundkonstellation ist nur eine Reduktion der Tumormasse möglich. Können makroskopisch jegliche Adenomreste entfernt werden, wird nachfolgend das Selladach mit einer Versiegelungsmatrix (z.B. TACHOSIL, Takeda Austria GmbH, Linz, Österreich) abgedeckt. Gegebenfalls ist ein Austamponieren mit resorbierbaren Gelatineschwämmen nötig.

Nach Anlage der Duranaht, erfolgt das Anbringen der Knochendeckelfixierung (z.B. CRANIOFIX, B. Braun SE, Melsungen). Schließlich werden Muskulatur und das Subkutangewebe adaptiert und das Operationsgebiet final mittels Nähten verschlossen (56).

6.2.6.1.4 Outcome

Operierte Patienten mit Morbus Cushing befinden sich entweder in Remission nach erfolgreicher Behandlung, leiden an einer Krankheitspersistenz beispielsweise bei einem invasiv wachsenden Tumor, der nur unvollständig reseziert werden konnte oder haben Anzeichen eines Rezidivs durch einen erneuten Hyperkortisolismus.

Die Remissionsrate nach erfolgreicher transssphenoidaler Operation bei Morbus Cushing liegt etwa zwischen 70 und 85 % und korreliert mit den definierten Remissionsstandards, der chirurgischen Erfahrung des Operateurs, der Art und Lokalisation des Tumors, sowie der Nachbeobachtungszeit (6, 47).

Die Kriterien, die den Krankheitsstatus der Remission definieren, sind nicht standardisiert, es gibt jedoch etablierte Remissionshinweise, die häufig zur Anwendung kommen. So gelten niedrige postoperative Kortisolwerte im Serum oder im 24-h-Urin als ein Anzeichen auf einen erfolgreichen Eingriff und spiegeln die bisher durch die ACTH-produzierenden Adenomzellen supprimierte Sekretion der Hypophyse wider (47).

Befindet sich der Patient in Remission, bildet sich der cushingoide Habitus meist innerhalb eines Jahres zurück (37).

Außerdem weisen unauffällige endokrinologische Stimulations- und Suppressionstests, die benötigte Dosis der Kortisolsubstitution, sowie ein physiologischer zirkadianer Rhythmus auf Remission hin. Obwohl die Bewertung des morgendlichen Kortisolwertes mit der 24-h-Urinmessung am häufigsten Anwendung findet, wird die Bestimmung des nächtlichen Speichel-Kortisols von manchen Autoren als präziser beurteilt. Trotzdem scheint letztere Methode noch keine valide Maßnahme zur Remissionsvorhersage zu sein (6).

Ein verbessertes Outcome zeigt sich vor allem bei radiologisch objektivierbaren Adenomen oder kleiner Tumorgöße. Manche Mikroadenome sind jedoch bei der Exploration nicht sichtbar und können demnach den Operationserfolg gefährden. Pivonello et al. geben bei Mikroadenomen eine durchschnittliche Remissionsrate von 82 % an, bei Makroadenomen von 62 %. Die größere Tumormasse ist mit einer erhöhten Anzahl von Rezidivfällen assoziiert (12). Ein schlechteres Outcome besteht bei Dura- bzw. Sinus-cavernosus-Infiltration und senkt die chirurgische Erfolgsquote auf 41 %. Bei invasiv-wachsenden Tumoren liegt die Rezidivrate bei etwa 25 % (47, 51).

Unabhängig der Tumorgröße kommt es nach transspheoidaler Operation in mikroskopischer oder endoskopischer Technik in etwa 10 % der Fälle zu einem Rezidiv, das vor allem zwischen 14 und 66 Monate postoperativ auftritt (12).

Wird aufgrund von Krankheitspersistenz oder Rezidiv ein zweiter Eingriff mittels Transspheoidaltechnik durchgeführt, liegt die Remissionsrate laut Valderrabano et al. hiernach zwischen 50-64 %. Das Outcome sinkt aufgrund veränderter anatomischer Gegebenheiten beispielsweise verursacht durch Tumorinvasion verdrängter Strukturen, die im Normalfall zur Orientierung des Operateurs dienen oder in Folge von Narbenbildung und die hierdurch erschwerte Operationstechnik (6).

Das Outcome bei Morbus Cushing ist außerdem von der Nachbeobachtungszeit abhängig, die in der Literatur stark variiert. So schwankt die Follow-up-Zeit in einem Review von Pivonello et al. zwischen einem und 444 Monaten. Patil et al. beschreiben eine steigende Rezidivrate mit zunehmender Nachbeobachtungszeit (57).

6.2.6.2 Bestrahlungstherapie

Eine Bestrahlung ist bei schneller Ausbreitung eines Residualtumors oder invasivem Adenomwachstum indiziert und wird oft nach chirurgischer non-in-sano Erstbehandlung und/oder medikamentöser Therapie eingesetzt. Es besteht keine Indikation für Patienten mit MR-negativen Tumoren. In manchen Fällen kann eine prophylaktische Bestrahlung vor der Entstehung von Nelson-Tumoren bzw. dem Nelson-Syndrom nach Adrenalektomie schützen.

Der Behandlungserfolg einer Radiatio zeigt sich meist erst spät und wird in der Literatur mit einem Wirkeintritt nach 12-18 Monaten beschrieben. Trotzdem ist ein rein kurativer Therapieansatz durch eine Bestrahlung zu erreichen. Auf Grund dieses langwierigen Prozesses ist in den meisten Fällen eine Kombinationsbehandlung mit einem Medikament zur Hyperkortisolismuskontrolle wie z.B. Metyrapon oder Ketoconazol durchzuführen (6, 15, 54).

Eine häufige Nebenwirkung der Bestrahlung, die sich erst nach Jahren entwickeln kann, ist die Hypophyseninsuffizienz (etwa 60 % der Patienten). Die Optikusneuropathie oder vaskuläre Erkrankungen des Gehirns mit möglichen kognitiven Einschränkungen sowie die Entstehung strahleninduzierter Tumore sind im Vergleich seltener.

Die im Folgenden beschriebenen Bestrahlungsverfahren werden zur Cushing-Therapie eingesetzt:

Die fraktionierte Radiotherapie wird als externe Bestrahlung in 25-30 Sitzungen mit einer Gesamtdosis von 45-50 Gy (2 Gy Einzeldosis, 5x pro Woche) durchgeführt. Diese Behandlung zeigt eine suffiziente Kontrolle des Tumorwachstums (Erfolgsquote bei 93-100%), trotzdem sind Rezidive bei 25-50 % der Fälle zu erwarten. Sundaram et al. beschreiben Remissionsraten zwischen 56-83 % innerhalb von zwei Jahren nach Bestrahlungsbeginn (6, 58).

Bei der stereotaktischen Radiochirurgie wird das Gammaknife-Verfahren zur Präzisionsbestrahlung verwendet. Die Dosis kann als Einzelsitzung (max. 20 Gy pro Tag) oder fraktioniert appliziert werden. Das Verfahren kommt vor allem zur Behandlung kleiner Herde zum Einsatz, da ein Mindestabstand zum Chiasma opticum eingehalten werden muss (3-5 mm). Handelt es sich um größere Läsionen mit Nähe zu vulnerablen Strukturen (Chiasma) sollte ein sogenannter Cyberknife benutzt werden. Außerdem steht noch die Verwendung eines Protonenstrahlers zur Verfügung, der weniger Nebenwirkungen mit sich bringen soll.

Die Effektivität der stereotaktischen Radiochirurgie wird als ähnlich zur fraktionierten Radiotherapie beschrieben, aber mit früherem Remissionsstatus. Manche Autoren empfehlen die Einnahme eines Steroidsyntheseinhibitors vor Beginn eines stereotaktischen radiochirurgischen Eingriffs, um so einen positiveren Remissionseffekt zu erzielen (6).

6.2.6.3 Medikamentöse Behandlung

Die medikamentöse Therapie kommt bei Patienten mit Erkrankungsrezidiv, persistierendem Cushing oder kontraindizierter operativer Behandlung zum Einsatz (6, 52). Sie wird ebenso in schweren Fällen eines Hyperkortisolismus eingesetzt, um die Zeit bis zu einer chirurgischen Therapie zu überbrücken oder mit einer Bestrahlungstherapie kombiniert bis zum Erreichen des Radiatioerfolgs.

Zur Kontrolle der Behandlungswirksamkeit wird neben dem klinischen Bild häufig der Kortisolwert in der 24-h-Urinmessung bewertet.

Unterschieden werden folgende Medikamentengruppen:

Tumorblocker („tumor-directed drugs“), Steroidsynthesehemmer und Glukokortikoidrezeptorantagonisten. Eine Übersicht bietet Tabelle 3.

6.2.6.3.1 Tumorblocker

Die sogenannten „tumor-directed drugs“ hemmen die ACTH-Sekretion des Adenomgewebes und so dessen Größe, vor allem durch eine Bindung an Somatostatin- und Dopaminrezeptoren, die in ACTH-produzierenden Tumorzellen vorkommen. Ein häufig eingesetzter Wirkstoff ist Pasireotid, ein Somatostatin-Analogon, das an den SST5-Rezeptor bindet und so den ACTH-Spiegel senkt. Es wurde 2012 durch die EMA für Morbus Cushing zugelassen. Die Literatur beschreibt eine Normalisierung der Kortisolausscheidung im 24-h-Urin zwischen 35 und 68 % der Fälle nach 12 bzw. 24 Monaten. Vor allem wird Pasireotid in der Langzeittherapie eingesetzt, bei Operations-Kontraindikation, nach frustraner chirurgischer Behandlung oder bei Patienten mit Nelson-Syndrom. Häufige Nebenwirkungen sind Hyperglykämien (in 39-81% der Fälle). Unter Therapie ist somit ein Blutzucker-Monitoring empfohlen und Diabetiker oder Patienten mit Glukoseintoleranz sollten streng überwacht werden. Die Applikation erfolgt subkutan oder intramuskulär (6, 37). Cabergolin gehört ebenfalls zur Medikamentengruppe der Tumorblocker, indem es über einen Dopamin-Agonismus agiert. Je nach Autor zeigt es eine Wirkung in 20-40 % der Fälle, jedoch teilweise nur eine kurzfristige Besserung des Hyperkortisolismus. Es bietet eine mögliche Therapieoption für Schwangere oder Frauen mit Kinderwunsch. Nebenwirkungen sind Orthostasen, Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen aufgrund vasodilatierender Effekte, erhöhtes Risiko für Herzklappenerkrankungen oder psychiatrische Nebenwirkungen (Impulskontrollstörungen).

6.2.6.3.2 Steroidsynthesehemmer

Eine weitere Medikamentengruppe sind die Steroidsyntheseinhibitoren wie Ketoconazol, das u.a. durch die Hemmung der 11 β -Hydroxylase zu einer Reduktion der Glukokortikoid- und Androgenbildung führt. Neben dem Einsatz als Antimykotikum, wird es als Monotherapeutikum (Mittel der ersten Wahl) oder in Kombination mit anderen Steroidsynthesehemmern empfohlen. Eine französische Studie beschreibt eine Besserung des Kortisolspiegels als Monotherapeutikum um etwa 50 % (im 24-h-Urin). In der Literatur wird ein Erreichen des Wirkmaximums erst nach Wochen beschrieben. Außerdem stellen einige Autoren die Langzeitwirkung in Frage (6, 37). Um eine gefürchtete Hepatotoxizität rechtzeitig zu erkennen, sollte die Therapie unter engmaschigem Transaminasen-Monitoring erfolgen. Bei extremer Leberwerterhöhung

sollte die Medikamenteneinnahme pausiert oder reduziert werden. Andere Nebenwirkungen wie Libidoverlust, Gynäkomastien (13 % laut Petersenn et al.) und andere Folgen eines Androgenmangels werden von einem Teil männlicher Patienten beklagt. Daher eignet sich Ketoconazol vor allem für die medikamentöse Therapie weiblicher Patienten.

Metyrapon ist ein Wirkstoff, der sowohl die 11 β -Hydroxylase als auch die 18-Hydroxylase inhibiert und so die Glukokortikoid- und Androgenbildung reduziert. Eine englische Multicenter-Studie beschreibt einen Therapieerfolg mit physiologischen Kortisolwerten von 55 % unter Monotherapie. Im Vergleich zu Ketoconazol wurde bei Metyrapon bereits nach 2 Wochen ein Wirkeintritt festgestellt. Der Steroidsynthesehemmer kann als Monotherapie oder in Kombination mit Ketoconazol für eine rasche Regulierung des Kortisolspiegels eingesetzt werden. Die Praxis zeigt einen häufigen Einsatz für diagnostische Zwecke. Durch den medikamentösen Anstieg von Hormonvorstufen mit mineralkortikoiden und androgenen Wirkungen treten Nebenwirkungen wie Bluthochdruck, Ödemneigung, Hypokaliämie, Hirsutismus und Akne auf, aber auch Schwindel oder gastrointestinale Beschwerden sind nicht selten. Deshalb raten Petersenn et al. von einer Metyrapon-Therapie jüngerer Frauen (bei 19 % Hirsutismus) ab.

Ein anderer Steroidsyntheseinhibitor stellt Mitotane dar. Das zytostatische Medikament wird primär zur Behandlung von Nebennierenkarzinomen durch die Hemmung zahlreicher Enzyme der Nebennierenrinde appliziert. Die Literatur beschreibt nach verzögertem Wirkeintritt und langer Halbwertszeit einen Therapieerfolg von etwa 70% nach 7 Monaten. Es treten häufig gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe) auf, aber auch Schlaflosigkeit, Zyklusstörungen bei Frauen, teratogene Wirkung, Gynäkomastie bei Männern oder Hypercholesterinämien werden dokumentiert.

Das Narkosemittel Etomidat hemmt die Kortisolsynthese über verschiedene Enzymblockaden. Als parenterales Medikament ist es Mittel der ersten Wahl bei schwerem Cushing und damit verbundenen akuten Komplikationen wie Sepsis, Psychose oder bei intensivpflichtigen Patienten. Der Wirkstoff wird vor allem präoperativ eingesetzt, wenn eine drastische Kortisolsenkung innerhalb von Minuten indiziert ist. Die Applikation sollte unter intensivmedizinischer Überwachung stattfinden (6, 37).

Osilodrostat (LCI699) ist ein Steroidsyntheseinhibitor, der kürzlich für Morbus Cushing zugelassen wurde (2020). Über die Hemmung der 11 β -Hydroxylase kommt es ähnlich wie bei Metyrapon zur Reduktion der Kortisolbildung. Osilodrostat muss durch seine längere Halbwertszeit nur zweimal täglich oral eingenommen werden und nicht in vier Einzeldosen wie bei Metyrapon. Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, Ödeme, Kopfschmerzen oder sogar eine Nebenniereninsuffizienz (25, 59).

Ein anderer neuer Wirkstoff ist Levoketokonazol. Das Enantiomer von Ketoconazol zeigt laut Literatur eine präzisere Enzymwirkung mit geringerer Lebertoxizität. Die Zulassung des Kortisolsynthesehemmers erfolgte 2021. Mögliche Nebenwirkungen sind Übelkeit, Kopfschmerzen, periphere Ödeme oder Bluthochdruck (60).

6.2.6.3.3 Glukokortikoidrezeptorantagonist

Der am häufigsten eingesetzte Glukokortikoidrezeptorantagonist ist Mifepriston. Durch seinen schnellen Wirkeintritt wird er zur Behandlung Cushing-induzierter Komplikationen wie beispielsweise Psychosen verwendet. Die Literatur beschreibt einen hohen Therapieerfolg mit einer Besserung des Hyperkortisolismus um etwa 80 %, aber ebenso häufige Nebenwirkungen wie Nebennierenrindeninsuffizienz, Hypokaliämie, gastrointestinale Beschwerden, Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, Endometriumhyperplasie bei Frauen durch einen progesteroninhibierenden Effekt. Außerdem besteht das Risiko von Arzneimittelinteraktionen durch die Einwirkung des Cytochrom-P450-Systems. Unter Mifepriston kann keine Therapiekontrolle über den 24-h-Urin erfolgen, da die Kortisolproduktion hierdurch nicht beeinflusst wird, aber dessen Wirkung über den Rezeptorantagonismus. Der Behandlungserfolg muss somit am klinischen Verlauf des Patienten beurteilt werden (54).

6.2.6.3.4 Zukünftige Wirkstoffe

Die medikamentöse Therapie des Morbus Cushing wird immer bedeutender bei der Behandlung, sodass sich zahlreiche Arzneimittel noch in Studienphasen befinden. So beispielsweise Roscovitin (Seliciclib), ein CDK-Inhibitor, der vorwiegend bei onkologischen Erkrankungen eingesetzt wird und sich noch in Studienphase II zur Therapie von Cushing-Patienten befindet. Ein anderes vielversprechendes Medikament aktueller Studien gegen Hyperkortisolismus ist Nevanimib (ATR-101), das durch die Einwirkung auf den Cholesterollowerstand die Steroidsynthese inhibiert. Des Weiteren zeigt der Glukokortikoidrezeptorantagonist Relacorilant, durch einen

spezifischeren Wirkungsbereich als das unselektive Mifepriston, Erfolg-versprechende Ergebnisse (Studienphase III). Demnach profitieren vor allem Cushing-Patienten mit Bluthochdruck und Diabetes mellitus von dieser Therapie (6, 59).

6.2.6.3.5 Kombinationstherapie

Bei nicht ansprechender medikamentöser Monotherapie oder hohem Nebenwirkungsprofil stellt die Kombination verschiedener Wirkstoffe eine mögliche Therapiealternative dar. Leider gibt es in der Literatur noch keine klaren Handlungsempfehlungen diesbezüglich. Die Kombination von Pasireotid und Cabergolin, Ketoconazol mit Mitotane oder Ketoconazol und Metyrapon werden als gängige Behandlungen beschrieben (61). Pivonello et al. empfehlen die Kombination individuell anzupassen: Steroidsyntheseinhibitoren sollten bei schwerem Hyperkortisolismus kombiniert werden. Diese Wirkstoffgruppe ist jedoch zur Wachstumskontrolle eines hypophysären Tumors weniger effektiv. Stattdessen zeigt in diesem Fall eine Therapie mit zwei sogenannten „tumor-directed“ oder „pituitary-directed“ drugs die bessere Wirkung zur Adenomhemmung (59).

Tabelle 3: Medikamentenübersicht

(Deutschbein T., Fassnacht, M., 2015, S. 876) (62)

Wirkprinzip	Präparate	Substanzklasse	ungefähre Dosis	Gabe	Einsatz bei	relevante Nebenwirkungen	Bemerkung
zentral wirksame Präparate	Cabergolin	Dopamin-agonist	1–7 mg/Woche	p. o.	nur M. Cushing	Übelkeit, Kopfschmerz, Schwindel	off label, kostengünstig
	Pasireotid	Somatostatin-Analogon	1200–1800 µg/Tag	s. c.	nur M. Cushing	Hyperglykämie	Lanreotid und Octreotid sind wegen ungünstiger Rezeptoraffinität nicht sinnvoll
Inhibitoren der adrenalen Steroidgenese	Metyrapon	11-Beta-Hydroxylase-Hemmer	750–5000 mg/Tag	p. o.	Cushing allgemein	Übelkeit, Hirsutismus, Hypertonie	Therapiezulassung 2014
	Ketoconazol	Antimykotikum	400–1200 mg/Tag	p. o.	Cushing allgemein	Hepatotoxizität	Therapiezulassung 2015
	Mitotan	Zytostatikum	3 g/Tag	p. o.	Cushing allgemein	gastrointestinale und neurologische Beschwerden	off label, zur Dosisanpassung sind regelmäßige Spiegelkontrollen erforderlich
	Etomidat	Hypnotikum	0,3 mg/kg KG/h	i. v.	Cushing allgemein	Sedierung	off label, immer intensiv-medizinische Überwachung erforderlich
Glukokortikoid-Rezeptor-Blocker	Mifepriston	Progesteron-Rezeptor-Antagonist	300–1200 mg/Tag	p. o.	Cushing allgemein	Hypokaliämie, Menorrhagie, NN-Insuffizienz	off label, suffiziente Therapiesteuerung nur über die Klinik möglich

6.2.6.4 Bilaterale Adrenalektomie

Die bilaterale Adrenalektomie ist bei rezidivierendem oder persistierendem Morbus Cushing indiziert, wenn andere Therapieoptionen ausgeschöpft sind. So bietet sie als Zweitlinientherapie eine schnelle und effektive Kontrolle des Hyperkortisolismus und kommt meist bei schwerem Krankheitsverlauf zum Einsatz. Die Rückfallquote eines Cushing Syndroms wird in der Literatur als gering beschrieben und von Reincke (15) et al. als < 2 % der Fälle angegeben.

Der Eingriff kann entweder offen chirurgisch oder minimalinvasiv durchgeführt werden. Letzteres Verfahren, das laparoskopisch oder Roboter-assistiert durchgeführt werden kann, ist mit einer kürzeren Hospitalisationsdauer und einer schnelleren Rekonvaleszenz im Vergleich zur offenen Operation verbunden.

Auf Grund der iatrogen entstandenen Nebenniereninsuffizienz muss postoperativ eine lebenslange Substitution von Gluko- und Mineralokortikoiden erfolgen (beispielsweise

mit Hydrocortison 10-25 mg/Tag und Fludrokortison 0,05-0,1 mg/Tag). Um das Risiko für Addison-Krisen zu minimieren, muss diese Dauermedikation in Stresssituationen wie nach Operationen oder bei Infektionen entsprechend erhöht werden.

Neben dem Auftreten von Nebennierenkrisen, besteht nach einer bilateralen Adrenalektomie außerdem das Risiko für die Entstehung eines Nelson-Syndroms. Hierbei kommt es zu reaktivem Wachstum kortikotroper Zellen im Bereich der Hypophyse auf Grund der fehlenden Feedback-Schleife. Etwa 20 % der Patienten sind von dieser Komplikation betroffen, die mit einem erheblichen Morbiditätsrisiko verbunden ist (15, 63). Die Therapie der Wahl ist die transssphenoidale Resektion der sich oft als Makroadenome präsentierenden Tumore. Außerdem wird teilweise eine anschließende Bestrahlungstherapie oder eine medikamentöse Behandlung (mit Temozolomid, Octreotid, Pasireotid) empfohlen. Nishioka et al. beschreiben, dass eine prophylaktische Radiatio im Anschluss an die bilaterale Adrenalektomie das Auftreten von Nelson-Tumoren verhindern kann (6).

7 Material und Methoden

7.1 Datengewinnung

In der retrospektiven Beobachtungsstudie wurden alle Operationen erfasst, die in den Jahren 2004 bis 2018 bei Patienten mit Morbus Cushing in der neurochirurgischen Abteilung der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt wurden. Hierbei wurden entsprechende Daten sowohl aus der elektronischen Patientenakte (SAP) als auch der gedruckten Form aus dem Archiv der Universitätsmedizin Mainz erhoben. Zusätzlich erfolgte nach Einverständnis der Jeweiligen eine Datengewinnung aus den Patientenverwaltungsprogrammen (COMPUMED M1, DOCCONCEPT u.a.) der endokrinologischen Praxen, welche die Erkrankten ambulant mitbetreuten. Hierfür wurden stationäre bzw. ambulante Arztbriefe, OP-Berichte, radiologische sowie histologische und laborchemische Befunde gesichtet. Der Beobachtungszeitraum lag zwischen 2004 und 2019, um die postoperative Nachsorge der Patienten zu erfassen. Die gesammelten Daten wurden anschließend in tabellarischer Form in MICROSOFT EXCEL eingefügt.

7.2 Erhobene Parameter

Die Datenerfassung in tabellarischer Form in MICROSOFT EXCEL erfolgte pro durchgeführte Operation. Hierbei wurde differenziert, ob es sich um die erste neurochirurgische Operation bei Morbus Cushing handelte (schwarze Markierung), ob bereits vorherige Eingriffe an anderen Kliniken (gelbe Markierung) oder sogar im eigenen Krankenhaus durchgeführt wurden (rosa Markierung). Folgende Parameter wurden hierbei dokumentiert:

Patientendaten

- Name und Geburtsdatum – später anonymisiert und nummeriert
- Alter zum Zeitpunkt der Operation
- Geschlecht
- Präoperative Symptome
- Präoperative Hormoninsuffizienz
- Präoperative Therapie

Präoperativer Hormonstatus

- Kortisol- und ACTH-Wert
- Kurzer Dexamethason-Test
- Freies Kortisol im 24-h-Urin
- Hochdosis-Dexamethason-Test
- CRH-Stimulations-Test

Operative Daten

- Operations-Datum
- Operations-Dauer
- Technik
- Verwendetes Endoskop
- Intraoperative Diagnostik
- Tumorgröße
- Histologie
- Intraoperative Komplikationen

Postoperativer Verlauf

- Postoperative Komplikationen
- Postoperativer Hormonstatus
- Postoperative Hormoninsuffizienz
- Postoperativer Symptomverlauf
- Postoperative MRT
- Postoperativer Beobachtungszeitraum
- Anschließende Maßnahmen
- Postoperativer Krankheitsstatus
- Krankheitsstatus am Ende der Beobachtungszeit

7.3 Statistische Analyse

Nach der Datensammlung erfolgte zunächst die Anonymisierung der Patienten durch Nummernzuordnung und Entfernung des Geburtsdatums. Die anschließende statistische Datenauswertung erfolgte deskriptiv in MICROSOFT EXCEL.

7.4 Patientenkollektiv und Beobachtungszeitraum

In der retrospektiven Studie wurden alle Patienten mit Morbus Cushing erfasst, die in den Jahren 2004-2018 diesbezüglich eine operative Therapie erhielten. Es gab keine Ausschlusskriterien bezüglich Alter, Geschlecht oder vorheriger Therapie. Der Gesamtbeobachtungszeitraum erfolgte von 2004-2019, um eine postoperative Nachbeobachtung der Patienten zu erfassen.

Das Kollektiv betrug 38 Patienten, die insgesamt 46 Operationen in der Universitätsmedizin Mainz erhielten.

7.5 Prozedere

Die Patienten stellten sich zunächst mit endokrinologischer Zuweisung ambulant in der Universitätsmedizin vor. Nach Indikationsstellung und Planung des chirurgischen Prozederes, wurde die operative Therapie unter stationären Bedingungen durchgeführt. Anschließend erfolgte die ambulante Nachsorge durch den Endokrinologen mit Beurteilung des postoperativen Hormonstatus. Außerdem wurden die Patienten postoperativ nach 3-6 Monaten zur ambulanten Verlaufskontrolle in die neurochirurgische Sprechstunde einbestellt. Anhand des klinischen Bildes, laborchemischen Hormontests, sowie postoperativer MRT-Kontrolle konnte der Krankheitsstatus des Patienten beurteilt werden mit der Frage, ob er sich in Remission befand. Dementsprechend wurden weitere Maßnahmen geplant (wie etwa ein Folgeeingriff bei V.a. Residualtumor bzw. Rezidiv, eine Bestrahlungstherapie, eine medikamentöse Behandlung) oder die regelmäßige neurochirurgische und endokrinologische Verlaufskontrolle. So erschien der gleiche Patient in der Datensammlung der EXCEL-Tabelle mehrfach, sortiert nach dem Datum der durchgeführten Operation.

Der Nachsorgezeitraum des Patientenkollektivs lag je nach Zeitpunkt und Anzahl der Operationen zwischen 2 Monaten und 14 Jahren. Um den Krankheitsstatus vergleichen zu können, wurden postoperative Zeitpunkte, ausgehend vom Datum des Ersteingriffs in der Neurochirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz,

festgelegt. Somit erfolgte eine Auswertung nach einem, 12, 36 und 60 Monaten postoperativ, sowie eine Erhebung des Krankheitsstatus am Ende des Beobachtungszeitraums der entsprechenden Patienten. Aufgrund fehlender Wiedervorstellung der Patienten, unvollständiger Dokumentation und abgelaufener Archivierungsfrist, war die Datenlage teilweise inkomplett.

7.6 Erhobene Parameter

7.6.1 Patientendaten

Zur Analyse des Patientenkollektivs wurden das Alter zum Zeitpunkt der ersten Operation in der Universitätsmedizin Mainz sowie Geschlecht und präoperative Symptome erfasst. Auf Grund vielfältiger klinischer Symptome erfolgte eine Kategorisierung der Beschwerdebilder wie folgt: Metabolisches Syndrom (mit Gewichtszunahme, Ödemen, Vollmondgesicht, Büffelnacken), gonadale Dysfunktion (mit Zyklus-/Erektionsstörungen, Haarausfall, Hirsutismus), dermale Folgen (mit Striae, Hämatome, Akne), Leistungsminderung, Muskelschwäche, Osteoporose, Hyperhidrosis, Sehstörungen und psychogene Beschwerden. Es wurden mehrere Symptome pro Patient dokumentiert und entsprechend zugeordnet. Außerdem wurde eine bestehende präoperative Hormoninsuffizienz nach der Einteilung in thyreotrop, somatotrop, kortikotrop und gonadotrop erfasst. Hierbei erfolgte die kategoriale Zuordnung anhand endokrinologischer Befunde zum Zeitpunkt vor der Erst-Operation in der Universitätsmedizin Mainz (evtl. hormonelle Insuffizienzen vor bereits erfolgten Eingriffen in anderen Kliniken oder vor einem Folgeeingriff im eigenen Krankenhaus wurden nicht beachtet). Eine Mehrfachnennung verschiedener Insuffizienzen pro Patient war möglich. Zusätzlich dokumentierte man eventuelle präoperative Therapien (Vor-Operationen, Medikamente, Bestrahlung).

7.6.2 Präoperativer Hormonstatus

Im Rahmen der Diagnostik wurden laborchemisch teils folgende Parameter bzw. Testergebnisse erhoben: Kortisol- und ACTH-Wert im Serum, freies Kortisol im 24-h-Urin, Befunde von kurzem und Hochdosis-Dexamethason-Suppressions-Test, sowie Ergebnis des CRH-Stimulations-Tests.

7.6.3 Operative Daten

Es wurden die Daten von insgesamt 46 Operationen in MICROSOFT EXCEL dokumentiert. Bei der Erfassung wurde zwischen Erst- bzw. Folgeeingriff unterschieden. Handelte es sich um eine primäre Operation, war der Fall schwarz gekennzeichnet. Bei Zustand nach vorheriger hypophysärer Adenomektomie in einer anderen Klinik, erfolgte eine gelbe Markierung und bei Voroperation in der Universitätsmedizin Mainz eine rosafarbene Kennzeichnung. Zusätzlich wurden Datum, Dauer und OP-Technik (transsphenoidal – mononostril/binostril, transkranial) erfasst. Neben verwendeter intraoperativer Technik (Endoskop, Röntgen, Navigation), wurde außerdem die Tumorgroße, eingeteilt in Mikro- und Makroadenom, gelistet. Definitionsgemäß waren Mikroadenome < 1 cm groß, wohingegen Makroadenome einen Durchmesser ≥ 1 cm aufzeigten. Der histologische Befund wurde dem pathologischen Bericht entnommen und wie folgt kategorisiert: ACTH-Adenom, ACTH-Adenom mit LH-Expression, ACTH-Adenom mit STH-Expression, ACTH-Adenom mit erhöhter Proliferationsrate, Nullzelladenom. Je nach operativer Technik und Tumorbeschaffenheit konnte teilweise kein Adenomgewebe histologisch nachgewiesen werden. Außerdem erfolgte die Erfassung eventueller intraoperativer Komplikationen wie Blutungen oder Liquorrhoe.

7.6.4 Postoperativer Verlauf

Traten bei den Patienten postoperativ Komplikationen auf, wurden diese in folgender Einteilung erhoben: Diabetes insipidus, Liquorrhoe, Nachblutungen, Elektrolytentgleisungen, thromboembolische Ereignisse, Addison-Krise, Meningitis, Sehstörungen, Hyposmie, insuffiziente Nasenatmung, Missempfindungen oder Geschmacksstörungen. Des Weiteren erfolgte die Dokumentation bezüglich des postoperativen Hormonstatus über Sichtung der endokrinologischen Befunde. Hierbei kamen erneut Verfahren wie der Dexamethason-Suppressions- oder CRH-Stimulations-Test zum Einsatz, sowie die Bestimmung von Kortisol- und ACTH-Wert im Serum. Außerdem erfasste man erneut, ob eine eventuelle Hormoninsuffizienz (thyreotrop, somatotrop, gonadotrop, kortikotrop) neu aufgetreten war. Diesbezüglich wurden prä- und postoperativer Hormonstatus, nach dem letzten operativen Eingriff in der Universitätsmedizin Mainz, verglichen (bei einer Folge-OP wurde demnach der Hormonstatus nach der letzten Operation erhoben). Eine Mehrfachnennung verschiedener Insuffizienzen pro Patient war möglich. Zusätzlich erfolgte eine

Dokumentation des postoperativen Symptomverlaufs mit der Frage, ob das cushingoide Beschwerdebild rückläufig oder persistierend war. Außerdem wurden postoperative Auffälligkeiten in den radiologischen Verlaufskontrollen (MRT) sowie der Zeitraum der Patientennachsorge erfasst. Anhand des klinischen Bildes, laborchemischer Hormontests, sowie postoperativer MRT-Kontrolle, konnte der Krankheitsstatus des Patienten beurteilt werden mit der Fragestellung, ob er sich in Remission befand. Je nach postoperativem Befund erfolgten anschließende Maßnahmen, die als Folge-Operation, Medikation oder Radiatio erhoben wurden. Zur Verlaufsbeurteilung im Patientenkollektiv wurden die Parameter des Erkrankungsstatus nach einem, 12, 36 und 60 Monaten nach Ersteintritt in der Neurochirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz dokumentiert und in Remission, Persistenz oder Rezidiv eingeteilt. Bei unterschiedlich langer Nachbeobachtung erfolgte zusätzlich die Erfassung des jeweiligen Krankheitsstatus am Ende der Follow-up-Zeit.

8 Ergebnisse

8.1 Patientendaten

8.1.1 Patientenalter

Die 38 Patienten waren im Durchschnitt zum Zeitpunkt der ersten Operation in der Universitätsmedizin Mainz 39 Jahre alt ($M=39,34$, $SD=13,29$, $Med=40$). Hierbei variiert das Alter zwischen 15 und 68 Jahren.

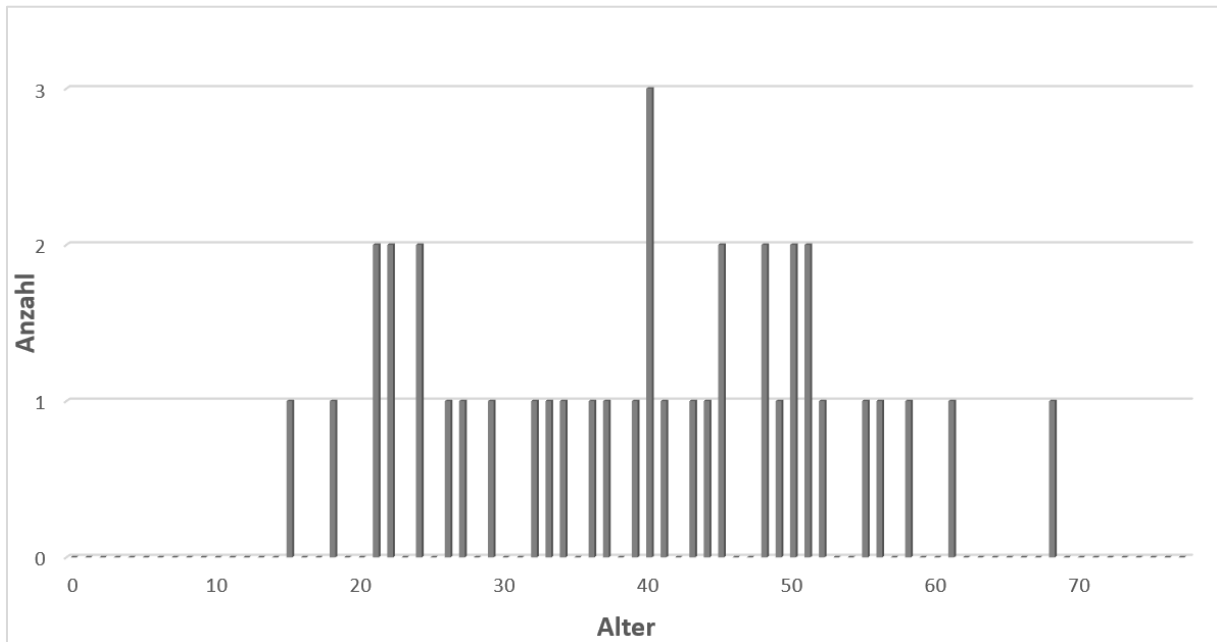


Abbildung 9: Altersverteilung der Patienten

8.1.2 Patientengeschlecht

Von 38 Patienten im Kollektiv waren 31 weiblich (81,58%) und 7 männlich (18,42%). Somit zeigte sich ein Frauen-Männer-Verhältnis von 4:1.

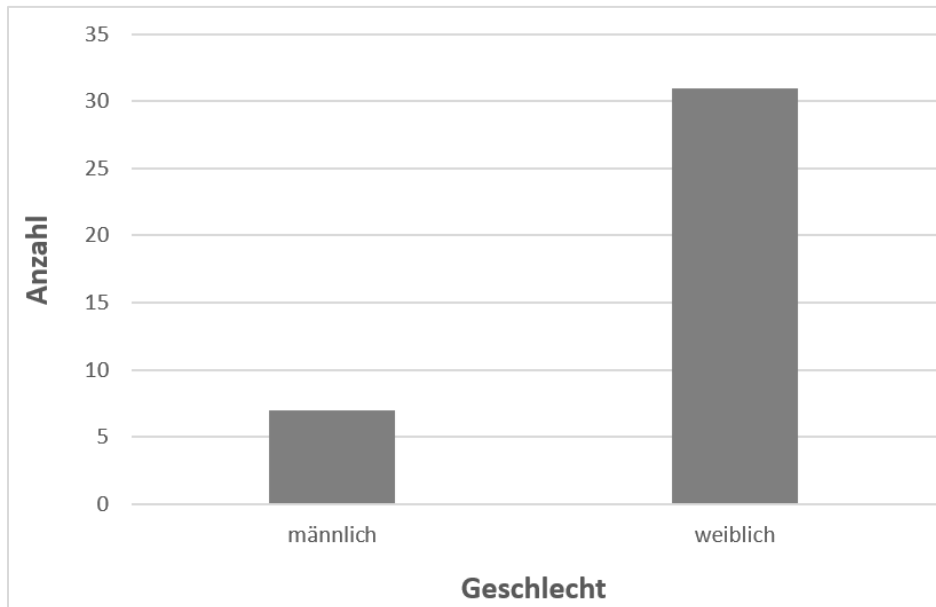


Abbildung 10: Geschlechterverteilung

8.1.3 Präoperative Symptome

Im Patientenkollektiv klagten 30 Erkrankte (78,95 %) über Beschwerden des metabolischen Syndroms (mit Gewichtszunahme, Ödemen, Vollmondgesicht, Büffelnacken). Hierbei litt ein Großteil vor allem an einer Gewichtszunahme (24 Patienten, 63,16 %). Die Folgen von Fettverteilungsstörung und Wasserretention zeigte sich bei 10 Patienten in Form eines Vollmondgesichts (26,32%), durch Ödemneigung (9 Betroffene, 23,68 %) oder die Bildung eines Büffelnackens (ein Betroffener, 2,63 %). Bei 14 Patienten war eine arterielle Hypertonie bekannt (36,84 %) und 8 Betroffene litten an Diabetes mellitus (21,05 %). Bei 2 Patienten zeigten sich bereits Anzeichen einer peripher arteriellen Verschlusskrankheit (5,26 %).

Symptome einer gonadalen Dysfunktion, die sich mit Zyklus- bzw. Erektionsstörungen, Haarausfall oder Hirsutismus äußerten, hatten 17 Patienten (44,74 %). Das häufigste Beschwerdebild zeigte sich in Form von Dys- oder Amenorrhoe bei weiblichen Betroffenen (12 Patientinnen, 31,58 % des Gesamtkollektivs, 38,71 % aller weiblichen

Betroffenen). Lediglich ein männlicher Erkrankter klagte über eine erektile Dysfunktion (2,63 % des Gesamtkollektivs, 14,29 % aller männlichen Betroffenen). Haarausfall gaben 8 Patienten des Gesamtkollektivs an (21,05 %). An Hirsutismus litten 3 Erkrankte (7,89 % des Gesamtkollektivs, 9,68 % aller Frauen des Kollektivs).

Ein Teil des Kollektivs litt zusätzlich an dermalen Beschwerden (10 Patienten, 26,32 %) wie Striae der Haut (7 Betroffenen, 18,42 %), Hämatomneigung (4 Erkrankte, 10,53 %) oder Akne (3 Patienten, 7,89 %).

Des Weiteren wurde bei 11 Betroffenen (28,95 %) eine Leistungsminderung dokumentiert. Weitere Symptome waren muskuläre Schmerzen bzw. Schwäche (5 Betroffene, 13,16 %) oder Beschwerden einer Osteoporose (4 Patienten, 10,53 %).

Ein kleiner Anteil mit 3 Betroffenen gab eine Hyperhidrosis an (7,89 %). Ebenso groß war das Teilkollektiv mit Sehstörungen (3 Patienten, 7,89 %) und Patienten mit psychogenen Beschwerden (3 Patienten, 7,89 %), die hierbei über Symptome einer Depression klagten.

Bei 4 Patienten (10,53 %) wurden keine spezifischen Symptome dokumentiert und somit als fehlende Angabe festgehalten.

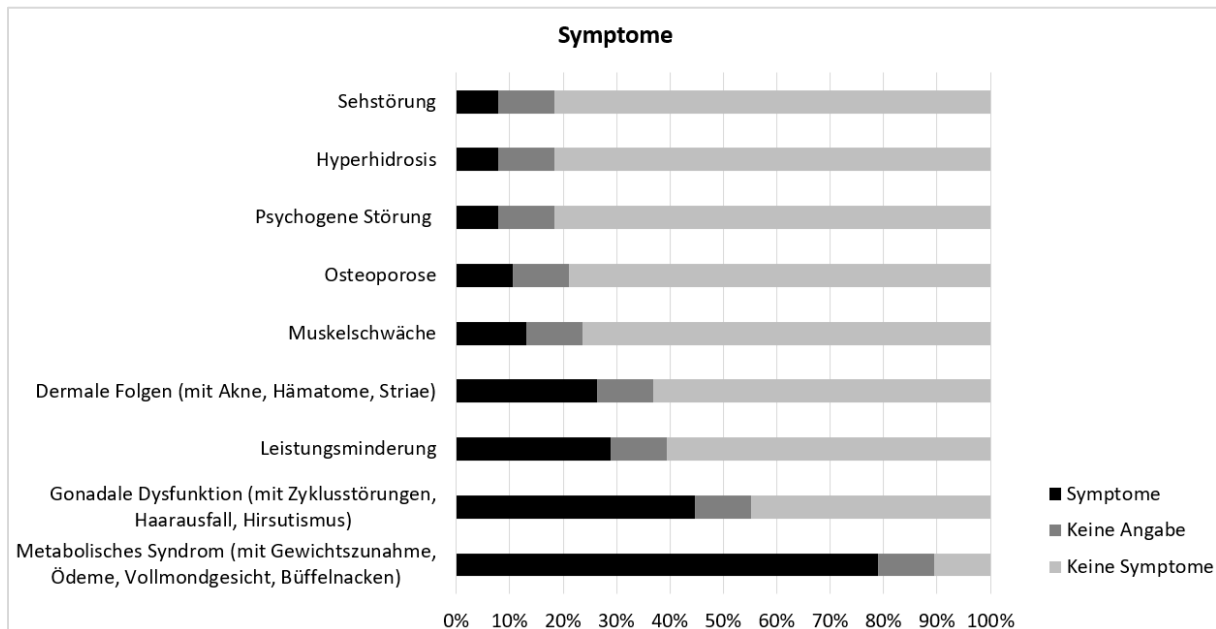


Abbildung 11: Präoperative Symptome und prozentuale Häufigkeit

Tabelle 4: Präoperative Symptome und Anzahl der Betroffenen

Symptome	Anzahl Patienten	Prozent
Metabolisches Syndrom (mit Gewichtszunahme, Ödeme, Vollmondgesicht, Büffelnacken)	30	78.95%
Gonadale Dysfunktion (mit Zyklusstörungen, Haarausfall, Hirsutismus)	17	44.74%
Leistungsminderung	11	28.95%
Dermale Folgen (mit Akne, Hämatome, Striae)	10	26.32%
Muskelschwäche	5	13.16%
Osteoporose	4	10.53%
Psychogene Störung	3	7.89%
Hyperhidrosis	3	7.89%
Sehstörung	3	7.89%

8.1.4 Präoperative Hormoninsuffizienz

Im Patientenkollektiv klagten insgesamt 17 Betroffene (44,74 %) über Zeichen einer präoperativen Hormoninsuffizienz. Bei 11 Erkrankten (28,95 %) zeigte sich eine präoperative Störung der gonadotropen Hormonachse, bei 8 Patienten (21,05 %) wurde eine thyreotrope Einschränkung nachgewiesen und 2 Betroffene (5,26 %) hatten eine somatotrope Insuffizienz vor dem Ersteingriff in der Universitätsmedizin Mainz. Bei einem Patienten konnten bei fehlender Datenlage keine Angaben bezüglich des präoperativen Hormonstatus gemacht werden (siehe Tabelle 12 „Prä- und postoperative Einteilung der Hormoninsuffizienzen“).

8.1.5 Präoperative Therapien

Im Gesamtkollektiv der 38 Erkrankten erhielten insgesamt 7 Patienten (18,42 %) eine therapeutische Maßnahme vor dem neurochirurgischen Ersteingriff in der Universitätsmedizin Mainz.

Es waren 5 Betroffene (13,16 %) mit vorheriger chirurgischer Intervention gelistet, die in einem anderen Klinikum durchgeführt wurde. Hierbei waren 3 Patienten (7,89 %) mit Zustand nach einmaliger hypophysärer Adenomektomie dokumentiert, ein Erkrankter (2,63 %) hatte bereits 2 Eingriffe erhalten und bei einem anderen Betroffenen (2,63 %) wurde vorher bereits eine einseitige Adrenalektomie durchgeführt.

Außerdem erhielten 3 Patienten (7,89 %) vor ihrer Erstvorstellung in domo eine medikamentöse Therapie, wovon ein Betroffener (2,63 %) zusätzlich voroperiert war. In 2 Fällen (5,26 %) wurde eine Therapie mit dem Steroidsynthesehemmstoff Metyrapon (METOPIRON) eingeleitet. Zur Medikation des dritten Patienten fehlten

weitere Angaben zur Wirkstoffklasse. Kein Patient des Gesamtkollektivs erhielt vor dem Ersteingriff in der Universitätsmedizin Mainz eine Bestrahlung als präoperative Maßnahme. In einem Fall (2,63 %) fehlten Angaben bezüglich einer vorausgehenden Therapie (siehe Tabelle 14 „therapeutische Maßnahmen prä- und postoperativ“).

8.2 Präoperativer Hormonstatus

8.2.1 Kortisol- und ACTH-Wert

Im Rahmen der Diagnostik wurde bei 56,52% (26 Fälle) der Patienten präoperativ der Kortisolwert im Serum erhoben, dieser zeigte sich vor 14 chirurgischen Eingriffen (30,43%) pathologisch im Sinne eines Hyperkortisolismus, wohingegen 12 Auswertungen (26,09%) einen physiologischen Blutwert dokumentierten. Bei 20 Operationen (43,48%) lagen hierzu keine Daten vor. Zusätzlich erfolgte vor 32 Eingriffen (69,57%) eine periphere ACTH-Wert-Bestimmung im Serum, die in der Hälfte der Fälle präoperativ auf eine cushingoide Erkrankung hinwies und bei 19,57 % (9 Eingriffe) ein unauffälliges Ergebnis zeigte. In 3 Fällen (6,52%) war eine Katheterisierung des Sinus petrosus inferior mit zentraler und peripherer ACTH-Bestimmung vor chirurgischer Intervention indiziert worden, die hierbei eine typische Befundkonstellation entsprechend eines Morbus Cushing zeigte. Bei 11 Eingriffen (23,91 %) war die Datenlage bezüglich einer vorherigen ACTH-Wert-Erhebung lückenhaft.

8.2.2 Kurzer Dexamethason-Test

Zur Diagnosefindung wurde bei 23,92 % (11 Fälle) des Patientenkollektivs präoperativ ein kurzer Dexamethason-Test durchgeführt. Die Auswertung zeigte vor 7 chirurgischen Eingriffen (15,22%) pathologische Werte im Sinne eines Cushing Syndroms und in 4 Fällen (8,70%) physiologische Ergebnisse. Der Anteil fehlender Daten bzw. eines nicht erfolgten Testverfahrens lag bei 76,09 % (35 Operationen).

8.2.3 Freies Kortisol im 24-h-Urin

Im Rahmen der Diagnostik wurde bei 23,92 % (11 Fälle) der Patienten vor chirurgischer Therapie das über 24 Stunden gesammelte freie Kortisol im Urin bestimmt. Der erhobene Parameter zeigte sich vor 8 Operationen (17,39 %) pathologisch im Sinne eines Hyperkortisolismus, wohingegen bei 3 Auswertungen (6,52 %) ein unauffälliges Ergebnis dokumentiert wurde. Bei 35 Interventionen (76,09 %) lagen hierzu keine Daten vor.

8.2.4 Langer Hochdosis-Dexamethason-Test

Zusätzlich erfolgte vor 7 Eingriffen (15,22 %) die Durchführung eines langen Hochdosis-Dexamethason-Tests, der in allen Fällen präoperativ auf ein zentrales Cushing-Syndrom hinwies. Der Anteil inkompletter Daten bzw. einer nicht erfolgten Diagnostik lag hier bei 84,78 % (39 Operationen).

8.2.5 CRH-Stimulations-Test

Außerdem wurde bei 28,26 % (13 Fälle) des Kollektivs differentialdiagnostisch präoperativ ein CRH-Stimulations-Test durchgeführt, der in allen Fällen auf einen Morbus Cushing hinwies. Bei 33 Eingriffen (71,74 %) war die Datenlage bezüglich dieses Tests lückenhaft oder wurde nicht ausgeführt.

Tabelle 5: Präoperative Diagnostik zur Hormonstatusbestimmung.

Zentral P: ACTH-Bestimmung zentral über Sinus-petrosus-Katheter pathologisch, P: pathologisch/Hinweis auf M. Cushing, N: physiologisches Ergebnis, ?: keine Angaben/ Test nicht erfolgt.

Auswertung	Kortisol	ACTH	kurzer Dexamethason-Test	24h-UFC	langer Dexamethason-Test	CRH-Test
N	26.09%	19.57%	8.70%	6.52%	0.00%	0.00%
P	30.43%	50.00%	15.22%	17.39%	15.22%	28.26%
?	43.48%	23.91%	76.09%	76.09%	84.78%	71.74%
Zentral P	0.00%	6.52%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%

8.3 Operative Daten

8.3.1 Anzahl der Operationen

Die Auswertung zeigte, dass von 46 Operationen 34 (73,91 %) als Ersteingriff durchgeführt wurden. In 4 Fällen (8,70 %) handelte es sich um einen Folgeeingriff bei vorheriger chirurgischer Therapie in einem anderen Klinikum. Bei 8 Eingriffen (17,39 %) erfolgte zuvor bereits eine Voroperation in der Universitätsmedizin Mainz, hiervon wurde ein Folgeeingriff durchgeführt bei zusätzlich vorheriger chirurgischer Therapie in einem anderen Klinikum.

Tabelle 6: Anzahl der Operationen

	Anzahl	Prozentual
Erst OP	34	73,91%
Voroperiert in domo	8	17,39%
Voroperiert ex domo	4	8,70%

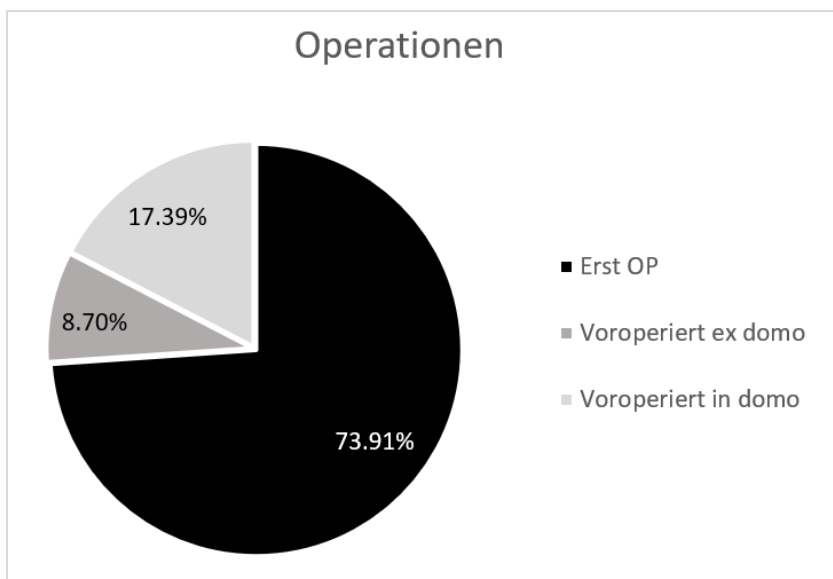


Abbildung 12: Prozentuale Verteilung der Operationen

8.3.2 Operationsdauer

Die durchschnittliche Dauer der 46 erfolgten Operationen im Gesamtkollektiv lag bei 94 Minuten pro Eingriff (M=94, SD=30, Med=90). Eine Erst-Operation dauerte im Durchschnitt nur 92 Minuten (M=92, SD=26, Med=90), im Vergleich wurde für ein

Folgeeingriff 102 Minuten benötigt (M=102, SD=37, Med=107). Die Eingriffsdauer variiert zwischen 50 (Erst-Operation, transssphenoidale Operations-Technik) und 182 Minuten (Folge-Operation, transkranielle Operations-Technik) pro chirurgischer Maßnahme.

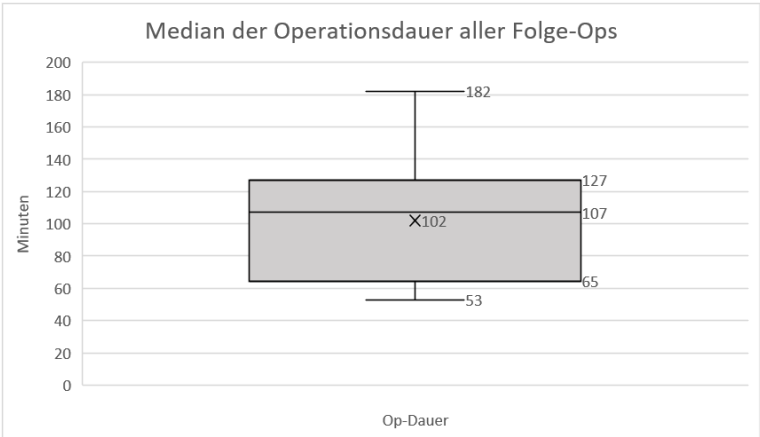
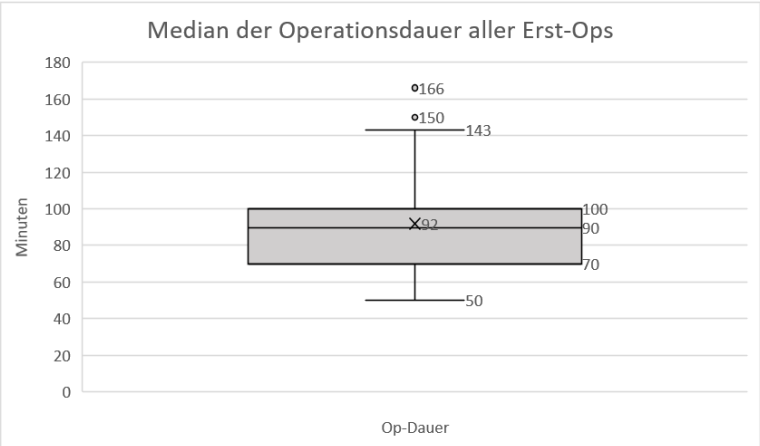
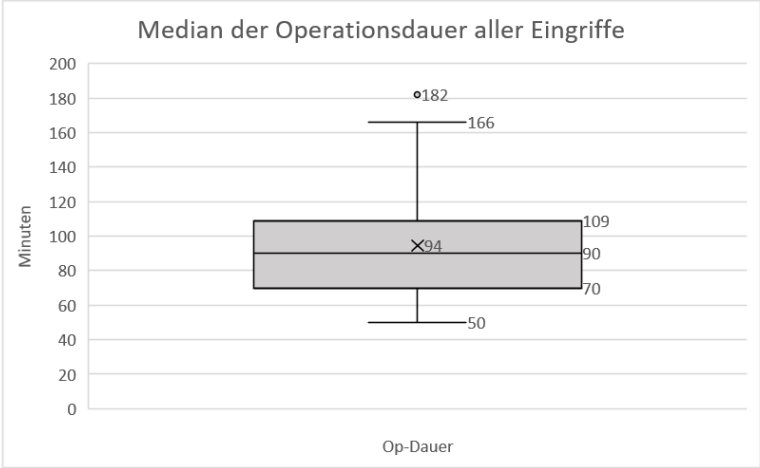


Abbildung 13: Median der Operationsdauer

8.3.3 Technik

Die 46 dokumentierten Operationen wurden nach standardisiertem Verfahren durchgeführt. So wurde in 45 Fällen (97,83 %) ein transssphenoidaler Zugangsweg zur hypophysären Adenomektomie gewählt und bei einem Eingriff (2,17 %) wurde eine transkranielle Operations-Technik durchgeführt.

Die transssphenoidale Operations-Technik wurde in den meisten Eingriffen (42 Fälle, 91,30 % des Gesamtkollektivs) über einen binostrilen Zugang durchgeführt. In lediglich 3 Operationen (6,52 % des Gesamtkollektivs) erfolgte die Adenomektomie monostril.

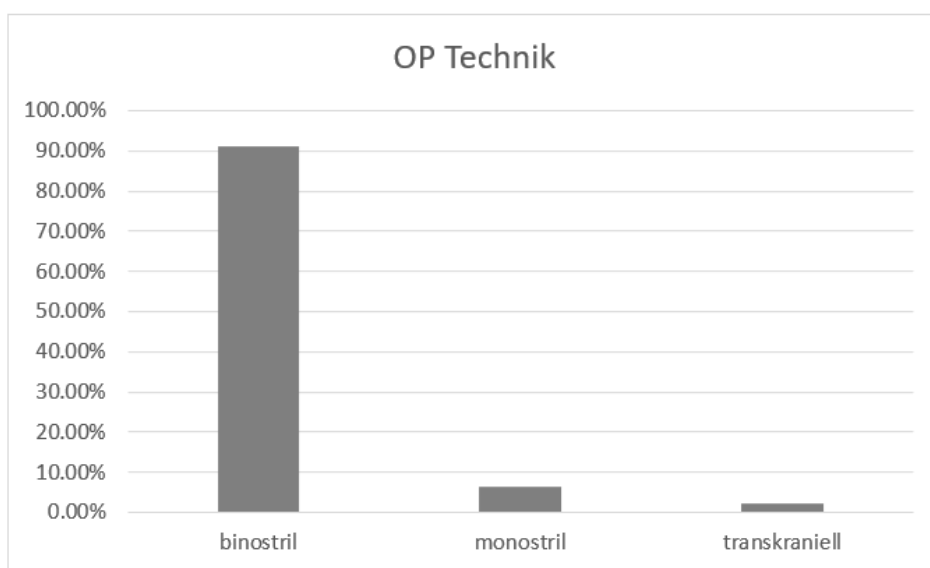


Abbildung 14: Prozentualer Anteil durchgeführter OP-Techniken

8.3.4 Verwendetes Endoskop

Von den 46 gelisteten Eingriffen, die in der Universitätsmedizin Mainz erfolgten, wurde in 45 Fällen (97,83 %) ein Endoskop verwendet. Lediglich eine Operation mit transkraniellem Zugangsverfahren (2,17 %) erfolgte unter Verwendung einer mikroskopischen Technik.

Die eingesetzten Endoskope waren von den Herstellern WOLF, STORZ und AESCULAP. So wurden 38 Eingriffe (82,61 % des Gesamtkollektivs) unter Verwendung einer endoskopischen Technik der Marke WOLF mit 0°- und 30°-Optik durchgeführt. Bei 6 Operationen (13,04 % des Gesamtkollektivs) wurden STORZ-

Endoskope mit den gleichen Winkeloptiken eingesetzt und in einem Fall (2,17 % des Gesamtkollektiv) kam eine 0°-Optik von AESCULAP zum Einsatz.

Alle transssphenoidalen Eingriffe mit mononostrilem Operationsverfahren wurden unter Verwendung von STORZ-Endoskopen mit 0°- und 30°-Optik durchgeführt (3 Fälle, 6,52 % des Gesamtkollektivs).

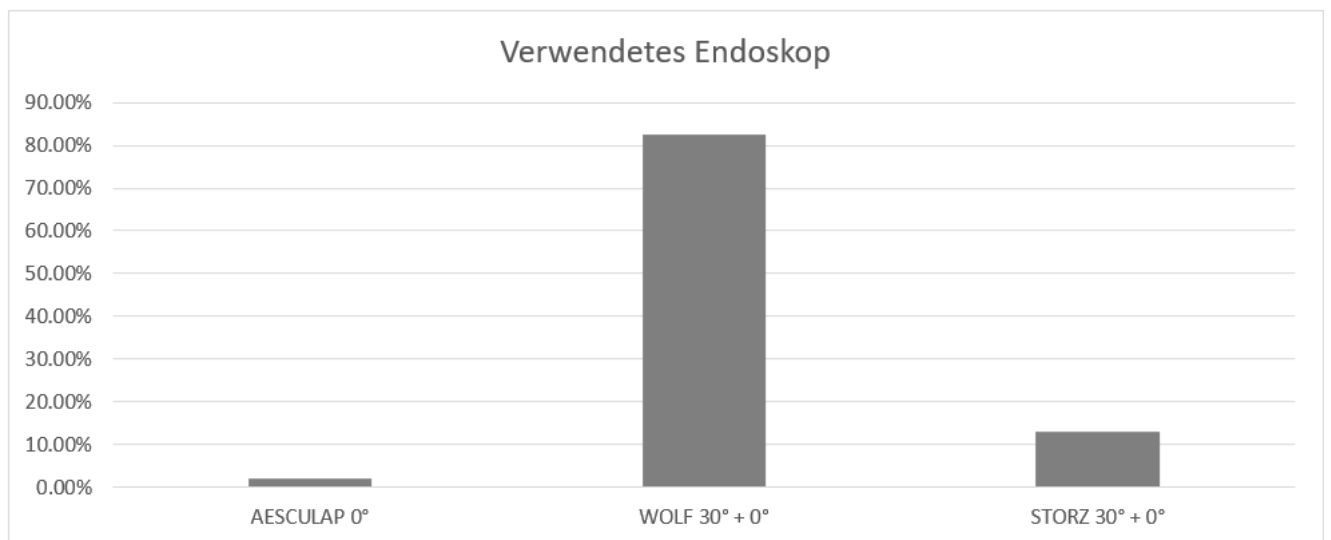


Abbildung 15: Prozentuale Häufigkeit eingesetzter Endoskope

8.3.5 Intraoperative Diagnostik

Die Auswertung zeigte, dass bei 43 Eingriffen (93,48 %) des Gesamtkollektivs eine intraoperative Diagnostik wie Röntgenaufnahmen oder die Navigation mittels BRAINLAB zur Lagekontrolle verwendet wurde. Hierbei kam in 26 Fällen (56,52 %) eine Röntgendiagnostik und bei 17 (36,96 %) Operationen eine Navigation zum Einsatz. Die durchschnittliche Bestrahlungsdauer durch Röntgen betrug 0,24 Minuten bzw. 14,40 Sekunden. In 3 Fällen (6,52 %) lagen keine Angaben zur intraoperativ verwendeten Diagnostik vor.

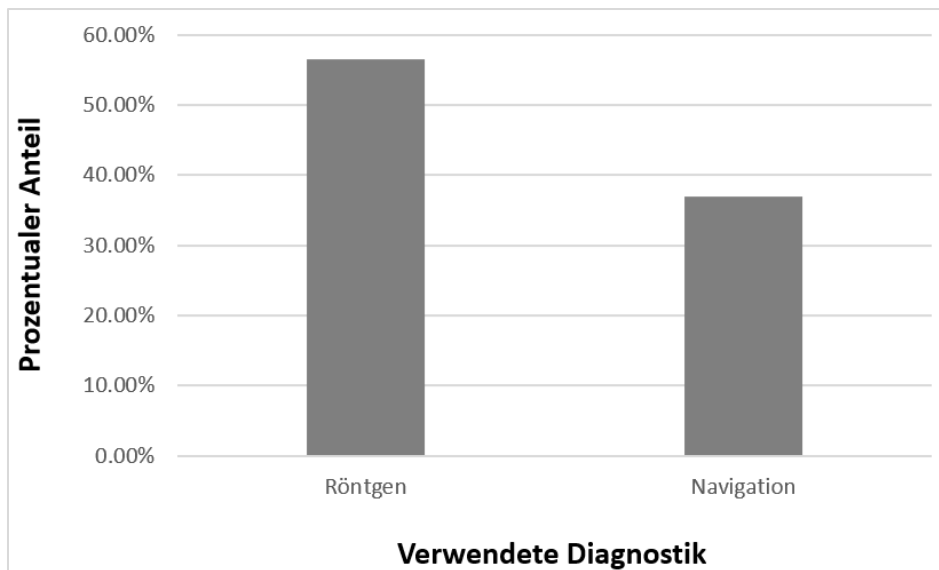


Abbildung 16: Intraoperative Diagnostik

8.3.6 Tumorgröße

Von den 46 Operationen des Gesamtkollektivs konnte bei 45 (97,83 %) Eingriffen eine nominale Einteilung der Tumorgröße erfolgen. Die Kategorisierung zeigte bei 35 Operationen (76,09 %) Mikroadenome, in 10 Fällen (21,74 % des Gesamtkollektivs) wurde ein Makroadenom diagnostiziert. Bei einem Eingriff (2,17 %) war kein Tumor intraoperativ detektierbar.

Tabelle 7: Einteilung der Tumorgrößen

	Mikroadenom	Makroadenom	keine Tumornachweis
Anzahl	35	10	1
Prozentual	76.09%	21.74%	2.17%

8.3.7 Histologie

Die histologische Auswertung bestätigte in 31 Fällen (67,39 % des Gesamtkollektivs) ein ACTH-bildendes Adenom als Krankheitsursache. Bei 2 Operationen wurde ein ACTH-Adenom mit LH-Expression exzidiert (4,30 % des Gesamtkollektivs), bei 2 weiteren Eingriffen (4,30 % des Gesamtkollektivs) ein ACTH-Adenom mit erhöhter Proliferationsrate diagnostiziert. In einem Fall zeigte sich ein ACTH-Adenom mit STH-

Expression (2,17 % des Gesamtkollektivs). Außerdem befundete der Pathologe in einem weiteren Fall (2,17 % des Gesamtkollektivs) ein Nullzelladenomen ohne Nachweis einer Hormonaktivität. Die Auswertung zeigte, dass bei 8 Operationen (17,39 % des Gesamtkollektivs) histologisch kein Adenomgewebe gesichert werden konnte. In einem Fall (2,17 % des Gesamtkollektivs) lagen keine Daten zum pathologischen Befund vor.

Tabelle 8: Histologische Einteilung

	ACTH-Adenom	ACTH-Adenom mit erhöhter Proliferationsrate	ACTH-Adenom + LH-Expression	ACTH-Adenom + STH-Expression	Nullzelladenom	Kein Adenom	Keine Angaben
Prozentual	67,39%	4,35%	4,35%	2,17%	2,17%	17,39%	2,17%
Anzahl	31	2	2	1	1	8	1

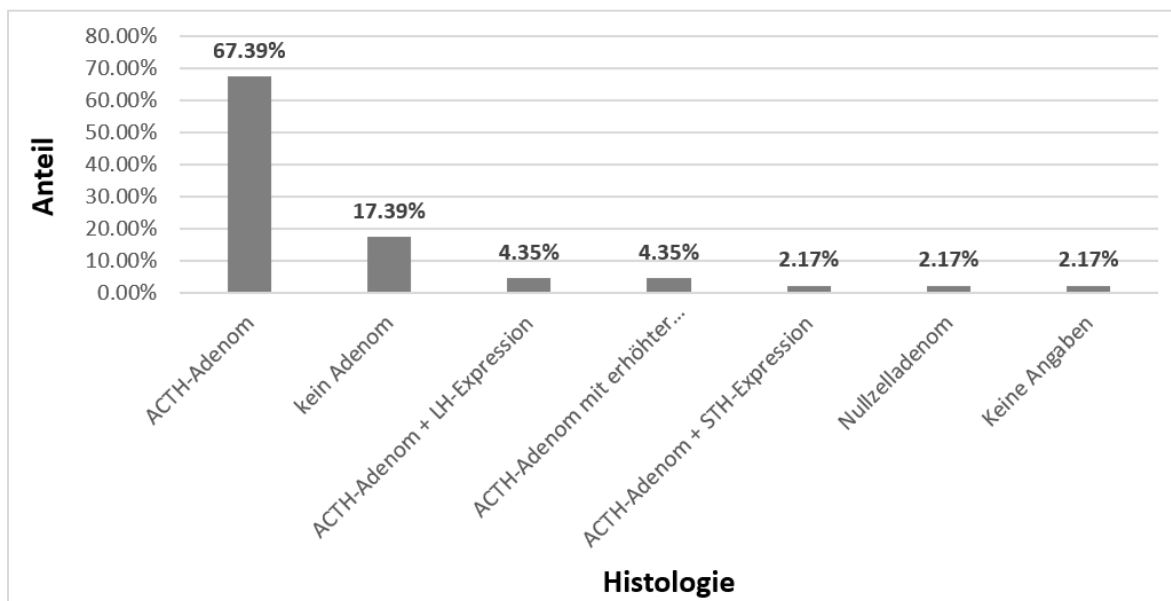


Abbildung 17: Histologische Einteilung

8.3.8 Intraoperative Komplikationen

Die Auswertung zeigte, dass sich bei 22 von insgesamt 46 Eingriffen des Gesamtkollektivs (47,83 %) intraoperative Komplikationen ereigneten. Es wurden 19

chirurgische Prozeduren (41,30 %) dokumentiert, die hingegen komplikationslos ohne Blutungen oder Liquorrhoe verliefen. In 16 Fällen (72,73 % des Anteils mit intraoperativen Komplikationen, 34,78 % des Gesamtkollektives) kam es zu intraoperativen Blutungen und bei 7 Eingriffen (31,82 % des Anteils mit intraoperativen Komplikationen, 15,22 % des Gesamtkollektives) ereignete sich eine Liquorrhoe. Am häufigsten zeigten sich Blutungskomplikationen im Bereich des Sinus cavernosus und/oder intercavernosus (insgesamt 14 Fälle, 87,50 % des Anteils mit intraoperativen Blutungen, 30,43 % des Gesamtkollektives). Bei 3 Eingriffen (18,75 % des Anteils mit intraoperativen Blutungen, 6,52 % des Gesamtkollektives) wurden Blutungen im Bereich der Arteria sphenopalatina festgestellt. In 5 Fällen (10,87 % des Gesamtkollektivs) lagen keine Angaben zu eventuellen Blutungskomplikationen vor.

Tabelle 9: Einteilung und Anzahl intraoperativer Komplikationen

	Blutung Sinus cavernosus	Blutung Sinus intercavernosus	Blutung A. sphenopalatina	Liquorrhoe
Komplikationen	8	8	3	7
Keine Angabe	5	5	5	0
Keine Komplikation	33	33	38	39

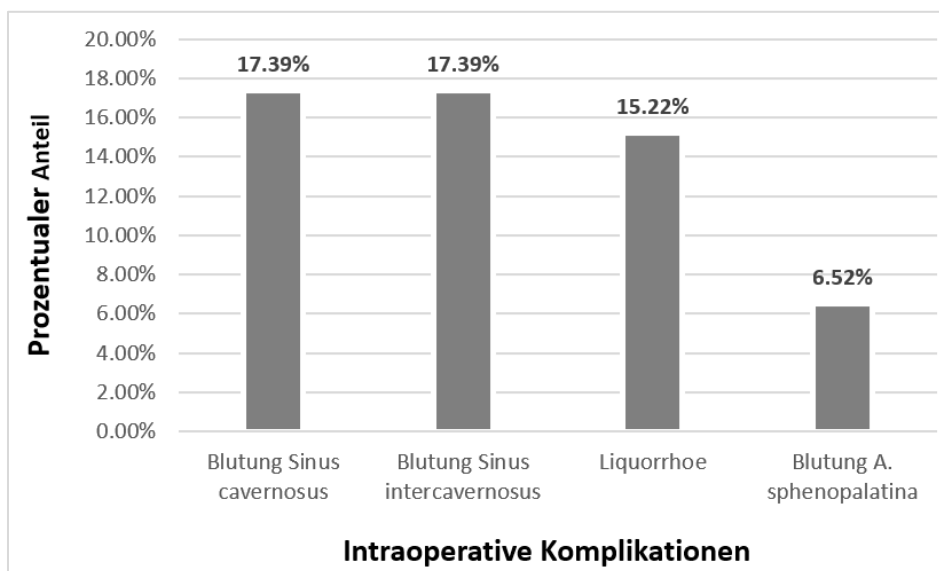


Abbildung 18: Prozentuale Häufigkeit intraoperativer Komplikationen

8.4 Postoperativer Verlauf

8.4.1 Postoperative Komplikationen

Der Anteil an Eingriffen mit postoperativen Komplikationen lag bei 50,00 % des Gesamtkollektivs (23 von 46 Fällen), somit zeigte sich der Verlauf nach chirurgischer Behandlung bei ebenso vielen Fällen regelrecht. Die häufigsten Diagnosen nach operativer Intervention waren Elektrolytentgleisungen (9 Fälle, 39,13 % des Anteils mit postoperativen Komplikationen, 19,57 % des Gesamtkollektivs), gefolgt von postoperativer Hyposmie (6 Fälle, 26,09 % des Anteils mit postoperativen Komplikationen, 13,09% des Gesamtkollektivs) und therapiebedürftigem Diabetes insipidus (5 Fälle, 21,73 % des Anteils mit postoperativen Komplikationen, 10,87 % des Gesamtkollektivs). Nach 4 Eingriffen klagten die Patienten über Nasenatmungsstörungen (17,39 % des Anteils mit postoperativen Komplikationen, 8,70 % des Gesamtkollektivs). Ebenso groß war der Anteil an gelisteten postoperativen Beschwerden im Versorgungsbereich einzelner Hirnnerven (insgesamt 4 Fälle, 17,39 % des Anteils mit postoperativen Komplikationen, 8,70 % des Gesamtkollektivs), die in Form von Geschmacksstörungen (Innervationsgebiet des Nervus facialis, 2 Fälle, 8,70 % des Anteils mit postoperativen Komplikationen, 4,35% des Gesamtkollektivs) und Missempfindungen (Versorgungsgebiet des Nervus trigeminus, ebenfalls 2 Patienten) geäußert wurden. Zusätzlich zeigten die Betroffenen in 2 Fällen (8,70 % des Anteils mit postoperativen Komplikationen, 4,35% des Gesamtkollektivs) Symptome einer Addison-Krise und nach 2 weiteren Operationen (8,70 % des Anteils mit postoperativen Komplikationen, 4,35 % des Gesamtkollektivs) wurde im anschließenden Verlauf eine Liquorrhoe diagnostiziert. In wiederum 2 Fällen (8,70 % des Anteils mit postoperativen Komplikationen, 4,35 % des Gesamtkollektivs) wurden postoperativ thromboembolische Ereignisse wie eine tiefe Beinvenenthrombose und Lungenarterienembolie festgestellt. Seltene Komplikationen wie eine Meningitis, Nachblutungen in Form von Epistaxis oder Sehstörungen wurden jeweils nur einmal postoperativ diagnostiziert (je ein Fall, 4,35 % des Anteils mit postoperativen Komplikationen, 2,17 % des Gesamtkollektivs).

Tabelle 10: Einteilung und Anzahl postoperativer Komplikationen

Postoperative Komplikationen	Anzahl	Prozent
Elektrolytentgleisung	9	19.57%
Hyposmie	6	13.04%
Diabetes insipidus	5	10.87%
Nasenatmungsstörung	4	8.70%
Hirnnervenstörung (V, VII)	4	8.70%
Thromboembolische Ereignisse	2	4.35%
Addison-Krise	2	4.35%
Liquorrhoe	2	4.35%
Nachblutung (Epistaxis)	1	2.17%
Meningitis	1	2.17%
Sehstörung	1	2.17%

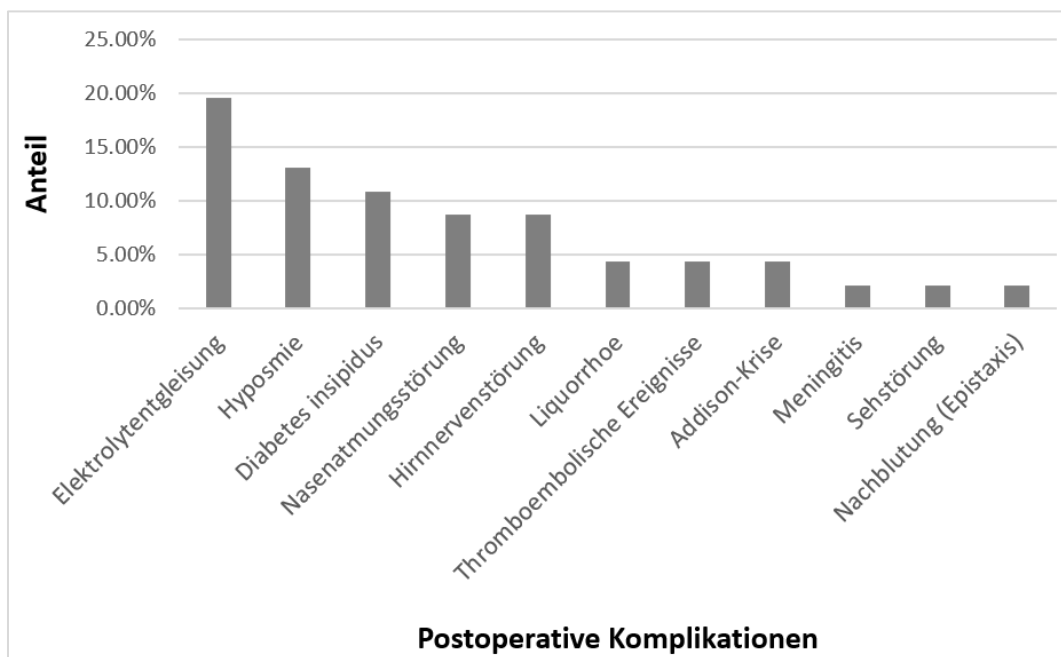


Abbildung 19: Prozentuale Häufigkeit postoperativer Komplikationen

8.4.2 Postoperativer Hormonstatus

8.4.2.1 Kortisol- und ACTH-Wert

Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung wurde bei allen Eingriffen postoperativ der Kortisol- und ACTH-Wert im Serum erhoben, die bei 32 Auswertungen (69,57 %) einen physiologischen Blutwert oder einen Hinweis auf Remission zeigten. Nach 9 chirurgischen Eingriffen (19,57 %) wurden pathologische Ergebnisse dokumentiert im Sinne eines persistierenden Hyperkortisolismus oder Rezidivs. In 5 Fällen (10,87 %) wiesen die Befunde auf eine kortikotrope Hormoninsuffizienz hin.

8.4.2.2 Kurzer Dexamethason-Test

Bei 26,09 % (12 Fälle) des Patientenkollektivs wurde postoperativ die Durchführung eines kurzen Dexamethason-Tests erfasst. Hierbei zeigten sich 4 Befunde (8,70 %) mit unauffälligem Ergebnis, wohingegen bei 13,04 % (6 OPs) pathologische Ergebnisse im Sinne eines persistierenden Hyperkortisolismus oder Rezidivs dokumentiert wurden. Nach 2 Testergebnissen (4,35 %) wurde der Verdacht auf eine kortikotrope Hormoninsuffizienz gestellt. Bei 34 Operationen (73,91 %) lagen zu diesem postoperativen Diagnoseverfahren keine Daten vor.

8.4.2.3 Langer Hochdosis-Dexamethason-Test

Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung wurde bei 4,35 % (2 Fälle) des Patientenkollektivs postoperativ ein langer Hochdosis-Dexamethason-Test veranlasst, der in beiden Fällen ein pathologisches Ergebnis zeigte und auf einen persistierenden Hyperkortisolismus oder Rezidiv hinwies. Der Anteil fehlender Daten bzw. eines nicht erfolgten Testverfahrens lag bei 95,65 % (44 Operationen).

8.4.2.4 CRH-Stimulations-Test

Außerdem wurde bei 10,87 % (5 Eingriffe) des Kollektivs postoperativ ein CRH-Stimulations-Test durchgeführt, der in 2 Fällen (4,35 %) ein unauffälliges Ergebnis zeigte. Ein kleiner Anteil von 2 Befunden (4,35%) wies jedoch auf einen persistierenden Morbus Cushing bzw. auf eine rezidivierende Erkrankung hin. In einem Fall (2,17 %) wiesen die Ergebnisse auf eine kortikotrope Hormoninsuffizienz hin. Bei 41 Eingriffen (89,13 %) war die Datenlage bezüglich dieser postoperativen Diagnostik lückenhaft oder wurde nicht ausgeführt.

8.4.2.5 Stimulationstestung bei Verdacht auf Hormoninsuffizienz

In 4 Fällen (8,70 %) wurde postoperativ zusätzlich eine Stimulationstestung bei Verdacht auf hormonelle Insuffizienz durchgeführt. Hierbei zeigte sich in 2,17 % (ein Fall) ein unauffälliges bzw. physiologisches Ergebnis, wohingegen 3 Befunde (6,52 %) auf eine kortikotrope Hormoninsuffizienz hinwiesen.

Tabelle 11: Postoperative Diagnostik zur Hormonstatusbestimmung.

n : physiologisches Ergebnis, p : pathologisch/ Hinweis auf M. Cushing, i : Hinweis auf kortikotrope Insuffizienz, ? : keine Angaben/ Test nicht erfolgt.

Auswertung	Kortisol	ACTH	kurzer Dexamethason-Test	CRH-Test	langer/Hochdosis-Dexamethason-Test	Stimulationstest
n	69.57%	69.57%	8.70%	4.35%	0.00%	2.17%
p	19.57%	19.57%	13.04%	4.35%	4.35%	0.00%
?	0.00%	0.00%	73.91%	89.13%	95.65%	91.30%
i	10.87%	10.87%	4.35%	2.17%	0.00%	6.52%

8.4.2.6 Postoperative Hormoninsuffizienz

Nach erfolgter chirurgischer Therapie zeigten insgesamt 17 Patienten (44,74 %) eine postoperative Hormoninsuffizienz. Im Gesamtkollektiv litten 11 Betroffene (28,95 %) unter einer kortikotropen Insuffizienz. Bei 10 Patienten (26,32 %) wurde eine thyreotrope Einschränkung nachgewiesen, 8 Erkrankte (21,05 %) zeigten eine postoperative Störung der gonadotropen, 6 Betroffene (15,79 %) eine Unterfunktion der somatotropen Hormonachse. Bei 2 Patienten konnten bei fehlender Datenlage keine Angaben bezüglich des postoperativen Hormonstatus gemacht werden.

Tabelle 12: Prä- und postoperative Einteilung der Hormoninsuffizienzen.

X : Anzeichen Hormoninsuffizienz, ? : keine Angaben, kein X : opB.

Hormonelle Insuffizienz präop					Hormonelle Insuffizienz postop			
Patient	somatotrop	kortikotrop	thyreotrop	gonadotrop	somatotrop	kortikotrop	thyreotrop	gonadotrop
1								
2	?							
3					x	x	x	
4					x	x		
5						x		
6	x						x	x
7								
8			x	x	?			
9								
10								
11					x	x	x	x
12								
13				x		x		x
14					x	x	x	x
15			x			x	x	
16						x		x
17				x	?			
18			x				x	
19			x				x	
20								
21						x		x
22								
23						x		x
24			x	x		x		
25				x				
26			x				x	
27				x				
28								
29			x		x		x	
30								
31				x				
32				x				
33								
34								
35				x				
36				x				
37	x		x	x	x		x	x
38								
Summe	2	0	8	11	6	11	10	8

8.4.3 Postoperativer Symptomverlauf

Im Anschluss an die chirurgische Therapie wurde der Verlauf der postoperativen Symptomatik erfasst. Hierbei wurde zwischen einer Persistenz und einem rückläufigen Beschwerdebild des Morbus Cushing unterschieden. Nach 42 Eingriffen (91,30 %) zeigte sich eine regrediente Symptomatik, wohingegen in 3 Fällen (6,52 %) das Beschwerdebild anhielt. Nach einer Operation zeigte sich die Datenlage lückenhaft und es gab keine Informationen zum postoperativen Symptomverlauf.

Tabelle 13: Postoperativer Symptomverlauf.

R: regelrecht, Cushing-Symptome rückläufig, P: Symptompersistenz, ?: keine Angaben

Postoperativer Symptomverlauf	Anzahl	Prozent
R	42	91.30%
P	3	6.52%
?	1	2.17%

8.4.4 Postoperative MRT

Nach chirurgischer Therapie wurde eine postoperative Magnetresonanztomographie des Schädels zur Einschätzung des Krankheitsstatus und Verlaufskontrolle regulär nach 3-6 Monaten durchgeführt. Von den 46 erfolgten Operationen zeigten sich in 31 Fällen (67,39 %) radiologischer Bildgebung keine pathologischen Auffälligkeiten. Hierbei lag der Anteil unauffälliger Befunde, die dem Krankheitsstatus entsprachen (Remission) bei 93,55 % (29 Fälle). Bei 2 radiologischen Aufnahmen (8,33 %) postoperativ zeigte sich keine Pathologie bei bestehendem Verdacht auf Rezidiv bzw. Cushingpersistenz.

Nach 10 Eingriffen (21,74 %) wurden in der MRT-Kontrolle Hinweise auf ein Rezidiv oder Anzeichen für einen Resttumor festgestellt. Hiervon waren 8 Fälle (80,00 %) dem Krankheitsstatus entsprechend befundet worden (Rezidiv/Persistenz). Bei 2 Bildgebungen zeigten sich Auffälligkeiten trotz Krankheitsremission (20,00 %).

Bei 5 Fällen (10,87 %) lagen keine Daten zur postoperativen Bildgebung vor.

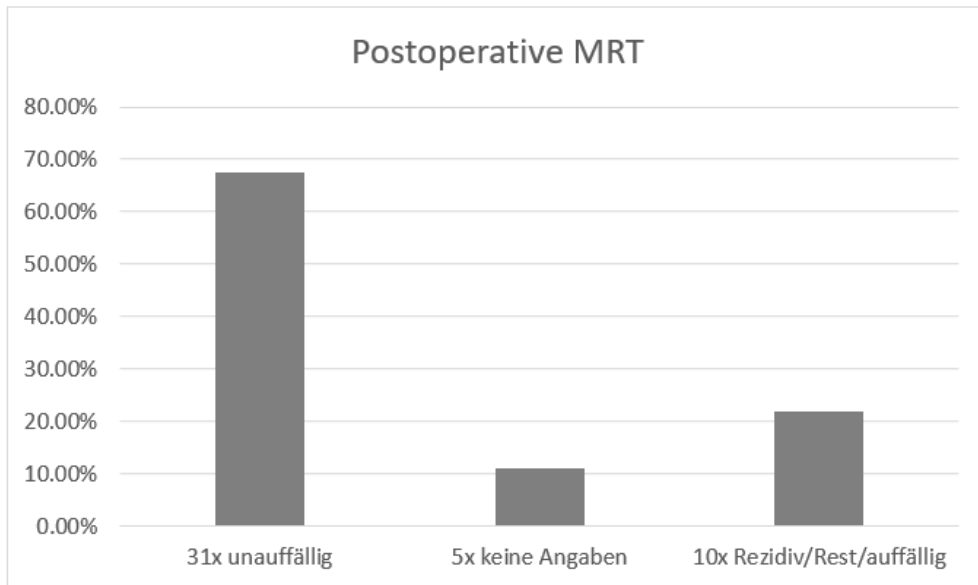


Abbildung 20: Postoperative Bildgebung

8.4.5 Postoperativer Beobachtungszeitraum

Die Zeitspanne der Patientennachsorge variierte je nach Zeitpunkt der Erstvorstellung im Gesamtbeobachtungszeitraum, Anzahl der Operationen und weiteren therapeutischen Maßnahmen zwischen 2 Monaten und 14 Jahren. Hierbei wurde ein durchschnittlicher Nachbeobachtungszeitraum von 61 Monaten pro Patient ermittelt ($M=60,51$, $SD= 46,48$, $Med=48$). In 3 Fällen des Patientenkollektivs (7,90 %) gab es bei ausbleibender postoperativer Wiedervorstellung keine Angaben zum Nachsorgezeitraum.

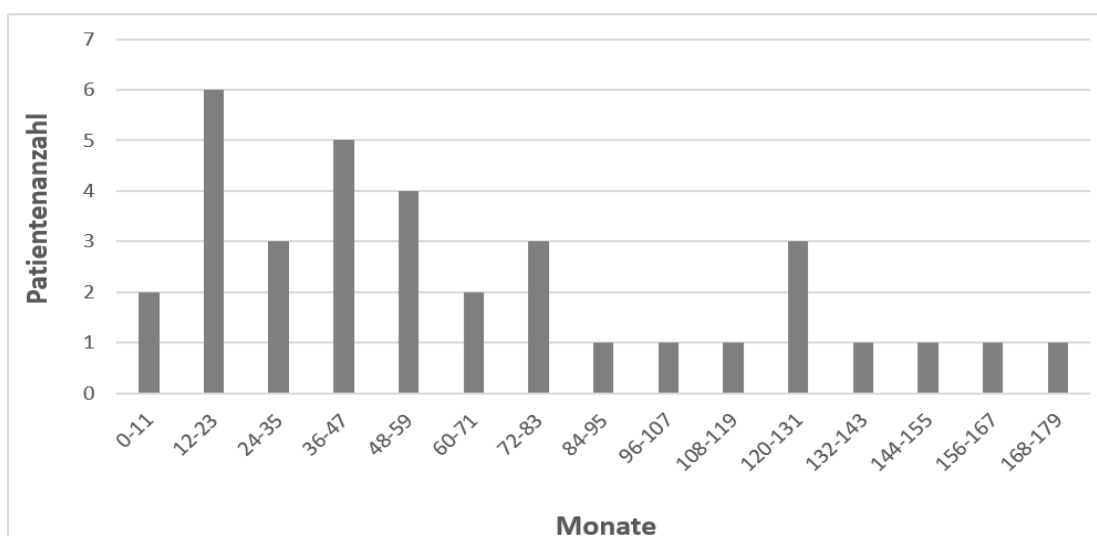


Abbildung 21: Postoperativer Nachbeobachtungszeitraum der Patienten

8.4.6 Anschließende Maßnahmen

Im Gesamtkollektiv der 38 Erkrankten wurden bei insgesamt 9 Patienten (23,68 %) postoperativ weitere therapeutische Maßnahmen nach neurochirurgischer Intervention in der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt.

In den meisten Fällen (8 Patienten, 21,05 %) erfolgte anschließend ein erneuter chirurgischer Eingriff wie eine hypophysäre Folge-Operation oder im Verlauf eine Adrenalektomie (2 Fälle, 5,26 %).

Es waren 6 Betroffene (15,79 %) gelistet, die in der hiesigen Neurochirurgie erneut operiert wurden. Die Dokumentation zeigte hierbei, dass 4 Patienten (10,53 %) eine Folge-Operation erhielten und bei 2 weiteren Cushing-Erkrankten (5,26%) jeweils 2 anschließende neurochirurgische Eingriffe in der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt wurden. Die Auswertung zeigte außerdem einen Betroffenen (2,63 %), der postoperativ einen hypophysären Folge-Eingriff in einem anderen Krankenhaus erhielt.

Des Weiteren waren 4 Erkrankte (10,53 %) gelistet, die postoperativ bestrahlt wurden. Hierbei erfolgte die Radiatio bei einem Patienten (2,63 %) nach dem Ersteingriff, ein Erkrankter wurde nach einer Folge-Operation bestrahlt, ein Weiterer nach der vierten chirurgischen Behandlung und ein anderer Betroffener erhielt die Radiatio nach dem neurochirurgischen Zweit- und Dritteingriff.

Zusätzlich zeigte die Auswertung 2 Patienten (5,26 %), die neben Folgeeingriffen und Bestrahlung postoperativ eine medikamentöse Therapie erhielten. In beiden Fällen wurde das Somatostatin-Analogon Pasireotid appliziert. In einem Fall (2,63 %) erfolgte im Verlauf bei erhöhtem Nebenwirkungsprofil eine Umstellung auf das Antimykotikum und Kortisolsynthesehemmer Ketoconazol.

Bei 4 Betroffenen des Patientenkollektivs (10,53 %) gab es bei ausbleibender postoperativer Wiedervorstellung keine Angaben zu anschließenden therapeutischen Maßnahmen.

Tabelle 14: Therapeutische Maßnahmen prä- und postoperativ.

Zahlen ansteigend nach Reihenfolge der Maßnahmen.

Therapeutische Maßnahmen						
Patient	OP ex domo	OP	Folge-OP	Radiatio	Medikation	Adrenalektomie
1		1				
2		1	2			
3		1				
4		1	2			
5	?	1	?	?	?	?
6	2	1				
7		1				
8	1	2	?	?	?	?
9		1				
10		1				
11		1	2			
12		1				
13		1	2;5	3;6		4
14	1;2	3	4	6	5	
15		2				1
16		1				2
17	?	1	?	?	?	?
18		1				
19		1				
20		1				
21		1	2;5	3	4;6	
22	1	2				
23		1				
24		2			1	
25		1				
26		1				
27		1				
28		1				
29		1				
30		1		2		
31		1				
32		1				
33		2			1	
34		1				
35		1				
36		1				
37	1	3	?	?	2	?
38		1				

8.4.7 Postoperativer Krankheitsstatus

Im Gesamtkollektiv von 38 Cushing-Patienten waren 29 Betroffene (76,32 %) im ersten postoperativen Monat nach Ersteingriff in der Neurochirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz in Remission. Zur gleichen Zeit zeigte sich bei 6 Erkrankten (15,79 %) eine Persistenz des Hyperkortisolismus. Keiner der Patienten erlitt zu diesem Beobachtungszeitpunkt ein Rezidiv. In 3 Fällen (7,89 %) gab es bei fehlender Datenlage keine Angaben zum postoperativen Krankheitsstatus nach einem Monat.

Die Dokumentation zeigte 12 Monate postoperativ 28 Patienten (73,68 %) in Remission und 3 Erkrankte (7,89 %), die nach neurochirurgischem Ersteingriff in der Universitätsmedizin Mainz weiterhin eine Cushing-Persistenz hatten. Zur selben postoperativen Zeit wurden 2 Rezidiv-Fälle (5,26 %) erhoben. Bei 5 Betroffenen (13,16 %) fehlten Angaben zu diesem Zeitpunkt.

Nach 36 Monaten lag der Anteil von Patienten in Remission bei 52,36 % (20 Fälle) und die Quote von Krankheitspersistenz bei 7,89 % (3 Fälle). Währenddessen erlitt nur ein Patient (2,63 %) ein Rezidiv. Zu diesem postoperativen Zeitpunkt fehlten in insgesamt 14 Fällen (36,84 %) die Daten zum Krankheitsstatus. Hierbei lagen die Angaben eines Patienten (2,63 %) nicht vor, da die Studie beendet wurde und somit die Möglichkeit einer Nachbeobachtung zum definierten Zeitpunkt von 36 Monaten postoperativ ausblieb.

Nach 60 Monaten neurochirurgischer Ersttherapie in der Universitätsmedizin Mainz waren 13 Patienten (34,21 %) in Remission erfasst, zusätzlich wurden 2 Fälle (5,26 %) von Krankheitspersistenz dokumentiert. Zu diesem Zeitpunkt gab es keinen Erkrankten mit Rezidiv, jedoch fehlten in insgesamt 23 Fällen (60,53 %) Angaben zum Krankheitsstatus. Die Daten von 4 Patienten (10,53 %) fehlten hierbei aufgrund der endenden Follow-up-Zeit der Studie.

Tabelle 15: Einteilung des postoperativen Krankheitsstatus

Postoperativer Krankheitsstatus	Anzahl nach 1 Monat	Anzahl nach 12 Monaten	Anzahl nach 36 Monaten	Anzahl nach 60 Monaten
Remission	29	28	20	13
Persistenz	6	3	3	2
Rezidiv	0	2	1	0
keine Angabe	3	5	14	23

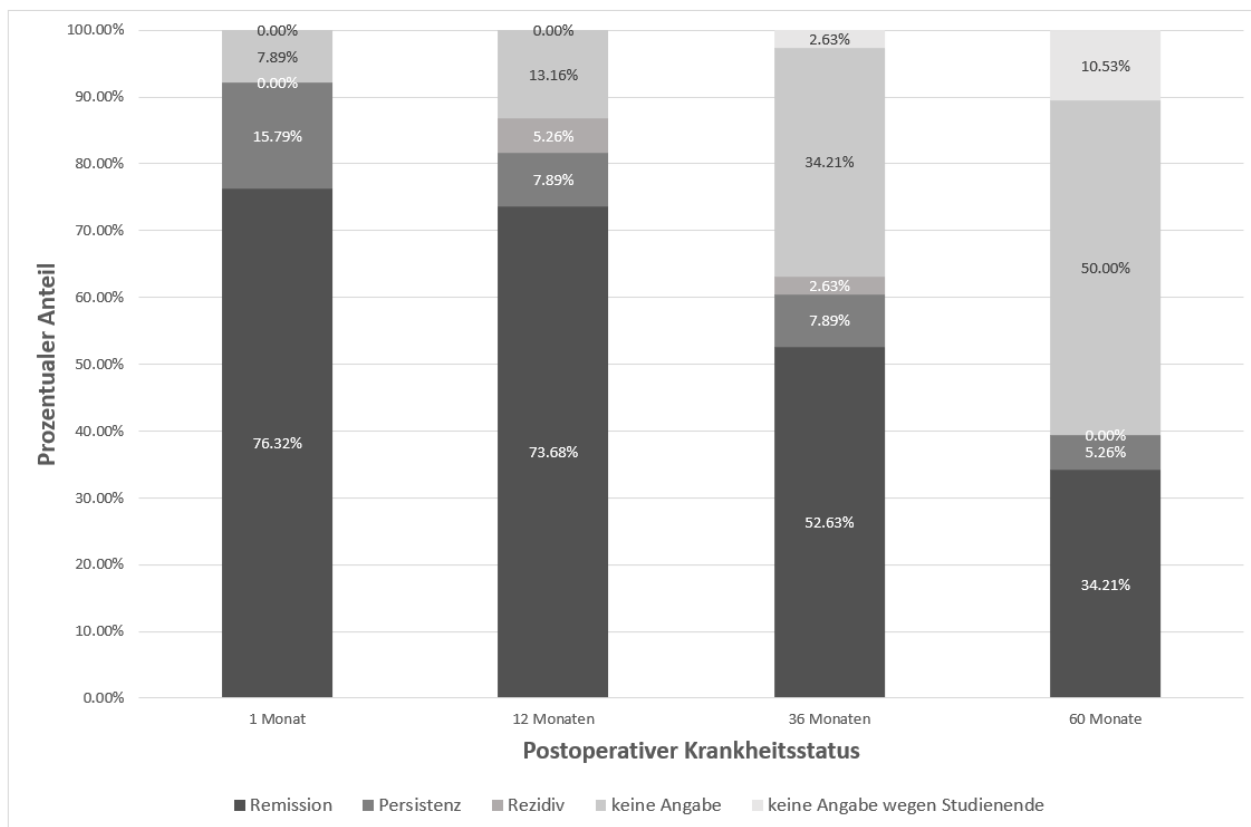


Abbildung 22: Prozentuale Verteilung des postoperativen Krankheitsstatus

8.4.8 Krankheitsstatus am Ende der Beobachtungszeit

Der Gesamtbeobachtungszeitraum im Patientenkollektiv variierte zwischen 2 Monaten und 14 Jahren und lag im Durchschnitt bei 61 Monaten pro Erkranktem. Hierbei zeigten sich 30 Patienten (78,95 %) am Ende ihrer Nachbeobachtungszeit in Remission. Ein Anteil von 7,89 % (3 Fälle) wurde mit Krankheitspersistenz erfasst und eine Quote von 5,26 % (2 Fälle) als Rezidive dokumentiert. Lediglich bei 3 Betroffenen (7,89 %) gab es keine Daten zum Krankheitsstatus zum Ende des Beobachtungszeitraums.

Tabelle 16: Einteilung des Krankheitsstatus am Ende der Beobachtungszeit

Krankheitsstatus am Ende der Beobachtungszeit	Anzahl
Remission	30
Persistenz	3
Rezidiv	2
Keine Angabe	3

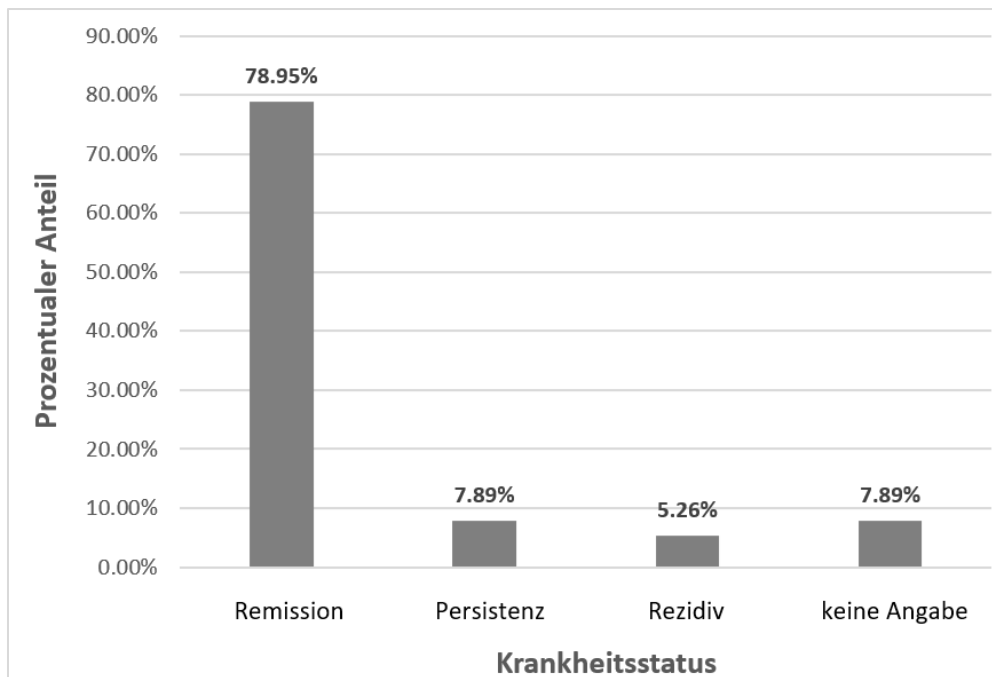


Abbildung 23: Prozentuale Einteilung des Krankheitsstatus am Ende der Beobachtungszeit

Tabelle 17: Postoperativer Krankheitsstatus (erweitert) am Ende der Beobachtungszeit mit Symptomverlauf, Hormontestung, Bildgebung und Nachbeobachtungszeit.

R: regelrecht, Cushing-symptome rückläufig, P: Symptompersistenz, ?: keine Angaben, p: pathologisch/Hinweis auf M. Cushing, n: physiologisches Ergebnis, i: Hinweis auf kortikotrope Insuffizienz, T: Resttumor/Rezidiv/Narbangewebe

Pat.Nr	Symptomverlauf	Hormontestung						MRT	Follow-up in Monaten	Status am Follow-Up-Ende
		Kortisol	ACTH	kurzer Dexa-Test	CRH-Test	langer Dexa-Test	Stimmulations-test			
1	R	n	n	?	?	?	?	n	120	Rem
2	R	n	n	?	?	?	?	?	45	Rez
3	R	i	i	?	?	?	?	n	168	Rem
4	R	i	i	?	?	?	?	n	156	Rem
5	R	?	?	?	?	?	?	?	?	Rem
6	R	n	n	n	?	?	n	n	60	Rem
7	R	n	n	?	?	?	?	n	72	Rem
8	R	n	n	?	?	?	?	?	?	?
9	R	n	n	?	?	?	?	?	108	Rem
10	R	n	i	i	i	?	?	n	144	Rem
11	R	i	i	?	?	?	?	?	84	Rem
12	R	n	n	?	?	?	?	n	120	Rem
13	R	n	p	?	?	?	?	T	132	Pers
14	R	p	p	p	?	?	?	T	120	Pers
15	R	n	i	?	?	?	?	n	12	Rem
16	?	p	n	?	p	p	?	?	96	Rem
17	R	?	?	?	?	?	?	?	?	?
18	R	n	n	?	?	?	?	n	72	Rem
19	R	n	n	?	?	?	?	T	72	Rem
20	R	n	n	?	?	?	?	?	48	Rem
21	R	n	n	?	?	?	i	n	61	Rem
22	R	n	n	?	?	?	?	?	48	Rem
23	R	i	n	?	?	?	i	n	12	Rem
24	R	i	n	i	?	?	i	?	12	Rem
25	R	n	n	?	?	?	?	n	36	Rem
26	R	n	n	?	?	?	?	n	36	Rem
27	R	n	n	?	?	?	?	n	48	Rem
28	R	n	n	?	?	?	?	?	24	Rem
29	R	n	n	?	n	?	?	n	48	Rem
30	P	n	p	p	?	?	?	T	36	Pers
31	R	n	n	?	?	?	?	T	36	Rem
32	R	n	n	n	?	?	?	n	24	Rem
33	R	n	n	p	?	?	?	?	24	Rez
34	R	n	n	?	?	?	?	n	12	Rem
35	R	n	n	n	n	?	?	?	6	Rem
36	R	n	n	?	?	?	?	n	12	Rem
37	R	p	n	?	p	?	?	?	2	?
38	R	n	n	n	?	?	?	n	12	Rem

9 Ergebnisdiskussion

9.1 Patientendaten

9.1.1 Patientenalter

Die 38 Patienten des Studienkollektivs waren im Durchschnitt zum Zeitpunkt der ersten Operation in der Universitätsmedizin Mainz 39 Jahre alt (M=39,34). Hierbei variierte das Alter zwischen 15 und 68 Jahren.

Andere Publikationen über Morbus Cushing wurden über die medizinische Datenbank PubMed gesammelt. Hierbei wurden Arbeiten mit einem rein pädiatrischen Patientenkollektiv nicht berücksichtigt.

So geben Ragnarsson et al. in einer schwedischen Studie mit einer Fallzahl von 534 Cushing-Erkrankten ein Alter bei Krankheitsbeginn von 43 Jahren an (64).

Des Weiteren wird in einer dänischen Studie mit 166 Patienten von Lindholm et al. ein mittleres Patientenalter bei Erkrankungsbeginn von 41,1 Jahren (7,6-69,7 Jahre) ermittelt (65). Eine chinesische Publikation von Zhang et al. mit 46 Patienten zeigt ein durchschnittliches Patientenalter bei Behandlungsbeginn von 54,4 Jahren (66). Außerdem beschreiben Nishioka und Yamada in ihrem Übersichtsartikel von 2019 ein Auftreten des Morbus Cushing zwischen der 3. und 6. Lebensdekade. Die Autoren vergleichen hierbei u.a. 15 Studien, in denen die Patienten ein Durchschnittsalter zwischen 25 und 47 Jahren aufzeigen (4).

Die Cushing-Patienten der vorliegenden Arbeit waren somit im Durchschnitt etwas jünger als in der angegebenen Literatur. Ein Grund für diese Abweichung können die unterschiedlichen Fallzahlen der Publikationen, die sich mit 38 Probanden der eigenen Arbeit und der Studie von Ragnarsson et al. mit 534 Patienten stark unterscheiden, sein und somit schwer zu vergleichen sind. Außerdem differieren die Stichproben durch das Alter der einzelnen Probanden. So werden zwar Studien mit Probanden, die sich alle im Kindes- und Jugendalter befinden, ausgeschlossen, aber Publikationen wie die von Lindholm et al. mit einem heterogenen Patientenkollektiv, die 4 % Erkrankte unter 19 Jahre beinhaltet, mit einbezogen (65). Die Studie von Ragnarsson et al. hat einen Anteil von 6 % des Patientenkollektivs, der unter 18 Jahren ist (64). In der vorliegenden Arbeit der Universitätsmedizin Mainz waren 5 % (2 Erkrankte) jünger als 19 Jahre. Wohingegen sich die Probanden der chinesischen Publikation von Zhang et al. alle im Erwachsenenalter befinden (66). Dies könnte das höhere

Durchschnittsalter der Patienten von 54,4 Jahren im Vergleich zu den anderen Veröffentlichungen von Lindholm, Ragnarsson et al. und unseren Patientendaten erklären. Des Weiteren beginnt die Datenerhebung des Alters in den Publikationen von Lindholm und Ragnarsson et al. zum Zeitpunkt des Krankheitsbeginns und nicht erst bei Behandlungsbeginn wie in der Arbeit von Zhang und unserer Studie (64-66). Die genannten Publikationen beinhalten Patientenkollektive aus unterschiedlichen Teilen der Weltbevölkerung, somit könnte die Datenabweichung auch durch den Vergleich unterschiedlicher Populationen entstanden sein. Die Frage nach dem Einfluss eines geographischen Bias konnte jedoch nicht geklärt werden. Außerdem ist eine Abweichung der Patientencompliance denkbar, die beispielsweise mit einer späteren Arztkonsultation nach Krankheitsauftreten und Diagnostik verbunden sein könnte.

9.1.2 Patientengeschlecht

Von 38 Patienten im vorliegenden Kollektiv waren 31 weiblich (81,58%) und 7 männlich (18,42%). Somit zeigte sich ein Frauen-Männer-Verhältnis von 4:1. Die Männer waren im Durchschnitt 48 Jahre alt und die weiblichen Patienten 38 Jahre alt. Die Autoren der oben genannten schwedischen Studie mit 534 Probanden geben einen Frauenanteil von 77 % (410 Patientinnen) und einen Männeranteil von 23 % an (124 Patienten). Demnach zeigt sich hier ein Frauen-Männer-Verhältnis von 3:1 (64). Chandler et al. veröffentlichen eine Studie mit einer 275 großen Fallzahl und einem Frauenanteil von 78 %, sowie einem Anteil männlicher Erkrankter von 22 %. Es zeigt sich ein Frauen-Männer-Verhältnis von 4:1 (67). Lindholm et al. publizieren in ihrer dänischen Studie mit 166 Patienten ein Verhältnis von weiblichen zu männlichen Probanden von 2:1 (65). Im Gegensatz hierzu wird in einer italienischen Publikation von Pecori et al. mit 280 Erkrankten ein Frauen-Männer-Verhältnis von 5:1 angegeben (20). Auch in einem Übersichtsartikel von Nishioka und Yamada differieren die Angaben der 10 analysierten Studien zwischen einem Frauen-Männer-Verhältnis von 3:1 bis 6:1 mit einem durchschnittlichen Geschlechterverhältnis von 4:1 (6). Ein Grund für diese abweichende Statistik könnte ebenfalls die unterschiedliche Stichprobengröße der Publikationen sein, die zwischen 52 und 534 differiert. Andererseits ist eine differierende Patientencompliance -zwischen Mann und Frau in manchen Populationen als Ursache möglich und würde so den Unterschied der italienischen Studie erklären. Trotz unserer kleinen Fallzahl von 38 Erkrankten, decken

sich die Daten der vorliegenden Arbeit der Universitätsmedizin Mainz mit dem Durchschnitt der genannten Literatur.

Die Autoren der italienischen Studie verzeichnen ein jüngeres Alter männlicher Probanden (31 Jahre) im Vergleich zu weiblichen (37 Jahre) bei Krankheitsbeginn (20). Diese Forschungsergebnisse teilen Chandler et al., in deren Studie Frauen ein Durchschnittsalter von 41 Jahren haben und Männer von 35 Jahren (67). Diese Angaben widerlegen unsere vorliegende Analyse, in der die männlichen Patienten 10 Jahre älter als die weiblichen sind. Auch hier könnte die Abweichung durch die kleine Fallzahl von 38 Probanden zu erklären sein.

In keiner der Veröffentlichungen wird eine dritte Geschlechterdifferenzierung (divers) für intergeschlechtliche Patienten eingeteilt, ebenso wenig in unserer Arbeit.

9.1.3 Präoperative Symptome

Im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit klagten 78,95 % über Beschwerden des metabolischen Syndroms. Hierbei litt ein Großteil an einer Gewichtszunahme (63,16 %), bei einem Anteil von 26,32 % zeigte sich ein Vollmondgesicht, 23,68 % hatten eine Ödemneigung und 2,63 % einen Büffelnacken. Eine arterielle Hypertonie wurde bei 36,84 % dokumentiert und ein Diabetes mellitus bei 21,05 % des eigenen Patientenkollektivs. Außerdem zeigten sich Anzeichen einer peripher arteriellen Verschlusskrankheit bei 5,26 % der Betroffenen.

Eine Übersicht über die häufigsten Symptome bei Morbus Cushing bietet Tabelle 1 (Literaturüberblick).

Die Autoren Newell-Price, Boscaro, sowie Raff et al. geben in ihren Übersichtsartikeln ähnliche prozentuale Anteile der Symptome des metabolischen Syndroms an. So kommt es in 90-95 % der Fälle zu einer Gewichtszunahme oder Stammfettsucht und bei 82-90 % der Patienten zu einem Vollmondgesicht. Boscaro gibt in seiner Analyse einen Patientenanteil von 18 % an, der an Ödemen leidet. Zur Klinik des Büffelnackens geben die Autoren keine genauen Fallzahlen an. Des Weiteren leiden gemäß der genannten Forschungsarbeiten zwischen 68 und 85 % der Erkrankten an einer arteriellen Hypertonie. Bei 60-80 % der Cushing-Patienten liegt eine Glukoseintoleranz oder bereits ein manifester Diabetes mellitus vor (1-3). Im Gegensatz hierzu geben Sharma et al. deutlich geringere Zahlen für eine Gewichtszunahme (32-41 % der Erkrankten) und eine Glukoseintoleranz bzw. eine diabetogene Stoffwechsellage (20-

64 % der Patienten) an (68). Diese Veröffentlichung unterstützt die Daten der Autoren Pivonello et al., die in ihrer Arbeit einen Anteil von 21-48 % mit zunehmender Adipositas verzeichnen und eine ähnliche Fallzahl an Patienten mit Blutzuckererkrankungen angeben (12).

Neben der arteriellen Hypertonie wird in der Literatur das erhöhte Risiko anderer kardiovaskulärer Komorbiditäten wie die koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt oder Schlaganfall genannt (12, 30, 68, 69). Ebenfalls durch atherosklerotische Veränderungen ausgelöst, ist die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). In der Literaturrecherche können jedoch keine genauen Daten zum Anteil betroffener Cushing-Patienten mit Symptomen einer pAVK gefunden werden.

Die Fallzahlen zu den Beschwerden des metabolischen Syndroms unserer Analyse sind im Durchschnitt kleiner als in den zum Vergleich herangezogenen Publikationen. Somit wurde in unserem Patientenkollektiv diese Symptomatik nicht so häufig ermittelt wie in den anderen Forschungsberichten. Lediglich in der Arbeit von Sharma et al. kommt es bei den Betroffenen seltener zu einer Gewichtszunahme (9).

In der vorliegenden Analyse der Universitätsmedizin Mainz hatten 44,74 % Symptome einer gonadalen Dysfunktion, die sich mit Zyklus- bzw. Erektionsstörungen (34,21 % des Gesamtkollektivs), Haarausfall oder Hirsutismus (28,95 % des Gesamtkollektivs) äußerten. Das häufigste Beschwerdebild zeigte sich in Form von Dys- oder Amenorrhoe bei weiblichen Betroffenen (12 Patientinnen, 38,71 %). Ein männlicher Erkrankter klagte über eine erektile Dysfunktion (14,29 %).

Auch für diese Beschwerdebilder liegen die Fallzahlen in den Übersichtsarbeiten von Newell-Price, Boscaro, sowie Raff et al. eng beieinander. Stark abweichende Daten werden in der Literaturrecherche nicht gefunden. Die oben genannten Veröffentlichungen von Sharma und Pivonello et al. machen zu diesen Symptomen keine Angaben (12, 68). Der Hirsutismus wird in den Forschungsarbeiten mit einem Anteil von 72-75 % angegeben, über Zyklusunregelmäßigkeiten klagen zwischen 70 und 80 % der Patientinnen (6-8). Die Autoren Newell-Price et al. berichten bei 90 % der Erkrankten über eine reduzierte Libido (2). Raff et al. publizieren, dass 85 % der Patienten an Impotenz leiden (3).

Auch der Anteil der gonadalen Beschwerden unseres Patientenkollektivs ist geringer als in der angegebenen Literatur.

Ein Teil des vorliegenden Cushing-Kollektivs litt an dermalen Beschwerden (26,32 %) wie Striae der Haut (18,42 %), Neigung zur Hämatombildung (10,53 %) oder Akne (7,89 %).

Raff et al. publizieren, dass bei jedem zweiten Cushing-Erkrankten Striae der Haut zu finden sind, Fischli et al. geben einen Anteil der Betroffenen von 60 % an (3, 15). Laut Boscaro und Newell-Price et al. haben 62-85 % der Patienten eine Atrophie der Haut mit vermehrter Hämatombildung (1, 2). Im Gegensatz hierzu liegt der Anteil in der Übersichtsarbeit von Raff et al. mit 35 % weit darunter (3). Ebenso differieren die Daten von Boscaro (72 %) und Raff et al. (35 %) zum Beschwerdebild der Steroidakne.

Trotz der genannten differierenden Angaben der Autoren, liegen die ermittelten Ergebnisse unserer Analyse der Neurochirurgischen Klinik ebenfalls unter den publizierten Fallzahlen dermalen Symptome von Cushing-Patienten.

Weitere Symptome unseres Patientenkollektivs waren muskuläre Schmerzen bzw. Schwäche (13,16 %) und Beschwerden einer Osteoporose (10,53 %).

Die Fallzahlen von Boscaro, Raff, Fischli und Newell-Price et al. bezüglich Betroffener mit muskulären Beschwerden decken sich hier mit einem Anteil von 60-65 % (1-3, 15). Im Gegensatz hierzu sind die Angaben zu Patienten mit Osteopenie oder Osteoporose, die zwischen 38 (1) und 80 % (3) liegen, sehr unterschiedlich (2, 15, 68). Auch hier ist die Anzahl Betroffener, die an muskulären Beschwerden und osteoporotischen Veränderungen litten, aus der vorliegenden Arbeit geringer als in der vergleichenden Literatur.

Des Weiteren wurde bei 11 Betroffenen (28,95 %) eine Leistungsminderung dokumentiert.

Einige Publikationen berichten über Cushing-Patienten, die an chronischer Müdigkeit bzw. Fatigue aufgrund der gestörten zirkadianen Rhythmik durch den Hyperkortisolismus leiden (70, 71). Andere Autoren beschreiben die Symptomatik als ein persistierendes Problem trotz Remission (72, 73). Bei der Literaturrecherche können jedoch keine genauen Fallzahlen der Betroffenen ermittelt werden, um die Daten mit der vorliegenden Arbeit zu vergleichen. Des Weiteren können die Beschwerden auch im Rahmen einer anderen Komorbidität wie beispielsweise einer Depression, aufgrund einer muskulären Schwäche oder eines hormonellen Defizits (GH, TSH) aufgetreten sein.

Ein kleiner Anteil unseres Patientenkollektivs klagte über Sehstörungen (7,89 %). In der Regel sind visuelle Defizite bei ACTH-produzierenden Hypophysenadenomen mit

einem expansiven Tumorwachstum verbunden. Makroadenome kommen lediglich bei etwa 10 % der Cushing-Patienten vor (1, 2, 74). Dementsprechend klein ist das Kollektiv mit Sehstörungen. Woo et al. publizieren in einer retrospektiven Studie einen Anteil Betroffener von 28 % mit visuellen Defiziten bei Makroadenom, was einem Anteil von 3 % des gesamten Probandenkollektivs ausmacht. In der Forschungsarbeit von Katznelson et al. sind die Fallzahlen ähnlich (75, 76).

In unserer vorliegenden Analyse klagten 2 der 7 betroffenen Patienten (28,58 %) mit Makroadenom über Einschränkungen des Sehvermögens.

Dementsprechend decken sich die Ergebnisse unserer Arbeit weitgehend mit den genannten Forschungsarbeiten der Literaturrecherche.

Das Teilkollektiv mit psychogenen Beschwerden unserer Analyse beträgt ebenfalls 7,89 %.

Anders als in den Forschungsartikeln, die zum Vergleich herangezogen werden, in denen der Patientenanteil mit einer psychiatrischen Komorbidität zwischen 55 und 85 % liegt (1-3, 12, 68). In der Übersichtsarbeit von Sonino und Fava klagen die meisten Patienten (57 %) über depressive Störungen (35). Folglich ist die Anzahl der Patienten mit psychogenen Symptomen aus unserer Analyse geringer als in der vergleichenden Literatur.

Ein kleiner Anteil unseres Patientenkollektivs gab eine Hyperhidrosis an (7,89 %). In der Literaturrecherche werden keine Studien gefunden, in denen diese Symptomatik als eine typische Folge von Morbus Cushing ermittelt wurde. Als sekundäre Hyperhidrosis kann das Beschwerdebild jedoch im Rahmen einer Komorbidität der Cushing-Erkrankung auftreten wie beispielsweise bei Diabetes mellitus, Übergewicht, Depressionen oder als Nebenwirkung einer entsprechenden Medikation (Insulin, SSRIs, Antipsychotika, u.a.) (77, 78).

Zusammenfassend stellt sich eine Abweichung unserer ermittelten Symptome des Cushing-Kollektivs zu der vergleichenden Literatur dar. Diese unterschiedlichen Fallzahlen können einerseits durch die differierenden Stichproben der literarischen Studien begründet sein, die weitaus größer sind als die eigene Analyse mit 38 Probanden. Zusätzlich wurden im eigenen Patientenkollektiv bei 4 Patienten (10,53 %) keine spezifischen Beschwerden dokumentiert. Diese fehlenden Angaben schmälern unsere eigene Stichprobe bei der Symptomanalyse auf 34 Probanden und erschweren den Vergleich mit den größeren Populationen der genannten Studien. Andererseits lässt sich der Unterschied ggf. durch die Datenerhebung der Symptome erklären. In

der vorliegenden Arbeit erfolgte die Datenerhebung des klinischen Bildes ohne standardisierten Fragebogen, in dem alle typischen Cushing-Symptome gelistet sind. Demnach sind inkomplette Angaben der Patienten anzunehmen. Eine abweichende Symptomermittlung ist auch denkbar, da die Anamnese durch unterschiedliche Ärzte durchgeführt wurde.

9.2 Endokrinologisches Ergebnis

Sowohl der Morbus Cushing als auch andere Erkrankungen, die durch Hypophysenadenome ausgelöst werden, sind mit endokrinologischen Störungen einzelner Hormonachsen verbunden oder verursachen sogar eine komplette Hypophyseninsuffizienz. Unter den Hypophysentumoren verursacht das zentrale Cushing-Syndrom in 5 % der Fälle eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (79). Die pathophysiologischen Folgen des Hyperkortisolismus wirken sich einerseits auf einzelne endokrine Regelkreise aus wie beispielsweise eine Hemmung von LH und FSH (3). Andererseits führen Makroadenome mit ihrem expansiven Wachstum und der hieraus resultierenden Kompression und Minderperfusion umliegender Strukturen präoperativ zu physiologischen Einschränkungen hypophysärer Regionen (80). Des Weiteren kommt es im Rahmen der operativen Adenomresektion zur Manipulation an gesundem Hypophysengewebe bzw. zur Entfernung dieser Strukturen. Sowohl die Größe und das Ausmaß des Tumorwachstums (Infiltration), als auch die Expertise und Erfahrung des Operateurs beeinflussen das Risiko einer postoperativen Hypophyseninsuffizienz. Neben der chirurgischen Therapie des Morbus Cushing ist die Radiatio der Hypophyse eine weitere Ursache für eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Hierbei spielt die Art der Bestrahlung und die verwendete Dosis eine bedeutende Rolle für die Prävalenz der Hormonstörung (in 50-100 % der Fälle), die oft erst nach Jahren auftritt (6, 58, 80-82). Andere Ursachen für den Hypopituitarismus sind Blutungen, Schädel-Hirn-Traumata, vaskuläre, entzündliche oder autoimmune Erkrankungen (79, 80, 83).

Ab einem Zelluntergang von etwa 80 % des HVL kommt es zunächst zur Hormoneinschränkung der somatotropen Achse, gefolgt von der gonadotropen, thyreotropen und schließlich der kortikotropen Achse (79, 80).

9.2.1 Präoperative Hormoninsuffizienz und operativer Einfluss auf die Hormonfunktion

Unsere Datenanalyse der Universitätsmedizin Mainz zeigte zum Thema präoperative Hormoninsuffizienz und deren Entwicklung nach neurochirurgischer Behandlung folgende Auswertung:

Im vorliegenden Patientenkollektiv klagten insgesamt 17 Betroffene (44,74 %) über Zeichen einer präoperativen Hormoninsuffizienz. Bei 28,95 % zeigte sich eine Störung der gonadotropen, bei 21,05 % der thyreotropen und bei 5,26 % der somatotropen Hormonachse vor dem Ersteingriff in der Universitätsmedizin Mainz.

Von den 11 Erkrankten (28,95%) mit präoperativer Störung der gonadotropen Hormonachse klagten postoperativ nur noch 2 Patienten (5,26%) über diese Hormoninsuffizienz. Bei 2 Betroffenen (5,26%) fehlen postoperative Angaben zum Hormonstatus bei ausbleibender Wiedervorstellung des Patienten. Demnach zeigten 7 Personen (18,42%) nach chirurgischer Therapie (nach Erst-Operation) keine gonadotrope Hormoninsuffizienz mehr. Die 8 Patienten (21,05%) mit thyreotroper Hormoninsuffizienz präoperativ, zeigten fast alle eine fortbestehende Einschränkung dieser Hormonachse trotz operativer Therapie. Lediglich ein Erkrankter (2,63%) hatte postoperativ (nach Ersteingriff) einen suffizienten thyreotropen Hormonstatus. Bei ausbleibender Wiedervorstellung eines Patienten (2,63%) fehlen postoperativ die endokrinologischen Angaben. Von 2 Betroffenen (5,26%) mit präoperativer Störung der somatotropen Hormonachse klagte postoperativ nur noch ein Erkrankter (2,63%) über diese Hormoninsuffizienz. Der andere Patient (2,63%) hatte nach einer zweiten chirurgischen Intervention eine unauffällige somatotrope Hormonachse.

Zusammenfassend zeigte sich in der vorliegenden Analyse eine postoperative Verbesserung der gonadotropen Hormonachse in 63,64 % der Fälle, der thyreotropen Achse in 12,5 %, sowie unauffällige Kontrollen des somatotropen Hormonstatus in allen Fällen (100 %). In unserer Auswertung erholten sich die hormonellen Achsen nach der Therapie bei 20 % der Patienten in Remission. Unsere Auswertung entspricht annähernd den Ergebnissen von Brady et al., die in ihrer Studie über das Outcome von Cushing-Patienten einen Anteil Betroffener mit postoperativ genesenen Hormonachsen mit 27 % angeben (74). Die ermittelte postoperative Verbesserung der einzelnen Hormonachsen bei präoperativ endokrinologischen Störungen deckt sich nur teilweise mit den Veröffentlichungen anderer Autoren: In den recherchierten Publikationen wird eine postoperative Erholung thyreotroper Insuffizienzen in 13-57 %

ermittelt und ist mit 12,5 % in unserer Analyse vergleichbar. Die gonadotropen Einschränkungen genesen posttherapeutisch in der vorliegenden Literatur in 29-51 % und liegen somit etwas unter unserer Auswertung mit 63,64 %. Endokrinologische Defizite der somatotropen Achse verbessern sich in 15-47 % laut der vorliegenden Literatur (84-87). Bezüglich der letztgenannten Verbesserung des Hormonstatus weichen unsere Daten deutlich ab, da sich hier in allen Fällen (100 %) eine postoperative Erholung der somatotropen Hormoninsuffizienz zeigt. Ein Grund hierfür könnte die geringe Fallzahl unseres Kollektivs sein, die einen repräsentativen Vergleich erschwert.

In einer Publikation von Hassan-Smith et al. über das Behandlungsergebnis von Cushing-Erkrankten werden präoperative Defizite der thyreotropen Achse mit 11 % und Störungen der gonadotropen Hormonachse mit 17 % angegeben. Hier erholen sich bei 44 % der Patienten in Remission die endokrinologischen Defizite postoperativ (88). Im Vergleich zu diesen Forschungsergebnissen verbessern sich in unserer Arbeit zwar weniger Hormoninsuffizienzen (20 %) der genesenen Patienten, der Anteil der Erkrankten in Remission ohne jegliche endokrine Störung prä- oder postoperativ beträgt jedoch 33,33 %. Diese Angabe fehlt in der Arbeit von Hassan-Smith et al. Ebenso die Gesamtzahl der präoperativ Betroffenen mit Hormoninsuffizienz. Es werden lediglich die präoperativen Einschränkungen der thyreotropen (11 %) und gonadotropen Achse (17 %) genannt, die in unserer Arbeit einen größeren Patientenanteil betreffen (21,05 % thyreotrope, 28,95 % gonadotrope Störungen). Der Autor schreibt bereits den geringen Datensatz an endokrinen Befunden in seiner retrospektiven Studie. Außerdem wird in seiner Arbeit nicht angegeben, wie der präoperative Hormonstatus ermittelt wurde. Somit ist es möglich, dass die tatsächlichen Zahlen über vortherapeutische Hormonstörungen höher sind und im Bereich unserer Datenermittlung liegen.

9.2.2 Postoperative Funktionsstörung der Hormonachsen

In unserer Arbeit wurde zusätzlich ausgewertet, ob die jeweilige postoperative Hormoninsuffizienz neu aufgetreten oder nach chirurgischer Therapie persistierend war:

Nach neurochirurgischer Behandlung zeigten insgesamt 17 Patienten (44,74 %) unseres Kollektivs eine postoperative Hormoninsuffizienz. Im Gesamtkollektiv litten

28,95 % unter einer kortikotropen, 26,32 % unter einer thyreotropen, 21,05 % unter einer gonadotropen Einschränkung und 15,79 % an einer Unterfunktion der somatotropen Hormonachse.

Alle Patienten mit kortikotroper Hormoninsuffizienz entwickelten diese erst nach chirurgischer Therapie. Hierbei entwickelten 5 Betroffene (13,16%) die kortikotrope Hormoneinschränkung nach erfolgter Erst-Operation, 2 Patienten (5,26%) zeigten nach einem Folgeeingriff Anzeichen der insuffizienten Kortisolachse und die gleiche Anzahl Betroffener (5,26%) wurde erst im Anschluss an die zweite Folge-Operation mit einer Unterfunktion auffällig. Bei 2 Erkrankten (5,26%) zeigte sich die kortikotrope Hormoninsuffizienz postoperativ entsprechend des Therapieerfolgs nach Adrenalektomie bei frustraner neurochirurgischer Vor-Operation und ist somit iatrogen induziert. Von den 10 Patienten (26,32%) mit postoperativ nachgewiesener thyreotroper Einschränkung, waren bereits 6 Betroffene (15,79%) präoperativ an dieser Hormoninsuffizienz erkrankt. Somit entwickelten 4 Personen (10,53%) die thyreotrope Unterfunktion erst nach chirurgischer Intervention. Hierbei fielen 2 Patienten (5,26%) postoperativ nach dem Ersteingriff auf, ein Betroffener (2,63%) zeigte Anzeichen einer thyreotropen Hormoninsuffizienz nach einer Folge-Operation, ein weiterer Patient (2,63%) erst nach dem zweiten Folgeeingriff. Von den 8 Erkrankten (21,05%) mit postoperativer Störung der gonadotropen Hormonachse klagten präoperativ bereits 2 Patienten (5,26%) über eine Unterfunktion. Demnach entwickelten 6 Betroffene (15,79%) eine gonadotrope Insuffizienz erst nach operativer Intervention. Hierbei entwickelten 2 Betroffene (5,26%) die Hormoneinschränkung nach erfolgter Erst-Operation, ein weiterer Patient (2,63%) zeigte nach einem Folgeeingriff Anzeichen der insuffizienten Gonadotropinbildung. 2 Patienten (5,26%) wurden erst im Anschluss an den zweiten Folgeeingriff mit einer Unterfunktion auffällig. Nach erfolgter Adrenalektomie bei frustraner neurochirurgischer Vor-Operation fiel ein Erkrankter (2,63%) mit gonadotroper Hormoninsuffizienz postoperativ auf. Die Mehrheit der Patienten (5 Betroffene, 13,16%) mit somatotroper Hormoninsuffizienz postoperativ entwickelten diese erst nach erfolgter chirurgischer Therapie. Lediglich ein Erkrankter (2,63%) klagte auch bereits präoperativ über die Hormoneinschränkung. So fielen 2 Patienten (5,26%) postoperativ nach dem Ersteingriff auf, 2 weitere Betroffene (5,26%) zeigten Anzeichen einer somatotropen Hormoninsuffizienz nach einer Folge-Operation und ein anderer Patient (2,63%) erst nach dem zweiten Folgeeingriff.

Demnach zeigte sich in der vorliegenden Arbeit eine postoperativ neu aufgetretene Hormoninsuffizienz der kortikotropen Achse in 28,95 % der Fälle, der thyreotropen Achse in 10,53 % der Betroffenen, der gonadotropen Hormonachse bei 15,79 % der Patienten, sowie der somatotropen Achse in 13,16 % der Fälle. Somit klagten postoperativ insgesamt 17 Patienten (44,74 %) an einer Hormoninsuffizienz, die bei 5 Patienten (13,16 %) eine Hormonachse, bei 8 Erkrankten (21,05 %) 2 Achsen und bei 2 Betroffenen (5,26 %) 3 Achsen betraf. 2 Patienten (5,26 %) litten nach chirurgischer Therapie an einer kompletten Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, da sich hier Störungen aller Hormonachsen präsentierten.

Eine postoperativ neu aufgetretene Hormonstörung wurde bei insgesamt 13 Erkrankten (34,21 %) festgestellt. Hierbei hatten 5 Patienten (13,16 %) eine neue Einschränkung in einer Achse, 5 Weitere in 2 Hormonachsen, ein Betroffener (2,63 %) in 3 Achsen. Die 2 Fälle (5,26 %) mit kompletter HVL-Insuffizienz zeigten sich beide erst postoperativ.

Hassan-Smith und weitere Autoren geben postoperative Hormoninsuffizienzen wie folgt an: Störungen der thyreotropen Achse in 13-45 % der Fälle, der gonadotropen Achse in 10-45 %, der somatotropen in 29-53 % und der kortikotropen Achse in 37-59 % (22, 74, 88, 89). Trotz dieser breiten Spanne an endokrinologischen Literaturangaben liegen unsere Werte zu postoperativen Defiziten der somatotropen (15,79 %) und kortikotropen (28,95 %) Hormonachse darunter. Die Auswertungen der anderen Hormonachsen unserer Analyse (26,32 % thyreotrope, 21,05 % gonadotrope Achse) sind mit den Publikationen vergleichbar. In einem Übersichtsartikel von Kim, sowie in retrospektiven Studien von Marić, Rudnik und anderen Autoren werden das Auftreten einer partiellen oder kompletten Hypophyseninsuffizienz nach hypophysärer Tumorexstirpation mit 10 bis 25 % angegeben (80, 84, 90-92). Barker et al. geben in ihrer Studie den Anteil einer kompletten Hypophysenvorderlappeninsuffizienz mit 7 % der transsphenoidal operierten Patienten mit Hypophysenadenomen an und Pivonello et al. in ihrer Übersichtsarbeit einen ähnlichen Wert von 10 % (12, 93). Der Anteil betroffener Cushing-Patienten mit postoperativer Hormoninsuffizienz ist mit 44,74 % deutlich größer als die Ergebnisse der angegebenen Literatur. Die Differenz könnte durch die unterschiedlichen Patientenkollektive zu erklären sein, die in den Arbeiten der oben genannten Autoren nicht nur an ACTH-Adenomen operiert wurden, sondern auch an anderen hormonaktiven Adenomen und hormoninaktiven Tumoren. Die

ermittelten Daten unserer Analyse mit kompletter HVL-Insuffizienz (5,26 %) sind jedoch mit den genannten Publikationen vergleichbar.

9.2.3 Prä- und postoperativer Hormonstatus

Bei der Literaturrecherche zum Vergleich des prä- und postoperativen endokrinologischen Status können nur wenige Forschungsarbeiten gefunden werden. Hofstetter et al. beispielsweise ermittelt in seinen Studienergebnissen über hormonaktive Hypophysenadenome präoperative Hormondefizite der Cushing-Patienten in 11 % der Fälle und postoperative Einschränkungen einer Hormonachse von 25 % (92). Im Vergleich zu Hofstetter et al. ist der Anteil der prä- und postoperativen Hormonstörungen in unserem Kollektiv mit 44,74 % deutlich höher. Die Abweichung könnte zum einen durch die noch kleinere Stichprobe bei Hofstetter et al. (18 Patienten) und das Studiendesign zu erklären sein. In unserer Arbeit erfolgte die Auswertung des endokrinologischen Status bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums, in dem einige Patienten mehrere therapeutische Maßnahmen erhielten. Hofstetter et al. ermitteln den Hormonstatus direkt nach erfolgter Transssphenoidalchirurgie. Da sich eine Hormonstörung auch erst mit Verzögerung entwickeln kann, wäre es denkbar, dass die Daten von Hofstetter et al. eher unterrepräsentativ sind.

9.2.4 Fazit

Insgesamt gesehen präsentiert sich der endokrinologische Literaturvergleich mit unseren eigenen Daten zum Hormonstatus der Patienten als schwierig: Die differierenden Zahlen könnten einerseits durch ein unterschiedliches Studiendesign entstehen, in denen die Hormonachsen nicht nach demselben Standard getestet werden und die Stichprobenzahlen voneinander abweichen. Andererseits werden heterogene Operationstechniken miteinander verglichen, die ein ungleiches chirurgisches Ausmaß bedeuten können. Es werden transssphenoidale Adenomektomien, Hemihypophysektomien oder totale Hypophysektomien parallelisiert. Zum Teil erfolgt die Auswertung der Studien postoperativ, aber auch eine Ergebniserhebung nach zusätzlicher Behandlung wie einer Bestrahlungstherapie wird durchgeführt. Entsprechend divergent sind die Nachbeobachtungszeiträume der

Publikationen. All diese Faktoren sind denkbare Gründe, die die breite Streuung der Forschungsergebnisse der Autoren und unserer Arbeit erläutern.

9.3 Behandlungsergebnisse

9.3.1 Operationsdauer

In unserer Analyse wurden 46 neurochirurgische Operationen an 38 Cushing-Patienten in der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Die durchschnittliche Eingriffsdauer im Gesamtkollektiv lag bei 94 Minuten pro Eingriff. Hierbei erfolgte der Großteil der Adenomresektionen in endoskopischer Transssphenoidaltechnik, bei einer Operation wurde eine transkranielle Operations-Technik durchgeführt. Eine Erst-Operation in endoskopischer Technik dauerte im Mittel 92 Minuten, für einen Folgeeingriff nach transkraniellem Verfahren wurden 102 Minuten benötigt.

In den Publikationen über Behandlungsergebnisse von Morbus Cushing sind nur wenige Angaben über die Operationsdauer zu finden. Zhang et al. veröffentlichen in ihrer Studie von 2021 eine durchschnittliche Eingriffsdauer der Adenomektomie in endoskopischer Transssphenoidaltechnik von 108 Minuten (66). Ähnliche Daten geben Autoren wie Sarkar et al. an und werten eine mittlere Operationsdauer in gleicher Technik von 91 Minuten aus (94). Im Gegensatz hierzu liegt die durchschnittliche Eingriffsdauer der Studie von Hofstetter et al. bei 167 Minuten (92).

Unsere Ergebnisse der Dauer für eine endoskopisch transssphenoidale Adenomektomie (im Mittel 92 Minuten) gleichen den Angaben von Zhang und Sarkar et al. Obwohl die Eingriffe in der Publikation der letztgenannten Autoren nur von einem Operateur ausgeführt wurden und nicht wie in unserer Arbeit von 5 verschiedenen, ist die Operationsdauer im Durchschnitt fast identisch bei vergleichbarem Outcome (94). Dies spricht für die Expertise und Erfahrung der Neurochirurgen der Universitätsmedizin Mainz, die nicht bei einem einzelnen Operateur liegt, sondern über die Jahre von einem Team getragen wurde.

Die längere Eingriffsdauer von Hofstetter et al. könnte durch das Studiendesign zu erklären sein. Hier werden nicht nur Operationen an ACTH-produzierenden Hypophysenadenomen verglichen, sondern auch andere hormonaktive Hypophysentumore, die zum Großteil Makroadenome (63 %) sind und nicht wie bei den meisten Cushing-Fällen Mikroadenome (zwischen 70-90 %) (6, 12, 74, 92, 94).

Dementsprechend hoch ist die Infiltrationsrate in umliegenden Strukturen bei Hofstetter et al. (21 %) und verursacht so eine komplexere Adenomexzision mit einer längeren Operationsdauer als beispielsweise eine en-bloc-Entnahme bei einem Mikroadenom (6, 92).

9.3.2 Operationstechnik

In 97,83 % der Fälle wurde in unserem Kollektiv ein transssphenoidaler Zugangsweg zur hypophysären Adenomektomie gewählt. Nur bei einem Eingriff war ein transkranielles Verfahren zur Tumorresektion notwendig.

Die transssphenoidale Operationstechnik wurde in den meisten Eingriffen dieser Analyse (91,3 %) über einen binostrilen Zugang durchgeführt. In lediglich 3 Operationen (6,52 % des Gesamtkollektivs) erfolgte die Adenomektomie mononostril. Bei der Literaturrecherche werden nur wenige Studien gefunden, die angeben, wie hoch der jeweilige Anteil des mononostrilen bzw. binostrilen Operationsverfahrens bei der Auswertung ihrer operativen Ergebnisse in Transssphenoidaltechnik ist. So machen die oben genannten Autoren Zhang, Sarkar, Broersen, Chandler oder Petersenn et al. hierzu keine Angaben in ihren Veröffentlichungen über das chirurgische Outcome von Cushing-Patienten (37, 66, 67, 94, 95). In der Arbeit von Brady et al. werden alle 43 Eingriffe über einen binostrilen Zugang durchgeführt (74). Das mononostrile Verfahren schränkt zwar die instrumentale Bewegungsmöglichkeit des Operateurs ein und ist somit nicht Technik der Wahl bei großen Tumoren mit supra- und parasellärer Ausdehnung, jedoch ermöglicht sie bei Mikroadenomen der intrasellär- und suprasellären Region eine rasche Resektion (53). Auch in der vorliegenden Arbeit wurden mit der mononostrilen Technik Mikroadenome reseziert (67 % der Fälle), die intrasellär oder intra- und suprasellär positioniert waren. In einem Fall (33 %) erfolgte eine Makroadenomentfernung über die genannte Technik. Laut den Autoren Conrad et al. ist die Operationsdauer im mononostrilen Verfahren kürzer als Eingriffe über den binostrilen Zugang (93 vs. 123 Minuten) (53). Das bestätigt auch die Auswertung unserer Analyse der Universitätsmedizin Mainz: Die Operationen in mononostriler Technik dauerten im Mittel 84 Minuten und waren somit fast 7 Minuten schneller beendet als nach binostrilem Verfahren (91 Minuten). Wen et al. publizieren in ihrer Übersichtsarbeit, dass bestimmte Komplikationen wie ein transients Diabetes insipidus (5,3 vs. 2,9 %) oder eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (6,4 vs. 2,3 %) häufiger nach Verwendung des mononostrilen Verfahren auftreten als nach einer

Operation über einen binostrilen Zugang. Im Gegensatz hierzu finden Conrad et al. in ihrem Vergleich der beiden Techniken keinen signifikanten Unterschied für das endokrinologische Outcome oder das Vorkommen eines postoperativen Diabetes insipidus (53). Außerdem geben Wen et al. ein erhöhtes Risiko für vaskuläre und nervale Läsionen durch das binostrile Verfahren an, das so zu vermehrten Fällen von Epistaxis (1,5 %) und Hypo- oder Anosmien (10 %) führe (96). Die genannten Ergebnisse von Wen et al. spiegeln sich zwar wie folgt in unserer Auswertung wider: 6 Patienten (13,04 %) unseres Kollektivs, die alle über einen binostrilen Zugang behandelt wurden, litten postoperativ an einer Riechstörung. Der einzige postoperative Fall von Epistaxis unserer Analyse trat nach Verwendung des binostrilen Verfahrens auf. Trotzdem ist ein präziser Datenvergleich mit den oben genannten Komplikationen und unserer Auswertung als kritisch zu bewerten, da die Fallzahlen der binostril und mononostril operierten Patienten zu stark differieren (42 binostril vs. 3 mononostril) und das Ergebnis verfälschen könnten. Die abweichenden Auswertungen der genannten Autoren differieren wahrscheinlich durch das unterschiedliche Studiendesign, das bei Wen et al ein Review mit über 30 inkludierten Publikationen beinhaltet (Stichprobe >4000 Patienten). Demgegenüber steht die klinische Studie der Autoren Conrad et al. mit einer Fallzahl von 40 Operierten.

9.3.3 Tumorgroße

Von den 46 Operationen des Gesamtkollektivs konnte bei 97,83 % der Eingriffe eine nominale Einteilung der Tumorgroße erfolgen. Demnach wurde in 76,09 % ein Mikroadenom und in 21,74 % der Fälle ein Makroadenom diagnostiziert. In einem Fall konnte intraoperativ kein Adenom dargestellt werden.

In der Literatur liegt der Anteil an Mikroadenomen bei operierten Cushing-Patienten im Mittel bei 75,43 % (je nach Publikation zwischen 50 und 90 %). Das Vorkommen von Makroadenomen wird im Durchschnitt mit 17,49 % angegeben (Spannweite: 10-26,35 %) (6, 12, 66, 67, 74, 94, 95).

Die Ergebnisse unserer Analyse entsprechen annähernd den Auswertungen der Literaturrecherche. Unsere Daten für den Anteil an Mikroadenomen entsprechen mit 76 % den Angaben der vorliegenden Forschungsarbeiten. Unsere Auswertung des Makroadenomanteils (22 %) liegt nur geringfügig über dem oben genannten Durchschnitt der angegebenen Literatur und könnte mit der geringen Fallzahl zu erklären sein (10 Makroadenome im Kollektiv).

In den genannten Arbeiten von Sarkar und Chandler et al. erreichen mehr Erkrankte mit entfernten Mikroadenomen den Remissionsstatus (89 und 86 %) als Makroadenom-Patienten (66 und 56 %) (67, 94). Dies spiegelt sich in ähnlicher Weise auch in unserer Auswertung wider. Hier erreichen die Mikroadenom-Patienten nach Adenomresektion in 71 % der Fälle den Remissionsstatus, Makroadenom-Patienten haben jedoch nur eine Erfolgsquote von 60 % und somit ein schlechteres Outcome als die Betroffenen mit kleineren Tumoren.

9.3.4 Histologie

Die pathologische Auswertung in der vorliegenden Analyse bestätigte in 36 Fällen (78,26 % des Gesamtkollektivs) ein ACTH-bildendes Adenom als Krankheitsursache. Zum Teil wurden auch ACTH-Adenome mit weiteren Hormonexpressionen (LH, STH) nachgewiesen. In den Publikationen von Chandler und Sarkar et al. werden in 82-89 % der Fälle ACTH-Adenome histologisch gesichert und somit etwas häufiger als in unserer Analyse (67, 94). In der vorliegenden Arbeit konnte außerdem in 17,39 % der Fälle kein Adenomgewebe gesichert werden oder eine Diagnosestellung durch den Pathologen erfolgen. Je nach Tumorbeschaffenheit, beispielsweise bei flüssiger Konsistenz, erfolgte ein intraoperatives Absaugen des Adenoms und keine histologische Gewebesicherung zur pathologischen Aufbereitung. Pivonello et al. beschreiben in ihrer Übersichtsarbeit dasselbe Problem der histologischen Probesicherung bei zum Teil geringer und fragiler Gewebemenge. Patienten, deren Diagnose pathologisch nicht bestätigt werden kann, haben eine geringe Remissionsrate, die nur zwischen 49 und 53 % liegt (12). In unserer Auswertung konnte in 8 Fällen postoperativ kein Adenom nachgewiesen werden. Von diesen Interventionen ohne Gewebesicherung erlangten nur 37,5 % postoperativ den Remissionsstatus. Unsere Remissionsrate liegt einerseits aufgrund der geringen Fallzahl (insgesamt 8 Fälle ohne Adenomgewebe) unter den Angaben von Pivonello et al., andererseits waren die betroffenen Operationen in 25 % Folge-Eingriffe, die generell eine geringere Erfolgsquote aufzeigen als Erst-Operationen.

Die pathologische Auswertung diagnostizierte in einem Fall (2,17 % des Gesamtkollektivs) ein Nullzelladenom, das stets keinen Nachweis einer Hormonaktivität zeigt (97). Hierbei handelte es sich um einen Patienten mit endokrinologischem Verdacht auf einen subklinischen Morbus Cushing. Durch das

Vorhandensein heterophiler Antikörper im Blut des Patienten, die mit dem laborchemischen Probeverfahren interagierten, war die Diagnostik nicht beweisend für die Erkrankung (98). Auch klinisch zeigten sich keine typischen Symptome. Intraoperativ imponierte ein Makroadenom mit dem histologischen Befund eines komplett resezierten Nullzelladenoms.

9.3.5 Intra- und postoperative Komplikationen

Die Auswertung unserer Arbeit der Universitätsmedizin zeigt, dass sich bei 22 von insgesamt 46 Eingriffen des Gesamtkollektivs (47,83 %) intraoperative und in 23 von 46 Fällen (50 %) postoperative Komplikationen ereigneten.

Die Autoren Broersen, Sarkar, Pivonello, Nishioka, Majovsky und Brady et al. geben Komplikationen, die sich nach transsphenoidalchirurgischer Adenomresektion ereignen, wie folgt an: Ein Liquorverlust kommt in 5-9 % der Fälle vor, ein transienter Diabetes insipidus in 3-33 %, ein permanenter Diabetes insipidus in 3-23 %. Entzündungen wie Meningitiden treten bei 0,5-3 % auf, Sinusitiden bei etwa 4 % der Fälle. Außerdem kommt es in etwa 2 % zu Hirnnervenausfällen, über Sehstörungen klagten postoperativ 1-13 % der Patienten. Einschränkungen des Geruchssinns treten bei 3-40 % auf, an Blutungen allgemein und Epistaxis leiden 2-6 % der Betroffenen. Des Weiteren kommt es in 10-25 % zu Elektrolytstörungen wie Hyponatriämien und in 1-4 % zu thromboembolischen Ereignissen (6, 12, 52, 74, 94, 95, 99).

Die Daten unserer Auswertung decken sich weitgehend mit denen der angegebenen Literatur.

Unsere Ergebnisse zum Auftreten postoperativer Meningitiden (2,2 %), Blutungen wie Epistaxis (2,2 %), thromboembolischer Ereignisse (4,4 %), Elektrolytstörungen wie Hyponatriämien (19,6 %) und Einschränkungen des Sehvermögens (2,2 %) liegen im Bereich der Autorenangaben wie oben genannt.

Die Auswertung der vorliegenden Arbeit zeigt ebenfalls mit der Literatur vergleichbare Daten bezüglich postoperativer Fälle von transientem Diabetes insipidus (8,7 %), jedoch liegt der Anteil der Patienten mit permanentem Diabetes insipidus mit 2,17 % etwas unter den publizierten Zahlen.

In unserer Analyse ereignete sich zwar insgesamt häufiger eine Liquorleckage (15,22 %), in den meisten Fällen trat diese jedoch intraoperativ auf. Der postoperative Anteil von 4,4 % liegt sogar noch etwas unter der ermittelten Spanne der Autoren (5-9 %).

Einerseits differieren die Angaben bezüglich postoperativer Hirnnervenläsionen zwischen unseren Daten (8,7 %) und den veröffentlichten Werten (2 %), andererseits unterscheidet sich aber auch die Schwere der Komplikationen: So traten die Beschwerden in unserer Analyse lediglich in Form von Geschmacksstörungen (Innervationsgebiet des Nervus facialis) und Missempfindungen (Versorgungsgebiet des Nervus trigeminus) auf, ohne einen totalen Hirnnervenausfall wie er in der Literatur beschrieben wird (12).

Die Angaben zu olfaktorischen Dysfunktionen liegen in der Übersichtsarbeit von Majovsky et al. zwischen 3 und 40 %. Hierbei kommt es im Rahmen mikrochirurgischer Eingriffe im Vergleich zu endoskopischen Operationen zu einer höheren Komplikationsrate (99). Im Gegensatz hierzu publizieren Kiraz et al. in ihrer Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den genannten Operationstechniken und geben eine Rate postoperativer Hyposmien von 21 %, Anosmien von 6 %, sowie Synechien der Nase von 33 % an (100). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich in 13 % der Fälle eine postoperative Hyposmie ohne Befundung einer kompletten Anosmie und in 8,7 % eine Nasenatmungsstörung, die z.B. durch nasale Synechien ausgelöst werden. Somit liegt unsere olfaktorische Komplikationsrate unter der der angegebenen Literatur. Die Differenz erklärt sich einerseits durch das unterschiedliche Studiendesign, welches bei Kiraz et al. eine präzise nasale Vor- und Nachuntersuchung der Patienten im Hinblick auf die genannten Komplikationen beinhaltet. In unserer Arbeit erfolgte die Datenerhebung durch die Anamnese der Patienten oder zusätzlich durch olfaktorische Befunde, die lediglich bei Beschwerden der Betroffenen erhoben wurden. Somit könnten unsere Zahlen eher unterrepräsentativ sein. Andererseits beeinflusst die Erfahrung und Technik des Operateurs die Komplikationsrate und ist somit auch ein essenzieller Faktor. Nachblutungen im Bereich des Operationsgebietes oder Sinusitiden wie sie gelegentlich nach transsphenoidalen Eingriffen auftreten, ereigneten sich postoperativ nicht in unserem Kollektiv.

9.3.6 Postoperativer Beobachtungszeitraum

Die Zeitspanne der Patientennachsorge in der vorliegenden Arbeit variierte je nach Zeitpunkt der Erstvorstellung im Gesamtbeobachtungszeitraum, Anzahl der Operationen, weiteren therapeutischen Maßnahmen und Patientencompliance zwischen 2 Monaten und 14 Jahren mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 61 Monaten pro Patient. Gründe für eine ausbleibende Wiedervorstellungen der Patienten können ein subjektives Wohlbefinden oder das Versterben des Erkrankten sein.

In der Literaturrecherche differiert die Follow-up-Zeit je nach Studiendesign oder Übersichtsarbeit zwischen 3 Monaten und 15 Jahren (6, 12, 66, 67, 74, 95). Bei den meisten Veröffentlichungen liegt die Nachbeobachtungszeit im Durchschnitt bei etwa 6 Jahren und ist mit den Daten unserer Arbeit (im Mittel 5 Jahre) annähernd vergleichbar. Das Outcome ist laut Patil, Pivonello und Lonser et al. direkt von der Nachbeobachtungszeit abhängig und ist mit einer steigenden Rezidivrate bei längerer Follow-up-Zeit assoziiert (12, 47, 57).

9.3.7 Anschließende Maßnahmen nach chirurgischem Misserfolg

Die Rezidivrate nach transsphenoidal chirurgischer Therapie liegt in den recherchierten Publikationen zwischen 11-45 % und wird im Durchschnitt mit etwa 14 % angegeben (6, 74, 88, 101, 102). Die Rate an persistierenden Fällen liegt in den Arbeiten von Hassan-Smith, Liu und Brady et al. zwischen 13 und 20 % (74, 88, 101). Anschließende Maßnahmen nach chirurgischem Misserfolg sind in der Veröffentlichung von Liu et al. in 69 % eine erneute Operation, danach wird in 22 % der Fälle eine Bestrahlungstherapie durchgeführt. Außerdem erhalten 7 % eine Adrenalektomie als Zweitlinientherapie, die in 2/3 der Fälle bilateral erfolgt (101). In der Publikation von Hassan-Smith et al. wird ebenfalls in den meisten Fällen bei Krankheitspersistenz oder Rezidiv zunächst eine Folgeoperation durchgeführt (80 %). Jedoch wird die bilaterale Adrenalektomie als Therapieoption in dieser Arbeit häufiger gewählt (9 von 20 Fällen, 45 %) als bei Liu et al., ebenso die Bestrahlungsbehandlung (8 von 20 Fällen) (88, 101). Annähernd vergleichbare Daten zeigen Brady et al. mit einer Folgeoperationsrate von 60 %. Hier wird in einem Fall (1 von 5) eine medikamentöse Therapie in Kombination mit einem Folgeeingriff und einer Radiatio indiziert und in einem weiteren Fall eine Medikamentenbehandlung als Monotherapie

als Zweitlinientherapie durchgeführt (74). Eine medikamentöse Therapie wird in den anderen genannten Publikationen als Behandlungsoption nach chirurgischem Misserfolg nicht erwähnt.

In unserer Analyse wurden bei 9 Patienten weitere therapeutische Maßnahmen nach einer erfolglosen Operation durchgeführt. In 88,89 % (8 von 9 Fälle) wurde ein Folgeeingriff als Therapie der Wahl nach chirurgischem Misserfolg indiziert. Außerdem erhielten 22,2 % im Verlauf eine bilaterale Adrenalektomie (2 von 9 Fälle) und 44,4 % eine Bestrahlungstherapie (4 von 9 Fälle). Zusätzlich zeigt unsere Auswertung 2 Fälle, in denen neben Folgeeingriffen und Bestrahlung postoperativ eine medikamentöse Therapie eingeleitet wurde. In beiden Fällen wurde das Somatostatin-Analogon Pasireotid appliziert. In einem Fall erfolgte im Verlauf bei erhöhtem Nebenwirkungsprofil eine Umstellung auf den Steroidsyntheseinhibitor Ketoconazol. Dieser Patient befand sich am Follow-up-Ende in Remission. Der Betroffene, der die Pasireotid-Monotherapie erhielt, blieb in Persistenz. Eine Kortisolkontrolle unter Pasireotid wird nach den Autoren Nishioka und Simões et al. mit 38-80 % angegeben, eine Senkung des Kortisolspiegels unter Ketoconazol mit 41-50 %. In der Arbeit von Brady et al. wird in einem Fall Cabergolin (Wirkerfolg in 20-40 % der Fälle), in einem anderen Metyrapon (Wirkerfolg bis 66 %) appliziert (6, 60). Ein Literaturvergleich über den Wirkungserfolg ist bei Einzelfällen, wie sie in unserer Analyse und in Bradys Publikation vorkommen, wenig aussagekräftig. Es wird jedoch deutlich, dass die medikamentöse Zweitlinientherapie in Kombination mit chirurgischen und strahlentherapeutischen Maßnahmen in den genannten Studien der letzten Jahre nicht priorisiert wird.

In der vorliegenden Arbeit ist der Anteil an durchgeführten Folgeeingriffen als Zweitlinientherapie mit rund 89 % etwas höher als in der genannten Literatur (60-80 %). Unsere Zahlen über indizierte Adrenalektomien liegen mit 22 % in der breiten Datenspanne der Autoren, die mit 7-45 % angegeben wird. Der Anteil an Bestrahlungsbehandlungen unserer Arbeit liegt mit 44 % etwas über den Autorenangaben (22-40 %). Die differierenden Auswertungen können durch die unterschiedlichen Fallzahlen der Publikationen entstehen, die zwischen 8 und 55 liegen. Somit sind diese Angaben inklusive unserer Daten (Fallzahl der Adrenalektomien: 2, Fallzahl der Bestrahlungen: 4) wenig repräsentativ.

9.3.8 Postoperativer Krankheitsstatus

In unserem Gesamtkollektiv von 38 Cushing-Patienten waren 29 Betroffene (76,32 %) im ersten postoperativen Monat in Remission.

Die dokumentierte Anzahl der Remissionsfälle nimmt im Verlauf über die definierten postoperativen Zeitpunkte (Monat 1, 12, 36, 60 nach Ersteingriff in der neurochirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz) ab, während der Anteil fehlender Patientenangaben zunehmend ist. So konnten nach 60 Monaten lediglich noch die Befunde 13 Betroffener erhoben werden, die sich in Remission befanden. Gleichzeitig fehlen bei 53 % der Patienten Angaben zum Krankheitsstatus aufgrund einer kürzeren Follow-up-Zeit (20 Personen). Andererseits liegen bei manchen Erkrankten (4 Patienten) keine Daten zu diesem Zeitpunkt aufgrund des Erreichens des Studienendes vor und der damit vorgegebenen Follow-up-Zeit. Zwar steigt die Rezidivrate bei längerer Nachbeobachtungszeit und beeinflusst so das Outcome laut Patil, Pivonello und Lonser et al., trotzdem ist die ausbleibende Wiedervorstellung der Patienten bzw. die individuelle Nachbeobachtungszeit hier auch eine Ursache für die rückläufige Remissionsrate (12, 47, 57).

Unabhängig der festgelegten Zeitpunkte wurden insgesamt 30 Patienten (78,95 %) dokumentiert, die am Ende ihrer Nachbeobachtungszeit in Remission waren.

Die Literaturrecherche ergibt eine durchschnittliche Remissionsrate nach transsphenoidalchirurgischer Therapie von 79,86 % (zwischen 65 und 95 %) und ist somit mit unserer Remissionsrate von 76,32 und 78,95 % (je nach Zeitpunkt) vergleichbar (6, 12, 47, 50, 66, 67, 74, 94, 95, 103). Trotz nicht standardisierter Remissionskriterien, auf die alle genannten Autoren hinweisen, sind die Studienergebnisse meist vergleichbar.

Insgesamt 6 Patienten unseres Kollektivs erhielten bei Krankheitspersistenz oder Rezidiv einen erneuten operativen Eingriff in Transsphenoidaltechnik. Die Remissionsrate nach transsphenoidaler Folge-Operation beträgt in unserer Analyse 50 % und liegt damit im Bereich der publizierten Angaben von Brady, Pivonello und Braun et al., die eine Rate von 33-88 % angeben (12, 74, 104). Die niedrigere Erfolgsquote nach Folgeeingriff wird durch das höhere Komplikationsrisiko durch vernarbtes Gewebe verursacht (47).

Die Rate an Krankheitspersistenz in unserer Analyse nimmt über die beobachteten Zeitpunkte stetig ab und sinkt von 6 Fällen ein Monat nach Erst-Operation auf 2 Fälle nach 60 Monaten postoperativ.

Die Rate an persistierenden Fällen liegt in den Arbeiten von Hassan-Smith, Liu und Brady et al. zwischen 13 und 20 % (74, 88, 101). Unsere Auswertung, die eine maximale Rate an Persistenzfällen von 15,79 % aufzeigt, deckt sich somit annähernd mit den genannten Publikationen (im Mittel 17 %).

Die Anzahl der Rezidive in unserem Kollektiv variiert über die definierten Zeitpunkte zwischen 0 und 2 Fälle mit einem Maximum im 12. Monat postoperativ. Unabhängig der festgelegten Zeitpunkte traten insgesamt 6 Rezidivfälle bei 4 Patienten zwischen 12 und 45 Monaten nach operativem Ersteingriff auf (durchschnittlich nach 25 Monaten).

Die Zeit, in der Cushing-Rezidive hauptsächlich auftreten, differiert in der Literatur und es sind Angaben zwischen einem und 345 Monaten zu finden. Pivonello et al. geben in ihrer Übersichtsarbeit an, dass Rezidive im Durchschnitt nach 41 Monaten nach chirurgischer Therapie auftraten, Braun et al. werten eine Zeit von 51 Monaten in ihrer Studie aus (12, 102). Gründe für ein durchschnittlich früheres Auftreten der Rezidive in unserer Arbeit im Vergleich zu den genannten Publikationen können einerseits die nicht-standardisierten Remissionskriterien sein, die entsprechend auch die Definition und den Zeitpunkt des Auftretens einer rezidivierenden Erkrankung beeinflussen. Andererseits führte die engmaschige Nachsorge unseres Patientenkollektivs durch die betreuenden Neurochirurgen und Endokrinologen auch zu frühzeitigen Rezidiv-Diagnosen.

Die maximale Rezidivrate in unserer Analyse liegt bei 13,04 % (6 Fälle nach 46 Operationen) und entspricht somit den Angaben der recherchierten Publikationen, die im Durchschnitt eine Rate von 14 % beinhalten und zwischen 11-45 % liegen (6, 74, 88, 101, 102).

9.3.9 Outcome

In der vorliegenden Arbeit litten insgesamt 9 von 38 Patienten (23,68 %) während der Follow-up-Zeit an einem Rezidiv oder einer persistierenden Erkrankung. Durch weitere therapeutische Maßnahmen kann diese Rate jedoch gesenkt werden, sodass die Rezidivrate nach transspenoidaler Adenomektomie am Ende der Nachbeobachtungszeit der jeweiligen Patienten bei 5,26 % (2 Fälle) und die der persistierenden Cushing-Patienten bei 7,89 % (3 Fälle) liegt.

Insgesamt 30 Patienten (78,95 %) unseres Kollektivs erreichten am Ende ihrer individuellen Nachbeobachtungszeit den Remissions-Status. In der Literatur liegt die Remissionsrate nach transsphenoidalchirurgischer Therapie in einer Spanne zwischen 65 und 95 %. Unsere ausgewertete Remissionsrate von 78,95 % befindet sich demnach im angegebenen Bereich der Autoren (6, 12, 47, 50, 66, 67, 74, 94, 95, 103). Diese breite Datenspanne kann einerseits durch die unterschiedlich definierten Remissionsmerkmale entstehen. Hauptkriterium hierfür ist in den meisten Publikationen der postoperative Kortisol- und ACTH-Wert. Die definierten Grenzwerte für einen Hypokortisolismus, der sich bei Patienten in Remission häufig postoperativ nachweisen lässt, werden zum Teil bei $<1,8 \mu\text{g/dl}$, aber auch bei $<2,0 \text{ g/dl}$ oder $<5,0 \mu\text{g/dl}$ festgelegt (57, 74, 103). Andere Kriterien für den Remissions-Status sind ein normalwertiger Kortisolspiegel in Verbindung mit einem physiologischen Ergebnis nach einem kurzen Dexamethason-Test (Kortisol $<1,8 \mu\text{g/dl}$) (94).

Neben unterschiedlich definierten Grenzwerten der Hormone, wird ein Vergleich der Blutspiegel oder der Stimulationstests der zahlreichen Studien zusätzlich durch differierende Laboranalysen und dort eingesetzte Materialien erschwert. Auch das Vorhandensein heterophiler Antikörper, wie es bei einem unserer Patienten der Fall war, kann die Bestimmung des Krankheitsstatus beeinträchtigen.

Andere Autoren nutzen zusätzlich den nächtlichen Kortisolgehalt im Speichel, testen das freie Kortisol im 24-h-Urin und beurteilen, ob sich Cushing-Symptome zurückgebildet haben, um den Krankheitsstatus der Patienten zu bestimmen (53).

Neben der postoperativen Erhebung des Hormonstatus, erfolgte in unserer Analyse ebenfalls die Beurteilung des klinischen Beschwerdebildes der Betroffenen. Zusätzlich erfolgte eine radiologische Kontrolle mittels MR.

Hierbei wurde bei fast allen Patienten (95,65 %, 44 Fälle) der postoperative Kortisol- und ACTH-Wert im Serum erhoben. 26,09 % der Betroffenen erhielten zusätzlich einen kurzen Dexamethason-Test. In unserer Auswertung zeigte sich nach den meisten Eingriffen (91,30 %) eine regrediente Cushing-Symptomatik, entsprechend des Krankheitsstatus hielt das Beschwerdebild bei manchen Betroffenen an. Die postoperativ dokumentierten MR-Untersuchungen bestätigten in der Mehrheit der Fälle (65,22 %) den Krankheitsstatus unserer Patienten.

Außer der Definition der Remissionskriterien spielen für das Outcome die Erfahrung des Operateurs, die Länge der Nachbeobachtungszeit und die Tumorgröße eine wichtige Rolle (12, 47, 57).

Einige Studienauswertungen zum Outcome von Cushing-Patienten basieren auf den Ergebnissen eines Operateurs, im Gegensatz zu unserer Arbeit, in der das Operationsteam aus 5 Neurochirurgen bestand und trotzdem ähnliche Ergebnisse erzielt wurden (74, 94). Die Expertise und Fertigkeit für die hauptsächlich durchgeführte Transsphenoidaltechnik gingen somit nicht von einem einzelnen Chirurgen aus, sondern umfasste die Routine eines kompletten Expertenteams.

Wie bereits erwähnt korreliert der Krankheitsstaus laut mancher Autoren mit der Follow-up-Zeit und äußert sich mit einer steigenden Rezidivrate bei längerer Nachbeobachtung (12, 47, 57).

Ebenso steigt die Anzahl an Rezidiven bzw. verschlechtert sich das Outcome bei chirurgischer Behandlung von Makroadenomen im Vergleich zur Mikroadenomtherapie (12, 67, 94) .

Diese beiden Thesen lassen sich in unserer Analyse mit einem Rezidivmaximum von 2 Fällen und gleichem Outcome von Mikro- und Makroadenompatienten aufgrund der geringen Stichprobe nicht bestätigen.

Die Datenauswertung der vorliegenden Arbeit wurde einerseits retrospektiv durch Nutzung der elektronischen und gedruckten Patientenakte der Universitätsmedizin Mainz, sowie andererseits der Patientenverwaltungsprogramme der endokrinologischen Praxen durchgeführt. Die Datengewinnung erfolgte aus stationären bzw. ambulanten Arztbriefen, Operationsberichten, radiologischen sowie histologischen und laborchemischen Befunden. Die zahlreichen Verfasser dieser Quellenvielfalt erschwerten eine kritische Bewertung und den Vergleich der Daten. Zusätzlich waren einige Angaben durch die retrospektive Analyse fehlend.

Die Nachbeobachtungszeit der einzelnen Patienten variierte zwischen 2 Monaten und 14 Jahren. Rezidive bei Morbus Cushing treten oft erst nach Jahren auf (12, 102). Eine kurze Follow-up-Zeit kann somit zu einer unterschätzten Rezidivrate führen, da bei fehlender Wiedervorstellung des Patienten nicht klar ist, ob er weiterhin in Remission ist. Trotz der definierten Zeitpunkte zur Beurteilung des Krankheitsstatus war die Datenauswertung vereinzelt lückenhaft oder unpräzise, da die Nachuntersuchungen der Patienten nicht standardisiert zu genau den gleichen Zeitpunkten erfolgten. Somit wurde angenommen, dass der Krankheitsstatus bei geringer zeitlicher Abweichung (beispielsweise einiger Wochen) unverändert blieb.

Eine weitere Limitierung unserer Arbeit war die kleine Stichprobe von 38 Patienten, die 46 Operationen erhielten. Dies erschwerte den Literaturvergleich im Hinblick auf manche Fragestellungen und wir nahmen an, dass die Zahlen zum Teil über- bzw. unterrepräsentativ waren (z.B. die postoperative Fallzahl somatotroper Funktionsverbesserung, die Anzahl von Makroadenomen oder die Rate an olfaktorischen Komplikationen).

Außerdem beeinträchtigten fehlende Standards der Remissionskriterien die vergleichende Analyse mit den Ergebnissen anderer Autoren (53, 57, 74, 103).

Teilweise wurde der Literaturvergleich erschwert, wenn entsprechend geeignete Studien nicht vorlagen. So gab es beispielsweise nur wenig Publikationen, in denen eine medikamentöse Zweitlinientherapie in Kombination mit chirurgischen und strahlentherapeutischen Maßnahmen durchgeführt wurde (74, 88, 101). Um die medikamentöse Therapie von Morbus Cushing zu optimieren, sind zahlreiche Arzneimittel Bestandteil pharmakologischen Studien. Ob durch die Etablierung der

medikamentösen Therapie in nächster Zeit die Bedeutung für die Behandlungsstrategie zunimmt und zu einem verbesserten Outcome führt, werden weitere Studien zeigen.

Um die Patientenversorgung zu verbessern und Studienergebnisse präzise vergleichen zu können, ist eine Definition von Remissionsstandards erforderlich. In unserer Arbeit wird die Komplexität und die Notwendigkeit einer interdisziplinären Zusammenarbeit der Neurochirurgie mit Neuroradiologen, Endokrinologen, Strahlentherapeuten und Abdominalchirurgen deutlich. Eine Planung von diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen könnte in Form von Fallkonferenzen, ähnlich zu Tumorboards, erfolgen.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Behandlungsergebnisse der operierten Cushing-Patienten der Neurochirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz in den Jahren 2004 bis 2019 ausgewertet. Nach der chirurgischen Behandlung (46 Operationen) wurden der neurochirurgische und endokrinologische Krankheitsstatus der insgesamt 38 Patienten erfasst mit der Frage nach Remission oder weiterer Behandlungsbedürftigkeit (Folgeeingriff bei Residualtumor bzw. Rezidiv, Bestrahlungstherapie, medikamentöse Behandlung, Adrenalektomie). Die Nachbeobachtungszeit betrug zwischen 2 Monaten und 14 Jahren. Ziel der retrospektiven Analyse war außerdem der Vergleich der Therapieergebnisse mit der aktuellen Literatur.

Das Patientenkollektiv bestand aus 31 Frauen und 7 Männern mit einem Durchschnittsalter von 39 Jahren. Die Erkrankten litten präoperativ an Symptomen des metabolischen Syndroms (78,95 %), gonadalen Dysfunktionen (44,74 %), hatten dermale Beschwerden (26,32 %), muskuläre Schmerzen- bzw. Schwäche (13,16 %), Osteoporose (10,53 %) oder psychogene Symptome (7,89 %). Insgesamt 44,74 % der Betroffenen klagten über Zeichen einer präoperativen und postoperativen Hormoninsuffizienz, die sich präoperativ in den meisten Fällen (28,95 %) als eine Störung der gonadotropen Achse und postoperativ der kortikotropen Hormonachse (28,95 %) zeigte. Im Vergleich zur herangezogenen Literatur waren die Cushing-Patienten unseres Kollektivs im Durchschnitt jünger und die genannten Symptome traten im Durchschnitt seltener auf als in den recherchierten Publikationen (1-3, 6, 35, 64-66). Die Ergebnisse zur postoperativen Verbesserung der Hormonfunktion, insbesondere der gonadotropen Hormonachse (63,64 %), fielen in unserer Analyse im Vergleich zur Literatur besser aus (84-87). Der Anteil postoperativer Hormoninsuffizienzen (44,74 %) unserer Arbeit war größer als in den angegebenen Publikationen (22, 74, 88, 89).

Die meisten Operationen unseres Kollektivs (97,83 %) erfolgten in endoskopischer Transssphenoidaltechnik über einen binostrilen Zugang (91,30 %) in einer durchschnittlichen Dauer von 92 Minuten. In 76,09 % der Fälle handelte es sich um ein Mikroadenom, in 21,74 % um ein Makroadenom. In 47,83 % der Fälle ereigneten sich intraoperative Komplikationen wie Blutungen (34,78 %) und Liquorrhoe (15,22 %). Nach der Hälfte der Operationen zeigten sich Komplikationen wie z.B.

Elektrolytstörungen (19,57 %), Hyposmien (13,04 %) oder ein Diabetes insipidus (10,87 %). Die operativen Ergebnisse zur Technik, Dauer und Tumorgroße entsprachen den recherchierten Veröffentlichungen, ebenso die Fallzahlen zu postoperativen Elektrolytstörungen und transientem Diabetes insipidus (6, 12, 66, 67, 74, 94, 95). Im Vergleich zu den Autorenangaben zeigten sich in unserem Kollektiv weniger Fälle von olfaktorischen Störungen, sowie permanentem Diabetes insipidus und mehr Fälle von Liquorleckagen, die jedoch meist intraoperativ auftraten und demnach direkt behoben werden konnten (6, 12, 52, 74, 94, 95, 99).

In 8 von 9 Fällen wurde ein Folgeeingriff als Therapie der Wahl nach chirurgischem Misserfolg indiziert. 2 von 9 Patienten erhielten im Verlauf eine bilaterale Adrenaektomie, 4 von 9 eine Bestrahlungstherapie. In 2 Fällen wurde zusätzlich postoperativ eine medikamentöse Therapie eingeleitet. Die Daten zu anschließenden Maßnahmen aus unserer Analyse gleichen annähernd der herangezogenen Literatur, in der die medikamentöse Zweitlinientherapie in Kombination mit anderen Behandlungsoptionen jedoch bisher nicht priorisiert wird (74, 88, 101).

Zusammenfassend kann gezeigt werden, dass die Behandlungsergebnisse der Neurochirurgischen Klinik gute Resultate erzielt haben. Bereits im ersten postoperativen Monat wurde eine Remissionsrate von 76,32 % erzielt. Insgesamt 30 Patienten (78,95 %) waren am Ende ihrer Nachbeobachtungszeit in Remission. Die maximale Rate an Persistenzfällen von 15,79 % und die maximale Rezidivrate von 13,04 % konnten während der Follow-up-Zeit durch weitere therapeutische Maßnahmen auf 5,26 % (2 Rezidive) und 7,89 % (3 Persistenzen) gesenkt werden. Die ermittelten Angaben zum Krankheitsstatus unseres Patientenkollektivs entsprechen auch hier den Studienergebnissen der genannten Autoren (6, 12, 47, 50, 66, 67, 74, 88, 94, 95, 101, 103). Unsere Resultate der retrospektiven Analyse spiegeln sich in den meisten Fällen in der recherchierten Literatur wider. Abweichungen begründen sich oft in verschiedenen Studiendesigns und der unterschiedlichen Stichprobenzahl, die in unserer Analyse mit 38 Probanden recht klein ausfällt.

12 Literaturverzeichnis

1. Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N. Cushing's syndrome. *Lancet* (London, England). 2001;357(9258):783-91.
2. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* (London, England). 2006;367(9522):1605-17.
3. Raff H, Sharma ST, Nieman LK. Physiological basis for the etiology, diagnosis, and treatment of adrenal disorders: Cushing's syndrome, adrenal insufficiency, and congenital adrenal hyperplasia. *Comprehensive Physiology*. 2014;4(2):739-69.
4. Steffensen C, Bak AM, Rubeck KZ, Jorgensen JO. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:1-5.
5. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol*. 2015;7:281-93.
6. Nishioka H, Yamada S. Cushing's Disease. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(11).
7. Ganapathy MK, Tadi P. Anatomy, Head and Neck, Pituitary Gland. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

8. M. T. Neuroanatomie, Struktur und Funktion. 5. Auflage ed: Elsevier, Urban & Fischer; 2012. 440 p.
9. al. SMe. Kopf, Hals und Neuranatomie. 2. ed: Thieme Verlag; 2009. 541 p.
10. Huch R. JK. Mensch Körper Krankheiten. 5. ed: Urban & Fischer; 2007. 512 p.
11. C. H. Kurzlehrbuch Physiologie. 4. ed: Urban & Fischer; 2002. 452 p.
12. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The Treatment of Cushing's Disease. *Endocr Rev*. 2015;36(4):385-486.
13. Perez-Rivas LG, Reincke M. Genetics of Cushing's disease: an update. *Journal of endocrinological investigation*. 2016;39(1):29-35.
14. al. HGa. Innere Medizin. Köln: Eigenverlag (Herold); 2018. 1002 p.
15. al. FSa. Innere Medizin. 4. ed: Thieme Verlag; 2018. 1532 p.
16. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4955-62.
17. GmbH A. Amboss Wissen Berlin, Köln2022 [Available from: <https://www.amboss.com/de/wissen/Cushing-Syndrom>.
18. Raff H, Carroll T. Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care. *The Journal of physiology*. 2015;593(3):493-506.
19. Storr HL, Isidori AM, Monson JP, Besser GM, Grossman AB, Savage MO. Prepubertal Cushing's disease is more common in males, but there is no increase in severity at diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3818-20.
20. Pecori Giraldi F, Moro M, Cavagnini F. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1554-8.
21. Geer EB, Shen W, Strohmayer E, Post KD, Freda PU. Body composition and cardiovascular risk markers after remission of Cushing's disease: a prospective study using whole-body MRI. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1702-11.
22. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Roelfsema F, van Aken MO, Voormolen JH, et al. Mortality in patients treated for Cushing's disease is increased, compared with patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):976-81.
23. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(4):M33-8.
24. Arnaldi G, Scandali VM, Trementino L, Cardinaletti M, Appolloni G, Boscaro M. Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:86-90.

25. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1526-40.
26. Pivonello R, De Leo M, Vitale P, Cozzolino A, Simeoli C, De Martino MC, et al. Pathophysiology of diabetes mellitus in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology.* 2010;92 Suppl 1:77-81.
27. Chanson P, Salenave S. Metabolic syndrome in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology.* 2010;92 Suppl 1:96-101.
28. Cicala MV, Mantero F. Hypertension in Cushing's syndrome: from pathogenesis to treatment. *Neuroendocrinology.* 2010;92 Suppl 1:44-9.
29. Isidori AM, Graziadio C, Paragliola RM, Cozzolino A, Ambrogio AG, Colao A, et al. The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. *Journal of hypertension.* 2015;33(1):44-60.
30. Albiger N, Testa RM, Almoto B, Ferrari M, Bilora F, Petrobelli F, et al. Patients with Cushing's syndrome have increased intimal media thickness at different vascular levels: comparison with a population matched for similar cardiovascular risk factors. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme.* 2006;38(6):405-10.
31. Neary NM, Booker OJ, Abel BS, Matta JR, Muldoon N, Sinaii N, et al. Hypercortisolism is associated with increased coronary arterial atherosclerosis: analysis of noninvasive coronary angiography using multidetector computerized tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):2045-52.
32. Baykan M, Erem C, Gedikli O, Hacıhasanoglu A, Erdogan T, Kocak M, et al. Impairment of flow-mediated vasodilatation of brachial artery in patients with Cushing's Syndrome. *Endocrine.* 2007;31(3):300-4.
33. Bakker RC, Gallas PR, Romijn JA, Wiersinga WM. Cushing's syndrome complicated by multiple opportunistic infections. *Journal of endocrinological investigation.* 1998;21(5):329-33.
34. Trementino L, Arnaldi G, Appolloni G, Daidone V, Scaroni C, Casonato A, et al. Coagulopathy in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology.* 2010;92 Suppl 1:55-9.
35. Sonino N, Fava GA. Psychiatric disorders associated with Cushing's syndrome. *Epidemiology, pathophysiology and treatment. CNS drugs.* 2001;15(5):361-73.
36. Bourdeau I, Bard C, Noel B, Leclerc I, Cordeau MP, Belair M, et al. Loss of brain volume in endogenous Cushing's syndrome and its reversibility after correction of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):1949-54.
37. Petersenn S. Diagnostik und Therapie des Cushing-Syndroms. *Endokrinologie Informationen-Sonderheft.* 2017:38-43.
38. Nieman LK. Recent Updates on the Diagnosis and Management of Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2018;33(2):139-46.
39. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5593-602.
40. Boscaro M, Barzon L, Sonino N. The diagnosis of Cushing's syndrome: atypical presentations and laboratory shortcomings. *Archives of internal medicine.* 2000;160(20):3045-53.
41. Deutschbein T, Petersenn S. Screening for Cushing's syndrome: new immunoassays require adequate normative data. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme.* 2013;45(2):118-23.
42. al-Saadi N, Diederich S, Oelkers W. A very high dose dexamethasone suppression test for differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Clinical endocrinology.* 1998;48(1):45-51.
43. Newell-Price J, Perry L, Medbak S, Monson J, Savage M, Besser M, et al. A combined test using desmopressin and corticotropin-releasing hormone in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(1):176-81.
44. Kaltsas GA, Giannulis MG, Newell-Price JD, Dacie JE, Thakkar C, Afshar F, et al. A critical analysis of the value of simultaneous inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease and the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(2):487-92.

45. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*. 2004;101(3):613-9.
46. Zilio M, Barbot M, Ceccato F, Camozzi V, Bilora F, Casonato A, et al. Diagnosis and complications of Cushing's disease: gender-related differences. *Clinical endocrinology*. 2014;80(3):403-10.
47. Lonser RR, Nieman L, Oldfield EH. Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management. *J Neurosurg*. 2017;126(2):404-17.
48. Besemer F, Pereira AM, Smit JW. Alcohol-induced Cushing syndrome. *Hypercortisolism caused by alcohol abuse. The Netherlands journal of medicine*. 2011;69(7):318-23.
49. Chrousos GP, Detera-Wadleigh SD, Karl M. Syndromes of glucocorticoid resistance. *Annals of internal medicine*. 1993;119(11):1113-24.
50. Baig MZ, Laghari AA, Darbar A, Abdullah UEH, Abbasi S. Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Cushing's Disease: A Review. *Cureus*. 2019;11(7):e5254.
51. Mehta GU, Lonser RR. Management of hormone-secreting pituitary adenomas. *Neuro-oncology*. 2017;19(6):762-73.
52. Broersen LHA, Biermasz NR, van Furth WR, de Vries F, Verstegen MJT, Dekkers OM, et al. Endoscopic vs. microscopic transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*. 2018;21(5):524-34.
53. Conrad J, Ayyad A, Wüster C, Omran W, Weber MM, Konerding MA, et al. Binostril versus mononostril approaches in endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: clinical evaluation and cadaver study. *J Neurosurg*. 2016;125(2):334-45.
54. Chabre O, Cristante J. TREATMENT OF CUSHING'S SYNDROME : WHAT PLACE FOR MEDICAL TREATMENT? *Acta endocrinologica (Bucharest, Romania : 2005)*. 2019;15(2):237-43.
55. al. ZBe. *Chirurgie für Anästhesisten, Operationsverfahren kennen, Anästhesie optimieren: Springer-Verlag*; 2021.
56. Buchfelder M, Kreutzer J. Transcranial surgery for pituitary adenomas. *Pituitary*. 2008;11(4):375-84.
57. Patil CG, Prevedello DM, Lad SP, Vance ML, Thorner MO, Katznelson L, et al. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(2):358-62.
58. Sundaram NK, Carluccio A, Geer EB. Characterization of persistent and recurrent Cushing's disease. *Pituitary*. 2014;17(4):381-91.
59. Pivonello R, Ferrigno R, De Martino MC, Simeoli C, Di Paola N, Pivonello C, et al. Medical Treatment of Cushing's Disease: An Overview of the Current and Recent Clinical Trials. *Frontiers in endocrinology*. 2020;11:648.
60. Simões Corrêa Galendi J, Correa Neto ANS, Demetres M, Boguszewski CL, Nogueira V. Effectiveness of Medical Treatment of Cushing's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12:732240.
61. Broersen LHA, Jha M, Biermasz NR, Pereira AM, Dekkers OM. Effectiveness of medical treatment for Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*. 2018;21(6):631-41.
62. Deutschbein T, Fassnacht M. [Endogenous Cushing's syndrome: new insights]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2015;140(12):874-7.
63. Reincke M, Ritzel K, Osswald A, Berr C, Stalla G, Hallfeldt K, et al. A critical reappraisal of bilateral adrenalectomy for ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(4):M23-32.
64. Ragnarsson O, Olsson DS, Chantzichristos D, Papakokkinou E, Dahlqvist P, Segerstedt E, et al. The incidence of Cushing's disease: a nationwide Swedish study. *Pituitary*. 2019;22(2):179-86.
65. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):117-23.

66. Zhang T, Zhang B, Yuan L, Song Y, Wang F. Superiority of endoscopic transsphenoidal pituitary surgery to microscopic transseptal pituitary surgery for treatment of Cushing's disease. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2021;67(11):1687-91.
67. Chandler WF, Barkan AL, Hollon T, Sakharova A, Sack J, Brahma B, et al. Outcome of Transsphenoidal Surgery for Cushing Disease: A Single-Center Experience Over 32 Years. *Neurosurgery*. 2016;78(2):216-23.
68. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Comorbidities in Cushing's disease. *Pituitary*. 2015;18(2):188-94.
69. Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A, Pereira AM. The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(3):311-26.
70. Roa SL, Elias PC, Castro M, Moreira AC. The cortisol awakening response is blunted in patients with active Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(5):657-64.
71. Fekri Azgomi H, Hahn JO, Faghieh RT. Closed-Loop Fuzzy Energy Regulation in Patients With Hypercortisolism via Inhibitory and Excitatory Intermittent Actuation. *Front Neurosci*. 2021;15:695975.
72. van Aken MO, Pereira AM, Biermasz NR, van Thiel SW, Hoftijzer HC, Smit JW, et al. Quality of life in patients after long-term biochemical cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3279-86.
73. Roerink S, Cocks MS, Wagenmakers M, Rodighiero RP, Strauss JA, Shepherd SO, et al. Decreased Aerobic Exercise Capacity After Long-Term Remission From Cushing Syndrome: Exploration of Mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):e1408-18.
74. Brady Z, Garrahy A, Carthy C, O'Reilly MW, Thompson CJ, Sherlock M, et al. Outcomes of endoscopic transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *BMC endocrine disorders*. 2021;21(1):36.
75. Woo YS, Isidori AM, Wat WZ, Kaltsas GA, Afshar F, Sabin I, et al. Clinical and biochemical characteristics of adrenocorticotropin-secreting macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4963-9.
76. Katznelson L, Bogan JS, Trob JR, Schoenfeld DA, Hedley-Whyte ET, Hsu DW, et al. Biochemical assessment of Cushing's disease in patients with corticotroph macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(5):1619-23.
77. McConaghy JR, Fosselman D. Hyperhidrosis: Management Options. *Am Fam Physician*. 2018;97(11):729-34.
78. Brackenrich J, Fagg C. Hyperhidrosis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
79. GmbH A. Amboss Wissen Berlin, Köln2022 [Available from: <https://www.amboss.com/de/wissen/Hypophysenvorderlappeninsuffizienz>].
80. Kim SY. Diagnosis and Treatment of Hypopituitarism. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2015;30(4):443-55.
81. Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism. *Lancet* (London, England). 2016;388(10058):2403-15.
82. Swearingen B. Update on pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1073-81.
83. Petersenn S, Quabbe HJ, Schöfl C, Stalla GK, von Werder K, Buchfelder M. The rational use of pituitary stimulation tests. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(25):437-43.
84. Marić A, Kruljac I, Čerina V, Pećina HI, Šulentić P, Vrkljan M. Endocrinological outcomes of pure endoscopic transsphenoidal surgery: a Croatian Referral Pituitary Center experience. *Croat Med J*. 2012;53(3):224-33.
85. Arafah BM. Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;62(6):1173-9.
86. Marazuela M, Astigarraga B, Vicente A, Estrada J, Cuerda C, García-Uría J, et al. Recovery of visual and endocrine function following transsphenoidal surgery of large nonfunctioning pituitary adenomas. *Journal of endocrinological investigation*. 1994;17(9):703-7.
87. Webb SM, Rigla M, Wägner A, Oliver B, Bartumeus F. Recovery of hypopituitarism after neurosurgical treatment of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3696-700.

88. Hassan-Smith ZK, Sherlock M, Reulen RC, Arlt W, Ayuk J, Toogood AA, et al. Outcome of Cushing's disease following transsphenoidal surgery in a single center over 20 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1194-201.
89. Rees DA, Hanna FW, Davies JS, Mills RG, Vafidis J, Scanlon MF. Long-term follow-up results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in a single centre using strict criteria for remission. *Clinical endocrinology.* 2002;56(4):541-51.
90. Tanriverdi F, Dokmetas HS, Kebapci N, Kilicli F, Atmaca H, Yarman S, et al. Etiology of hypopituitarism in tertiary care institutions in Turkish population: analysis of 773 patients from Pituitary Study Group database. *Endocrine.* 2014;47(1):198-205.
91. Rudnik A, Kos-Kudła B, Larysz D, Zawadzki T, Bazowski P. Endoscopic transsphenoidal treatment of hormonally active pituitary adenomas. *Neuro Endocrinol Lett.* 2007;28(4):438-44.
92. Hofstetter CP, Shin BJ, Mubita L, Huang C, Anand VK, Boockvar JA, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for functional pituitary adenomas. *Neurosurg Focus.* 2011;30(4):E10.
93. Barker FG, 2nd, Klibanski A, Swearingen B. Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996-2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4709-19.
94. Sarkar S, Rajaratnam S, Chacko G, Mani S, Hesargatta AS, Chacko AG. Pure endoscopic transsphenoidal surgery for functional pituitary adenomas: outcomes with Cushing's disease. *Acta Neurochir (Wien).* 2016;158(1):77-86; discussion
95. Broersen LHA, van Haalen FM, Biermasz NR, Lobatto DJ, Verstegen MJT, van Furth WR, et al. Microscopic versus endoscopic transsphenoidal surgery in the Leiden cohort treated for Cushing's disease: surgical outcome, mortality, and complications. *Orphanet journal of rare diseases.* 2019;14(1):64.
96. Wen G, Tang C, Zhong C, Li X, Li J, Li L, et al. Mononostrial versus Binostril Endoscopic Transsphenoidal Approach for Pituitary Adenomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153397.
97. Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):6-26.
98. C. W. *Endokrinologie und Osteologie in der Hausarztpraxis: Springer-Verlag; 2021. 543 p.*
99. Majovsky M, Astl J, Kovar D, Masopust V, Benes V, Netuka D. Olfactory function in patients after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas-a short review. *Neurosurg Rev.* 2019;42(2):395-401.
100. Kiraz M, Gunaldi O, Tanriverdi O, Erdim I, Postalci LS, Tugcu B, et al. Comparison of Sinonasal Complications of Microscopic and Endoscopic Approaches for Transsphenoidal Hypophyseal Surgery: Prospective Study. *Turk Neurosurg.* 2018;28(6):915-22.
101. Liu X, Dai C, Bao X, Deng K, Yao Y, Sun B, et al. Treatment and outcomes of recurrent/persistent Cushing's disease: a single-center experience. *Ann Palliat Med.* 2021;10(3):2494-504.
102. Braun LT, Rubinstein G, Zopp S, Vogel F, Schmid-Tannwald C, Escudero MP, et al. Recurrence after pituitary surgery in adult Cushing's disease: a systematic review on diagnosis and treatment. *Endocrine.* 2020;70(2):218-31.
103. Asuzu D, Chatain GP, Hayes C, Benzo S, McGlotten R, Keil M, et al. Normalized Early Postoperative Cortisol and ACTH Values Predict Nonremission After Surgery for Cushing Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(7):2179-87.
104. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(12):847-75.

13 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt [REDACTED] für die Durchführung und das kritische Durchsehen dieser Dissertation.

Außerdem bedanke ich mich herzlich bei meinem Betreuer [REDACTED] für die Bereitstellung des Themas und seine ausdauernde Unterstützung.

Ich danke besonders [REDACTED] für das Zweitgutachten dieser Arbeit.

Des Weiteren danke ich [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED], sowie [REDACTED]

[REDACTED] für die Herausgabe ihrer Daten. Ich bedanke mich bei [REDACTED]

[REDACTED] für die Datenweitergabe. Außerdem danke ich [REDACTED] [REDACTED] für die Bereitstellung der Daten aus seiner internistischen Praxis. Zusätzlich bedanke ich mich bei [REDACTED] für die Herausgabe der Akten.

Außerdem danke ich [REDACTED] [REDACTED] für die statistische Beratung.

Ich bedanke mich bei [REDACTED] für die Hilfe bei der Datenverarbeitung und der graphischen Gestaltung der Arbeit.

Einen aufrichtigen Dank an meine Familie für ihre Motivation und Unterstützung.

14 Lebenslauf

Saulheim, 07.07.2023

