

MORBUS CUSHING (CUSHING-SYNDROM)



ERKRANKUNGEN MIT ERHÖHTER
KORTISOLAUSSCHÜTTUNG

Regulation und Wirkung von Kortisol

Kortisol ist ein Hormon, das in den Nebennieren gebildet wird. Die Kortisolausschüttung wird durch das Adrenocortiotrope Hormon (ACTH) aus der Hypophyse (Hirnanhangsdrüse) reguliert. Der Hypothalamus reguliert als übergeordnetes Organ die Hypophyse (Abb. 1).

Kortisol ist für den Körper lebenswichtig und das Fehlen dieses Hormons ist nicht mit dem Leben vereinbar (s. auch Heft 11 der Patientenbroschüren „Kortisol“). Es wird je nach körperlicher Belastung oder Tageszeit (Abb. 2) in unterschiedlichen Mengen gebildet. Bei körperlichen Stresssituationen kommt es zu einer massiv erhöhten Kortisolausschüttung.

Kortisol wirkt auf verschiedene Körperzellen. Die Wirkung tritt unterschiedlich schnell ein. Es besitzt ein breites Wirkungsspektrum auf den Kohlehydrat-haushalt, den Fettstoffwechsel, den Eiweißumsatz und die Salzausscheidung (Tab. 1). Die Wirkungen stellen eine wichtige Anpassung des Organismus auf Stresssituationen dar.

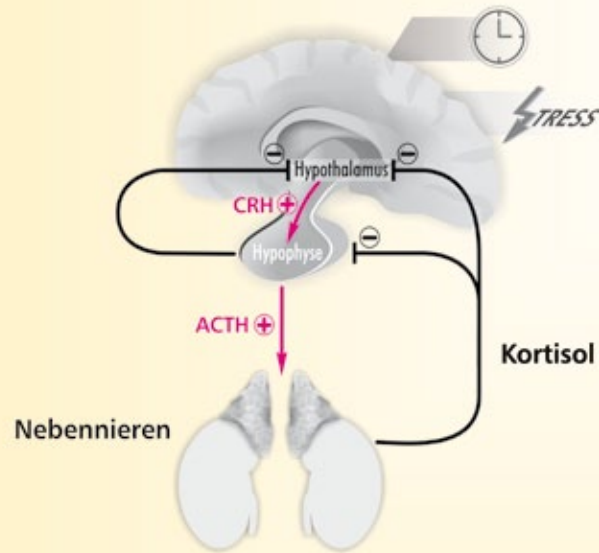


Abb. 1: Die Hirnanhangsdrüse (Hypophyse) wird durch verschiedene körpereigene Stoffe, die im Hypothalamus (einem übergeordneten Organ der Hypophyse) gebildet werden, zur Ausschüttung von ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) angeregt. ACTH regelt die Produktion von Kortisol in den Nebennieren.

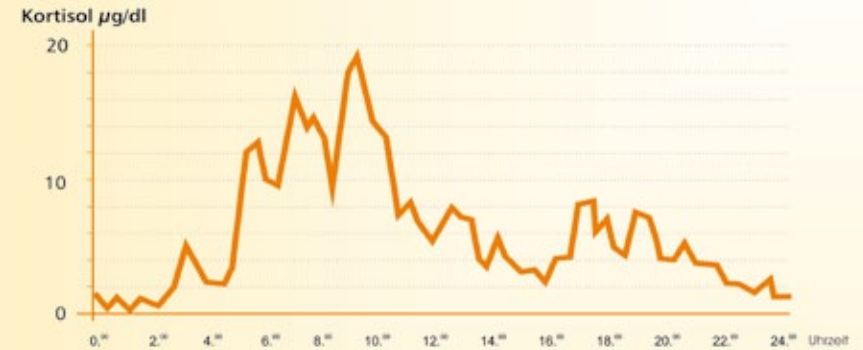


Abb. 2: Normale tageszeitliche Schwankungen des Kortisolspiegels im Blut

Zuckerstoffwechsel	Zuckerneubildung in der Leber
Muskulatur	Steuerung des Eiweißumsatzes
Herz-Kreislauf	Regulation des Blutdruckes
Immunsystem	Regulation der Immunantwort
Fettstoffwechsel	Fettabbau
Knochenstoffwechsel	Einfluss auf den Kalziumstoffwechsel
Blutgerinnung	Steigerung gerinnungsfördernder Blutzellen

Tabelle 1: Wesentliche Wirkungen von Kortisol im Körper

Wenn diese oben beschriebene, genau den aktuellen Anforderungen angepasste Regulation der Kortisolproduktion krankhaft verändert ist und Kortisol unregelmäßig, vermehrt an den Körper abgegeben wird, entsteht das Krankheitsbild eines Hyperkortisolismus (Kortisolüberschuss). Charakteristisch ist immer, dass die fein geregelte Tagesrhythmik der Kortisolproduktion aufgehoben ist und somit die Gesamtmenge der Kortisolabgabe an das Blut zu hoch ist.

Ursachen eines Kortisolüberschusses

ACTH-abhängiger Kortisolüberschuss

Bei etwa 70% der Patienten, die eine krankhafte Überproduktion von Kortisol aufweisen, liegt ein ACTH-produzierender gutartiger Hypophysentumor, ein sogenanntes Hypophysenadenom zu Grunde. Die Tumorzellen produzieren vermehrt ACTH, das die Nebennieren wiederum zu einer vermehrten Kortisolproduktion anregt (als Morbus Cushing bezeichnet).

Selten können entartete Zellen, die sich irgendwo im Körper befinden, ACTH produzieren und ebenfalls die Nebennieren zu einer vermehrten Kortisolproduktion anregen. Diese Form der Erkrankung wird als ektope ACTH-Produktion bezeichnet.

ACTH-unabhängiger Kortisolüberschuss

Bei etwa 20% – 30% aller Patienten sind Tumore der Nebennieren, die selbst Kortisol produzieren, Ursache für einen Kortisolüberschuss. Da diese Art der Erkrankung nicht durch eine Störung des hypophysären ACTHs hervorgerufen wird, spricht man von einem ACTH-unabhängigen Cushing-Syndrom. Der Begriff Cushing-Syndrom bezeichnet im Übrigen jede Art eines Hyperkortisolismus.

Pseudo-Cushing

Bei Patienten mit schweren Depressionen oder Alkoholismus kann es zu einer leichten Erhöhung des Kortisols mit Aufhebung der typischen Tagesrhythmik kommen, der aber kein Tumor zu Grunde liegt. Diese Form des Kortisolüberschusses bezeichnet man als Pseudo („so-ähnlich-wie“)- Cushing-Syndrom.

Der Name Morbus (lat. Morbus = Krankheit) Cushing stammt von dem Erstbeschreiber, dem Neurochirurgen Harvey Cushing, der die Krankheit eines ACTH-produzierenden Hypophysenadenoms mit Hyperkortisolismus im Jahre 1932 erstmals beschrieb.

Auswirkungen des Kortisolüberschusses auf den Körper

Zuckerstoffwechsel	Entwicklung eines Diabetes mellitus
Muskulatur	abnehmende Muskulatur / Schwäche
Herz-Kreislauf	hoher Blutdruck
Immunsystem	Infektanfälligkeit
Geschlechtsfunktionen	Zyklusstörungen bei Frauen, Libidomangel
Fettstoffwechsel	erhöhte Blutfette, stammbetontes Übergewicht
Haut	dünnere werdende verletzliche Haut, Akne
Knochenstoffwechsel	Knochenschwund (Osteoporose)
Blutgerinnung	Neigung zu Hämatomen, Hauteinblutungen und Thrombosen
äußeres Erscheinungsbild	volles Gesicht, Fetteinlagerung im Nacken, rote Streifen auf der Haut, Wassereinlagerungen
Psyche	Depression, Wahrnehmungsstörungen

Tabelle 2: Kortisolüberschuss

Leitsymptome des Kortisolüberschusses

VOLLMONDGESICHT
BÜFFELNACKEN
STRIAE (ROTE HAUTSTREIFEN)
STAMMFETTSUCHT
PAPIERDÜNNE HAUT
HAUTUNTERBLUTUNGEN
DÜNNE BEINE
KORTISOLAKNE

Diagnostik bei Hyperkortisolismus

Die Überprüfung, ob und ggf. warum der Körper zu viel Kortisol produziert, erfolgt in verschiedenen Schritten, die je nach Ergebnis der vorherigen Untersuchung in individueller Weise geplant werden. Die korrekte Diagnose eines Hyperkortisolismus gehört zu den schwierigsten Untersuchungen in der Hormonanalytik.

24-Stunden-Sammelurin

Da die Höhe von Kortisol im Blut ständig variiert, kann die Gesamtmenge an Kortisol besser über die Ausscheidung im Urin erfasst werden. Bei dieser Untersuchung muss der Patient über 24 Stunden seinen Urin sammeln. Daraus wird dann die Menge des ausgeschiedenen Kortisols bestimmt. Auch diese kann erheblich variieren. Mehrfach erhöhte Mengen der Korstiolausscheidung sprechen für eine Erkrankung.

Speichelkortisol nachts

Charakteristisch für einen Hyperkortisolismus ist die aufgehobene Tagesrhythmik. Bei einem gesunden Menschen wird um Mitternacht und unter Ruhebedingungen praktisch kein Kortisol produziert. Dies kann man durch eine Messung im Blut erfassen. Zu Hause aber besser zu organisieren ist die Bestimmung der Kortisolmenge im Speichel. Wird bei einem Patienten eine erhöhte Konzentration des Kortisols im Speichel um ca. 23 Uhr gemessen, liegt eine krankhafte Störung vor.

Dexamethason-Test

Dexamethason ist ein künstliches, dem körpereigenen Kortisol ähnliches Medikament. Bei einer Blutuntersuchung wird dieses künstliche Präparat aber nicht erfasst. Wenn Dexamethason einem Gesunden in ausreichender Menge gegeben wird, wird die körpereigene Kortisolproduktion über mehrere Stunden komplett unterdrückt (supprimiert). Somit kann in einem standardisierten Test geprüft werden, ob eine ungesteuerte Kortisolproduk-

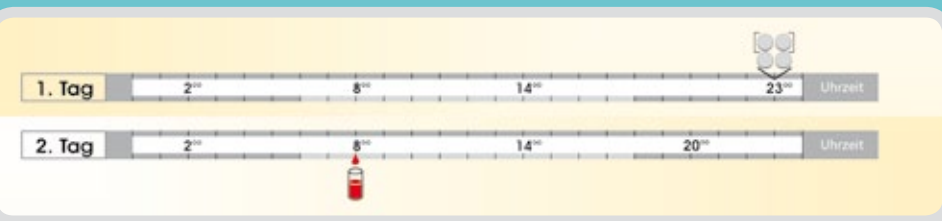


Abb. 3: Dexamethason-Kurztest

tion vorliegt. Er kann als Dexamethason-Kurztest mit 1 oder 2 mg Dexamethason um 23 Uhr durchgeführt werden oder als abgestufter Dexamethason-Test über mehrere Tage. Die genauen Anweisungen zur Durchführung des Testes variieren. Beispiele siehe Abb. 3 und 4. Überprüft wird die Kortisolmenge meist im Blut, manchmal zusätzlich im Speichel und/oder im Urin.

Der Dexamethason-Hemmtest ist der wichtigste Test zur Erfassung einer übermäßigen Kortisolproduktion des Körpers. Als abgestufter Hemmtest kann er auch Hinweise auf die Ursache eines Hyperkortisolismus geben. Der Test erfordert eine gute Mitarbeit der Patienten.

Ist der Hyperkortisolismus mittels der vorbeschriebenen Tests zweifelsfrei belegt, erfolgt die Messung des Hormons ACTH. Dieses ist bei einer vermehrten Kortisol-Produktion aus einem Nebennierentumor fast vollständig unterdrückt; andernfalls ist eine ACTH-abhängige Ursache anzunehmen und weiter zwischen einer hypophysären und einer ektopen Ursache zu differenzieren.

CRH-Test

Dieser Test, auch zur Diagnostik eines Kortisolmangels eingesetzt, ist wichtig zur Erkennung der Ursache eines ACTH-abhängigen Hyperkortisolismus. Während bei einem zugrundeliegendem Hypophysenadenom die intravenöse Gabe zu einer gesteigerten Kortisolausschüttung führt, ist dies bei einer ektopen Ursache typischerweise nicht zu beobachten.

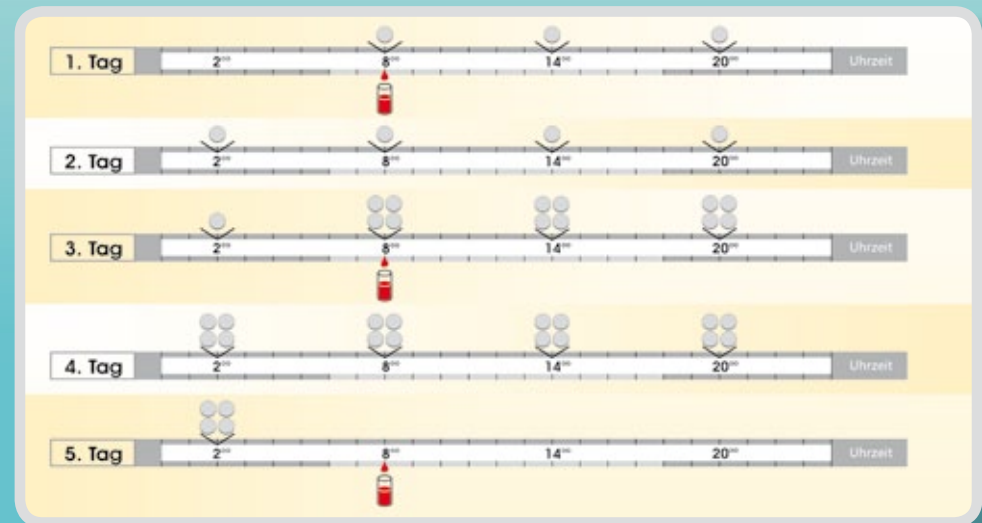


Abb. 4: abgestufter Dexamethason-Hemmtest

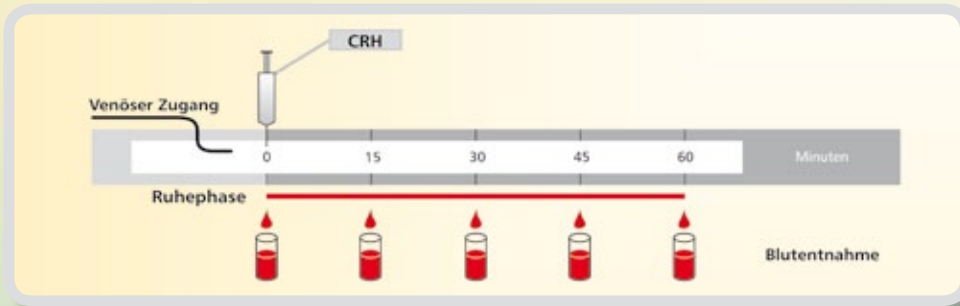


Abb. 5: CRH-Test zur Überprüfung der Hypophysenfunktion

Für diesen Test (Abb. 5) wird eine Kanüle in eine Vene gelegt, die während des ganzen Tests dort verbleibt und zur Blutabnahme dient. Nach einer Ruheperiode von 15 – 30 Minuten wird erstmals Blut entnommen. Dann wird das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) verabreicht, das die Hirnanhangsdrüse zur Produktion von ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) anregen soll. Jetzt wird zu verschiedenen Zeitpunkten im Laufe der nächsten Stunde über die Kanüle Blut abgenommen. Die entnommenen Blutproben werden dann im Labor daraufhin untersucht, wie viel Kortisol und vor allem wie viel ACTH im Körper gebildet wurden. Wenn Kortisol und ACTH nicht stimulierbar sind, gilt dies als Hinweis, dass eine Überproduktion des ACTH nicht aus der Hypophyse, sondern aus einem anderen Tumor im Körper stammt.

Die Diagnostik bei Verdacht auf ein Cushing-Syndrom erfolgt stufenweise und die Ergebnisse verschiedener Tests werden zusammen bewertet. Häufig werden noch zusätzliche Untersuchungen wie eine Magnetresonanztomographie (MRT) der Hirnanhangsdrüse durchgeführt, um die Quelle der Kortisolüberproduktion zu orten.

Therapie des Hyperkortisolismus

Ziel der Therapie ist es:

- klinische Symptome zu bessern
- die Menge der Kortisolproduktion im Körpers zu normalisieren
- die normale Rhythmik der täglichen Kortisolproduktion wiederherzustellen
- die Ursache des Hyperkortisolismus zu beseitigen

Die Form der Therapie und ob alle diese Therapieziele erreichbar sind, hängt davon ab, welche Ursache des Hyperkortisolismus festgestellt wurde.

Wenn der Hyperkortisolismus durch einen Nebennierentumor verursacht wird, ist die operative Entfernung dieses Tumors die Therapie der Wahl. Gelingt dieses nicht, kann man versuchen durch bestimmte Medikamente die Synthese (= Herstellung) von Kortisol zu hemmen.

Die häufigste Ursache einer körpereigenen Kortisolüberproduktion ist der ACTH-abhängige Hyperkortisolismus durch ein ACTH-produzierendes gutartiges Adenom der Hirnanhangsdrüse, der Morbus Cushing. Auch diese Erkrankung ist sehr selten.

Inzidenz	ca. 2 Neuerkrankungen pro 1 Million Einwohner/Jahr
Prävalenz	ca. 35 – 55 pro 1 Million Einwohner ca. 3000 diagnostizierte Patienten in Deutschland
Geschlecht	70% Frauen, 30% Männer
Alter	Altersgipfel 20. – 50. Lebensjahr

Tabelle 3: Daten zum Auftreten eines Morbus Cushing

Formen der Therapie des Morbus Cushing

- Therapie der 1. Wahl ist immer die operative Entfernung des ACTH-produzierenden Adenoms aus der Hypophyse. Erfolgsraten werden mit 50% – 80% angegeben und sind abhängig von der Größe und Lage des Tumors und in besonderem Maße von der Erfahrung des jeweiligen Operateurs. In der Regel (s. Heft 4 Patientenbroschüren „Operation“) erfolgt die Operation durch die Nase (transphenoidal) und die Patienten können nach 1 – 2 Wochen nach Hause. Nach erfolgreicher Operation kommt es zu einem vorübergehenden, oft monatelangem Mangel an Kortisol (Hypokortisolismus). Ein solcher Mangel muss durch Medikamente (z. B. Hydrokortison) längere Zeit nach der Operation ausgeglichen werden (s. Heft 11 Patientenbroschüre „Kortisol“)
- Die Bestrahlung der Hypophyse bzw. eine gezielte Bestrahlung einer Raumforderung in der Hypophyse kann erforderlich

werden, wenn eine Operation nicht erfolgreich war oder nicht möglich ist. Es können verschiedene Formen der Bestrahlung in Frage kommen. Die Folgen einer Bestrahlung können Ausfälle anderer Hormone sein, die in der Hypophyse produziert werden. Diese müssen dann medikamentös ersetzt werden. Die Erfolgsrate der Bestrahlung wird auf 30% – 50% geschätzt, die Wirkung wird typischerweise erst nach Jahren einsetzen.

- Wenn eine Operation und/oder Bestrahlung nicht erfolgreich war oder keine Behandlungsoption darstellt kann eine medikamentöse Therapie erfolgen, um die Kortisolproduktion zu kontrollieren. Derzeit gibt es nur ein spezifisches, für Morbus Cushing zugelassenes Medikament, ein spezielles Somatostatinanalogon. Dieses wird zweimal täglich in das Fettgewebe gespritzt.
- Andere Medikamente werden im Sinne von Heilversuchen eingesetzt wie z. B. Steroidsyntheseinhibitoren und Dopaminagonisten. Sie sind nicht speziell für die Behandlung einer Kortisolüberproduktion zugelassen.
- Gelingt es nicht die Ursache, die übermäßige ACTH-Produktion, zu beseitigen, kann der Wirkort von ACTH, das heißt beide Nebennieren operativ entfernt werden (bilaterale = beidseitige Adrenalektomie). Damit kann sofort die Kortisolüberproduktion beseitigt werden, aber Kortisol und Aldosteron (ein weiteres Hormon der Nebenniere) müssen lebenslang als Medikament eingenommen werden und an Ausnahmesituationen, wie körperlichen Stress, angepasst werden. Da die Ursache, der ACTH-produzierende Tumor der Hirnanhangsdrüse, nicht beseitigt ist, besteht das Risiko der Entstehung eines zunehmend wachsenden ACTH-produzierenden Tumors, eines so genannten Nelson-Tumors, der dann ggf. erneut operiert oder bestrahlt werden muss.

Nachsorge

Leider kann es nach zunächst erfolgreicher Operation zu einer erneuten Ausbildung eines Hyperkortisolismus kommen, so dass eine lebenslange Nachsorge unbedingt notwendig ist. Zudem können die klinischen Folgen z. B. in Form einer Osteoporose noch langfristig eine Behandlung erfordern.

Abkürzungen und Glossar

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
Adenom	Gutartiger Tumor von Drüsengewebe, z. B. in der Hypophyse
Addisonkrise	Körperlicher Zusammenbruch bei fehlendem oder unzureichend zugeführtem Kortisol
Adrenalektomie	Operative Entfernung der Nebenniere. Beidseitige Entfernung der Nebennieren = bilaterale Adrenalektomie
Aldosteron	„Salzhormon“, regelt den Blutdruck und den Salzhaushalt
CRH	Corticotropin releasing Hormon = ACTH-freisetzendes Hormon des Hypothalamus, wird auch zur Testung der Ursache eines Morbus Cushing eingesetzt
Circardiane Rhythmik	Tageszeit abhängige Schwankungen
Cushing-Syndrom	Sammelbegriff für verschiedene Krankheitszustände, die alle zu einer Erhöhung der Kortisolwerte im Blut führen.
Dexamethason	ein dem körpereigenen Kortisol ähnlicher Wirkstoff, das zur Testung auf Morbus Cushing eingesetzt wird
Glukokortikoide	Sammelbegriff für einige Nebennierenhormone, z. B. das Kortisol
Hormonsubstitution	Möglichst natürlicher Ersatz eines fehlenden Hormons
Hypophyse	Hirnanhangsdrüse
Hypothalamus	Ein Teil des Zwischenhirns, der die Hypophyse steuert
Insuffizienz	eingeschränkte Funktionsfähigkeit
Morbus Addison	Erkrankung mit Ausfall der Nebennierenfunktion
Morbus Cushing	Erkrankung, bei der durch erhöhte ACTH-Produktion aufgrund eines Hypophysentumors zu viel Kortisol in den Nebennieren gebildet wird.
MRT	Magnetresonanztomographie, Kernspintomographie
Osteoporose	Knochenschwund
Neurotransmitter	Botenstoffe des Nervensystems
Releasing-Hormone	regelnde Hormone des Hypothalamus
Somatostatinanalogon	ein dem körpereigenem Somatostatin ähnlicher Wirkstoff
transsphenoidal	durch die Nase (Operationsart)

Diese Broschüre ist für Patienten und ihre Angehörigen erstellt, um das ärztliche Gespräch zu unterstützen. Es handelt sich nicht um ein allgemein verständliches Lehrbuch, sondern um Begleitmaterial zur Aufklärung und Schulung von Betroffenen.

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, so dass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren immer nur dem Wissensstand zum Zeitpunkt der Drucklegung der Broschüre entsprechen können. Hinsichtlich der Diagnose von Krankheiten und der Therapie mit Medikamenten wurde größtmögliche Sorgfalt angewandt, dennoch ersetzt das Heft nicht das Gespräch mit einem Facharzt, der letztendlich für die Diagnostik und Therapie einer Erkrankung verantwortlich ist. Das Werk mit allen seinen Teilen ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmungen des Urheberrechtes ist ohne schriftliche Zustimmung des Herausgebers unzulässig. Kein Teil darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Zustimmung des Herausgebers reproduziert werden. Das gilt insbesondere für Vervielfältigung, Übersetzung, Mikroverfilmung und die Einspeicherung und Verwertung in elektronischen Systemen, dem Intranet sowie dem Internet.

Herausgeber: Dr. Michael Droste, Praxis für Endokrinologie in Oldenburg
Grafik-Design: Hilmar Eltze, Edeweicht
Überarbeitung und Vertrieb: Dr. M. Jordan, ClinSupport GmbH, Erlangen

© 2013

Mit freundlicher Unterstützung: