

Aus der Medizinischen Klinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl

**Nahrungsabhängige
ACTH- und Kortisolsekretion
bei Patienten mit Nebennieren-Zufallstumor**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
vorgelegt von

Markus Borgemeister

aus Essen

Würzburg, im Oktober 2001

Für Jonathan und Sarah

A) EINLEITUNG

1) Kortisol

1.1) Medizingeschichte

Die den Nieren kappenartig aufsitzenden Nebennieren sind schon in anatomischen Zeichnungen des 16. Jahrhunderts berücksichtigt. Ohne eine Aussage zu ihrer Funktion machen zu können, beschreibt der italienische Anatom Bartholomäus Eustachius 1564 als erster die „glandulae quae renibus incumbunt“.

Vier Jahrhunderte später, 1937, konnte von E. Kendall das Hauptsyntheseprodukt der Nebennierenrinde (NNR), das Kortisol, definiert werden.

Diese Entdeckung ebnete den Weg zum einen für das Verständnis der NNR als endokrines Organ, zum anderen für den therapeutischen Einsatz ihrer Syntheseprodukte bei zahlreichen Krankheiten.

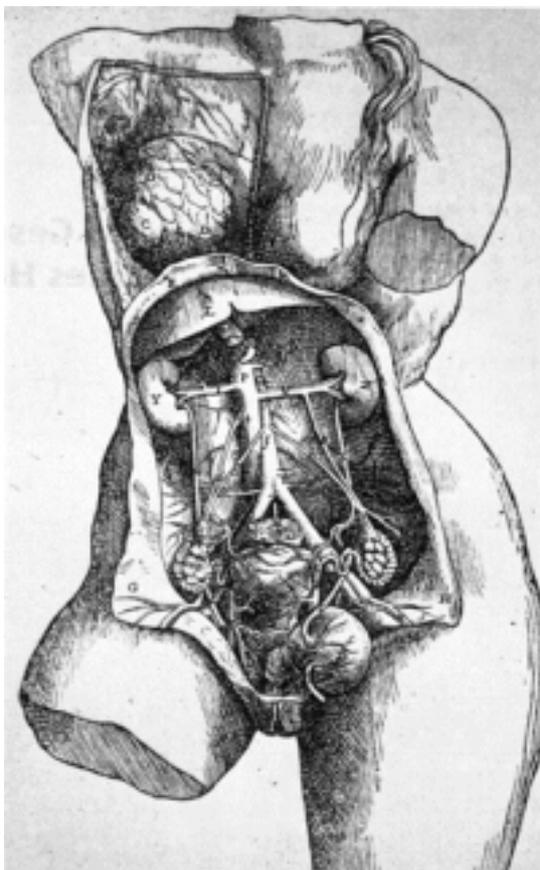
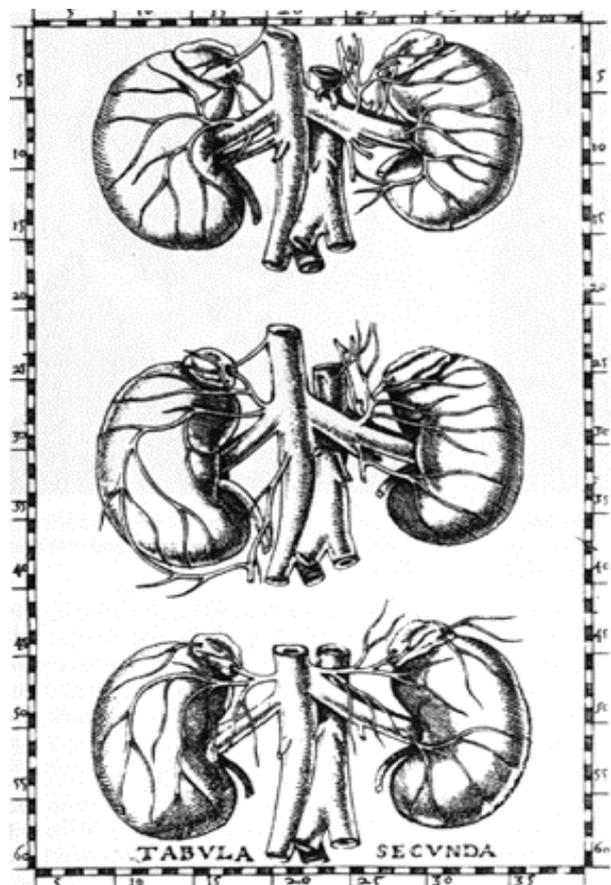


Abb. 1: In dem Bauchsitus (1543) von Andreas Vesalius sind die Nebennieren noch nicht dargestellt

Abb. 2: Erstmalige Darstellung Der Nebennieren (1564) von Bartholomäus Eustachius



1.2) Synthese und Struktur

Kortisol ist als Steroidhormon der Hauptvertreter der in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde synthetisierten Glukokortikoide. Seine molekulare Struktur leitet sich vom Cholesterin ab, wobei durch Kettenabspaltung, Oxidation und Hydroxylierungen über die Zwischenstufen Pregnenolon und Progesteron das aktive Kortisol entsteht.

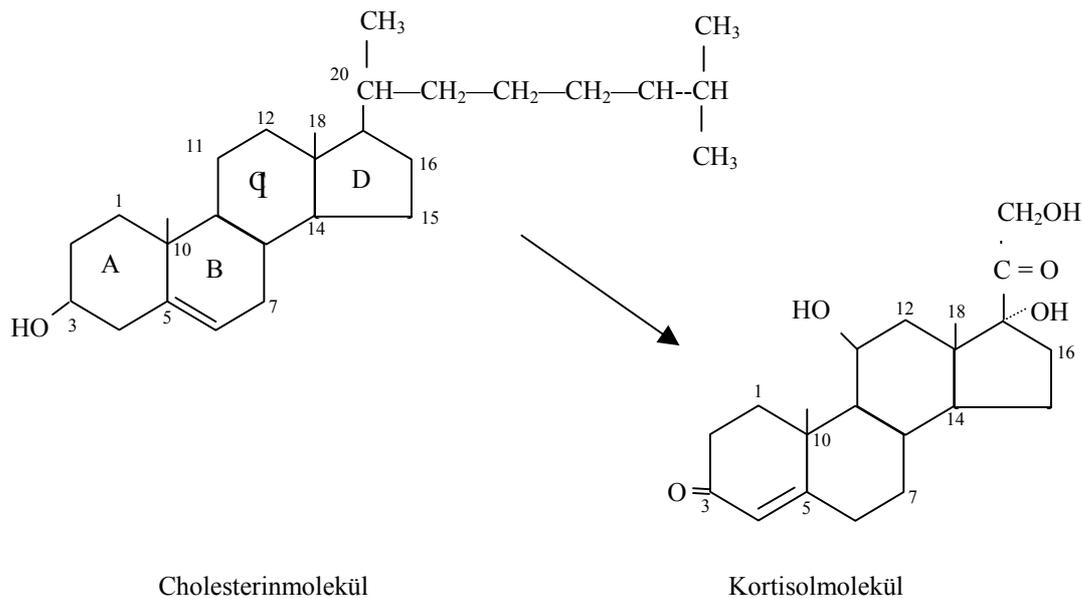


Abb. 3: Strukturelle Ähnlichkeit zwischen Cholesterin und Kortisol

1.3) Kinetik und Regulation

Kortisol wird im Blut zu 75% an das Globulin Transkortin und zu weiteren 15% an Albumin gebunden; daneben zirkuliert ein Anteil von ca. 10% frei im Kreislauf, von dem ein Teil unverändert in Speichel und Urin gemessen werden kann.

70% der täglichen Produktionsmenge von ca. 20mg werden in den Morgenstunden ausgeschüttet, so dass der physiologische Spiegel von nächtlichen Tiefstwerten um 5µg/dl auf Maxima von 25µg/dl zwischen 6.00 und 8.00 Uhr ansteigt (Abb. 4). Da die Transkortin-Bindungskapazität bei einer Kortisol-Serumkonzentrationen von mehr als 20µg/dl überschritten wird, ist in den Morgenstunden der Anteil des freien Kortisols stark erhöht, um

dann zum Mittag hin um so rapider abzufallen. Bei einer Halbwertszeit von ca. 90min wird der proteingebundene Anteil nach hepatischer Glukuronidierung renal eliminiert; 1% wird als „freies Kortisol“ ausgeschieden und kann als solches gemessen werden.

Die ausgeprägte Rhythmik der Kortisol-Produktion entsteht durch die Einbindung der Zona fasciculata-Zellen in das Feedback-Regulationssystem der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HHN)-Achse. Hierbei wirkt das unter ACTH-Stimulus produzierte Kortisol negativ rückkoppelnd zum einen auf die corticotropen Hypophysen-Zellen, zum anderen auf den Hypothalamus, der mit CRH das übergeordnete Steuerungshormon synthetisiert. Dieses erreicht über das Portalvenen-System der Hypophyse seine corticotropen Zielzellen; ACTH wiederum gelangt über den systemischen Kreislauf zur Nebennieren-Rinde.

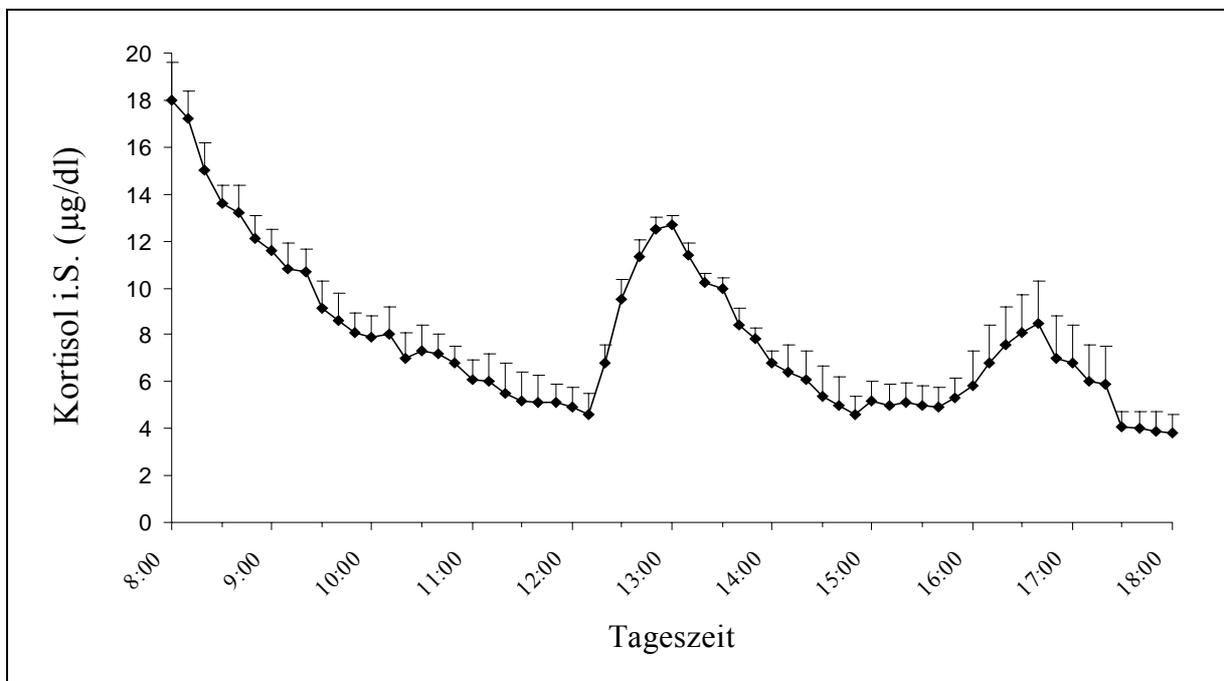


Abb. 4: Kortisol-Tagesprofil (nach Brandenberger et al. 1982)

1.4) Physiologische Nahrungsabhängigkeit der Kortisolsekretion

Die Kortisolserumspiegel im Tagesverlauf wurden von Quigley et al. 1979 erstmals kleinschrittig bestimmt. Es zeigte sich, dass die über den Tag hinweg abfallenden Werte in den Mittagsstunden einen kurzzeitigen Anstieg erfahren. Da dieser Anstieg im zeitlichen Rahmen der Mittagsmahlzeit stattfand und an nüchternen Normalpersonen weit weniger

ausgeprägt ausfiel, wurde ein kausaler Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme angenommen. Untersuchungen von Brandenberger et al. (1981) konnten diese Annahme unterstützen: sie wiesen die Nahrungsaufnahme neben körperlicher Belastung als eine Haupteinflussgröße auf einen mittäglichen und - weniger ausgeprägt – abendlichen Kortisolanstieg aus (Abb. 4). 1983 kann Quigley die beiden Aminosäuren Tryptophan und Tyrosin in proteinreichen Mittagsmahlzeiten - aber auch i.v. injiziert - als Mediatoren des ACTH- und Kortisolanstiegs identifizieren. Er vermutet, dass diese Aminosäuren den zerebralen Katecholamin- und Serotoninstoffwechsel beeinflussen. Dies wird durch die Untersuchung Al-Damluji's et al. (1987) unterstützt, die nachwiesen, dass der Mittags-Kortisolpeak von einer α 1-adrenerger-Rezeption abhängt (künstlich durch Methoxamin), bzw. durch eine α 1-Blockade mit Thymoxamin verhindert werden kann. Ein morgendlicher, postprandialer Kortisolanstieg ist bisher bei Normalpersonen nicht beschrieben worden.

1.5) Metabolische Effekte

Physiologische wie pathophysiologische Effekte der Glukokortikoide umfassen genomische und nicht-genomische Wirkungen.

Genomische Wirkung

Hierzu geht das Kortisolmolekül den klassischen Steroidhormonweg durch die Zellmembran, über intrazelluläre Rezeptorkomplexe bis schließlich zur Bindung an die DNA der Zielzelle.

Einzelne Effekte (nach Buttgerit et al. 1996):

- Suppression zellvermittelter Immunität:

Hemmung der Rezeptorexpression (MHC II-Rez. auf Monozyten, IL-2-Rez. auf T-Lymphozyten)

Hemmung von Zytokinen (IL 1-4,6,8, TNF- α , GM-CSF)

- Antiphlogistische Wirkung:

Hemmung der Phospholipase A2 (Thromboxan, Prostaglandin, Leukotriene)

Hemmung der Radikalenbildung

Hemmung des Komplement-Systems

- Glukoneogenese

Nichtgenomische Wirkung

Hierbei spielen die Kortisoleffekte auf Zellmembranebene und im Energiestoffwechsel der Zelle eine Rolle. Die bewirkte Membranstabilisierung und Reduktion der ATP-Synthese ist jedoch nur bei unphysiologisch hohen Hormonspiegeln relevant.

2) Hyperkortisolismus

Der feinabgestimmte Regelungsmechanismus der Glukokortikoidsynthese kann durch verschiedene Störeinflüsse verändert oder außer Kraft gesetzt werden. Eine Mehrsekretion findet man als Teil der Stressreaktion, außerdem assoziiert mit anderen Krankheiten wie Adipositas, Depression und Anorexie. Daneben gibt es eindeutig krankhafte Störgrößen innerhalb der HHN-Achse, die in eine Kortisol-Mehrsekretion inadäquaten Ausmaßes münden. Entsprechend dieses Ausmaßes trifft man unspezifisch-verbreitete Symptome wie pathologische Glukosetoleranz (NIDDM), Adipositas oder Hypertonie an (Friedman et al. 1996), oder aber spezifische Hyperkortisolismus-Manifestationen im Rahmen des Cushing-Syndroms.

2.1) Geschichte und klinisches Bild des Cushing-Syndroms

Stammfettsucht	80-100
Mondgesicht	50-95
Büffelnacken	60-95
Glukoseintoleranz	40-90
Muskelschwäche	30-90
Bluthochdruck	75-85
psychische Veränderungen	30-85
Gefäßfragilität („blaue Flecken“)	25-85
Hirsutismus	60-80
Oligo-/Amenorrhoe	55-80
Impotenz	50-70
Striae rubrae distensae	30-60
Knöchelödeme	40-50
Osteoporosezeichen	25-45
außerdem: Hautinfekte/pergamentartige, dünne Haut/Thrombosen	

Tabelle 1: Zeichen und Symptome des Cushing-Syndroms (in %)

(aus: Schulte/Allolio, 1996)

Harvey W. Cushing (1869-1939) beschrieb 1912 erstmalig systematisch die klinischen Stigmata, mit denen sich ein endogener Kortisolexzess manifestiert („Die Chronik der Medizin“, Bertelsmann-Verlag). Wenige Jahre nach seinem Tod wurde ein durch einen Hypophysentumor bedingter Hyperkortisolismus zu Ehren des Erstbeschreibers mit „Morbus Cushing“ bezeichnet. Neben der Trias „Büffelnacken“, Stammfettsucht und „Vollmondgesicht“ können, den vielfältigen physiologischen Funktionen des Kortisols Rechnung tragend, komplexe weitere Störungen auftreten. Betroffen sind v. a. Frauen im 3.-5. Lebensjahrzehnt. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Aspekte des Syndroms.

2.2) Diagnose

Bei klinischem Verdacht auf ein CS muss diagnostisch ein Hyperkortisolismus nachgewiesen werden. Ein sensitiver und einfach durchzuführender Test ist der niedrig-dosierte Dexamethason-Hemmtest (DEXA-Test). Kann hierbei durch eine spätabends verabreichte Dosis von 1-3mg Dexamethason keine Suppression der Kortisolspiegel unter 5µg/dl erreicht werden, ist der Verdacht auf ein CS zu äußern. Da dieser Test jedoch eingeschränkt spezifisch ist, müssen bei positivem Ergebnis ergänzende Untersuchungen durchgeführt werden. Dazu gehören der Nachweis einer erhöhten Kortisol-Ausscheidung im Urin (UFC) und einer aufgehobenen Kortisol-Tagesrhythmik (Messung um Mitternacht).

2.3) Differentialdiagnose und Ätiologie

Die Störgröße der Glukokortikoid-Homöostase kann ihre Quelle in jeder Etage der HHN-Achse haben. Eine ätiologische Klassifikation des Cushing-Syndroms unterscheidet zwischen ACTH-abhängiger und ACTH-unabhängiger Kortisolsekretion.

ACTH-abhängiges Cushing-Syndrom

Hypophysäre ACTH-Mehrsekretion (70% der Fälle, „Morbus Cushing“)
Meist ist es ein Mikroadenom (< 1cm) der Hypophyse, welches durch vermehrte ACTH-Bildung zu einer bilateralen Hyperplasie der NN führt. Die biochemische Differentialdiagnostik zur Abgrenzung gegen die ektope ACTH-Sekretion erfolgt mittels

hochdosiertem DEXA-Test und CRH-Stimulationstest, wobei beim M. Cushing das Serumkortisol durch hochdosiertes Dexamethason supprimierbar und durch CRH stimulierbar ist.

Ektope ACTH-/CRH-Produktion (15% der Fälle)

Im Rahmen von paraneoplastischen Syndromen kann es zu einer ektopen ACTH-, sehr selten CRH-Sekretion kommen. In Frage kommen hier das kleinzellige Bronchialkarzinom und in ihrer Dignität unterschiedliche Karzinoide der Lunge und des Intestinaltraktes. Biochemisch findet sich hier meist keine Suppression im hochdosierten DEXA-Test und eine fehlende Stimulation im CRH-Test.

ACTH-unabhängiges Cushing-Syndrom

NNR-Adenom/-Karzinom (15% der Fälle)

Im Falle einer autonomen Kortisolsekretion der NNR kommt es zu einer Suppression der CRH- und ACTH-Sekretion. Der ACTH-Spiegel liegt regelhaft unter die Nachweisgrenze und im DEXA-Test lässt sich keine Hemmung der Kortisolsekretion erreichen. Die Kortisol-Tagesrhythmik ist weitgehend aufgehoben: bei morgendlich oft normalen Werten fallen diese im Tagesverlauf nicht ab. Benigne und maligne NNR-Tumoren sind fast ausschließlich monoklonal und einseitig lokalisiert (Beuschlein et al. 1997).

Mikro-/Makronoduläre Hyperplasie der NN

In seltenen Fällen einer NN-Dysfunktion finden sich bilaterale Veränderungen, die sich histopathologisch als polyklonal-nodulärer, hyperplastischer Prozess darstellen und nicht durch einen ACTH-Exzess bedingt sind.

Beim Carney-Komplex handelt es sich um eine mikronoduläre Hyperplasie beider NN, die mit Nerven-/Hauttumoren und Myxomen einhergeht (Young et al. 1989). Aktuelle molekularbiologische Arbeiten konnten die Mutation eines enzymregulierenden Gens bei Patienten mit dem Carney-Komplex nachweisen (Kirschner et al. 2000).

Das McCune Albright-Syndrom ist ein anderes Beispiel für eine NN-Hyperplasie als Teilaspekt einer Multisystemerkrankung. Die somatische Mutation des G-Proteins führt zu einer Aktivitätsveränderung in zahlreichen endokrinen Drüsen, darunter Hypophyse, Schilddrüse, Gonaden und NN.

Die Abkürzung AIMBAD (für „ACTH-independent makronodular bilateral adrenal disease“) wurde in den letzten Jahren häufiger gebraucht für eine mediatorgesteuerte Hyperplasie der NN. Durch ein atypisches Rezeptoren-Profil der NN-Zelle kann es zu einer Hyperaktivität der NN kommen über Hormone wie GIP (s. A3.1), Noradrenalin (Lacroix et al. 1997), V1-Vasopressin (Lacroix et al. 1998, Perraudin et al. 1995), Lysin-8-Vasopressin (Iida et al. 1997) oder LH (Lacroix et al. 2000), mit der Folge des Hyperkortisolismus. Nach bilateraler Adrenalectomie sah man – im Gegensatz zu M. Cushing – nie ein Nelson-Syndrom, bei dem es zu exzessiven ACTH-Spiegeln und invasivem Wachstum des Hypophysentumors kommt.

2.4) Epidemiologie

Die Inzidenz dieser endogenen CS-Formen liegt bei ca. 1:100 000 (Schulte/Allolio, 1996). Weitaus häufiger jedoch kommt das iatrogene Cushing-Syndrom vor. Die Notwendigkeit des Einsatzes von synthetischen Glukokortikoiden lässt vielfach in der Behandlung rheumatologischer und anderer autoimmunvermittelter Krankheiten keine therapeutische Alternative zu. Durch Vermeidung längerfristiger Dosierung oberhalb der Cushingschwellendosis und richtige Einnahmezeit lassen sich die negativen Auswirkungen dieser Therapie jedoch oft in einem akzeptablen Rahmen halten.

3) Das nahrungsabhängige Cushing-Syndrom (NACS)

3.1) Erstbeschreibung

Eine mit der Nahrungsaufnahme in Zusammenhang stehende, exzessive Kortisolsekretion wurde erstmals 1992 von zwei unabhängigen Arbeitsgruppen beschrieben (Reznik et al. 1992, Lacroix et al. 1992). Man sah sich in beiden Fällen mit einer scheinbar widersprüchlichen Befundkonstellation konfrontiert, die den Verdacht auf eine neue Ätiopathogenese nahelegte. Beispielhaft soll hier das differentialdiagnostische Vorgehen bei der von Reznik et al. vorgestellten Patientin dargelegt werden.

Die 49jährige Patientin entwickelte innerhalb von 5 Jahren einen cushingoiden Habitus. Neben einer Gewichtszunahme von 8kg und rundem Gesicht als führenden Symptomen kam es zu Beschwerden wie proximaler Muskelschwäche, Müdigkeit, Depression, Interdigital-Mykose und Bluthochdruck. Durch den Nachweis erhöhter 24h-Urin-Kortisol-Werte und einer aufgehobenen Kortisol-Tagesrhythmik konnte ein CS verifiziert werden. Widersprüche in der konsekutiven Diagnostik entstanden zwischen biochemischen Tests und bildgebenden Verfahren. Bei niedrigen Nüchternwerten für Kortisol i.S. war das ACTH zu keinem Zeitpunkt messbar und auch durch Vasopressin (Stimulation ähnlich CRH) und Metyrapon (Hemmung der Kortisolsynthese) nicht stimulierbar. Im niedrig- und hochdosierten DEXA-Test ließ sich der Kortisolspiegel nicht supprimieren.

Diese basalen und dynamischen Hormontests bewiesen einen ACTH-unabhängigen Kortisolexzess und lenkten den Blick auf die Nebenniere als den mutmaßlichen Ort der Störung. Im abdominellen CT stellten sich überraschenderweise Raumforderungen *beider* Nebennieren dar, mit zum Teil nodulärer Textur. Auch das Nebennieren-Szintigramm zeigte einen erhöhten ¹³¹J-Iodocholesterol-Uptake auf beiden Seiten. Beim adrenalen CS kommt es in der Regel via ACTH-Suppression zu einer Atrophie der kontralateralen Drüse.

Das Bild dieser widersprüchlichen Befundkonstellation benannte man deskriptiv AIMBAD: ACTH-independent bilateral makronodular adrenal disease. Auffällig in der Kortisol-Tagesrhythmik waren die morgendlich niedrigen Nüchtern-Werte, die zu den Zeiten der Nahrungsaufnahme stark anstiegen; ohne Nahrungsaufnahme blieben die Spiegel niedrig. Ein durch orale, aber nicht durch intravenöse Gabe von Glukose provozierbarer Kortisolpeak brachte die gastrointestinalen Botenstoffe als Mediatoren ins Blickfeld - und das um so mehr, nachdem sich ein Somatostatin-Analogon als potenter Hemmstoff der Kortisolsynthese bei

dieser Patientin erwies. Schlussendlich führte dann die direkte Infusion von Glukoseabhängigem insulinotropen Peptid (GIP) als einem der gastrointestinalen Botenstoffe zu einem Kortisolanstieg, der dem durch orale Glukosegabe hervorgerufenen Kortisolanstieg entsprach.

In späteren Fallbeschreibungen eines solchen nahrungsabhängigen Cushing-Syndroms wurde in vivo eine enge Korrelation zwischen GIP- und Kortisolspiegeln gefunden (de Herder et al. 1996). Als letztes Puzzlestück (derselbe Autor) fügte sich der in vitro-Nachweis von ektopter GIP-Rezeptor-mRNA in den Nebennieren-Zellen eines solchen Patienten in das Bild einer pathologischen enteroadrenalen Achse als neuer Entität des Cushing-Syndroms.

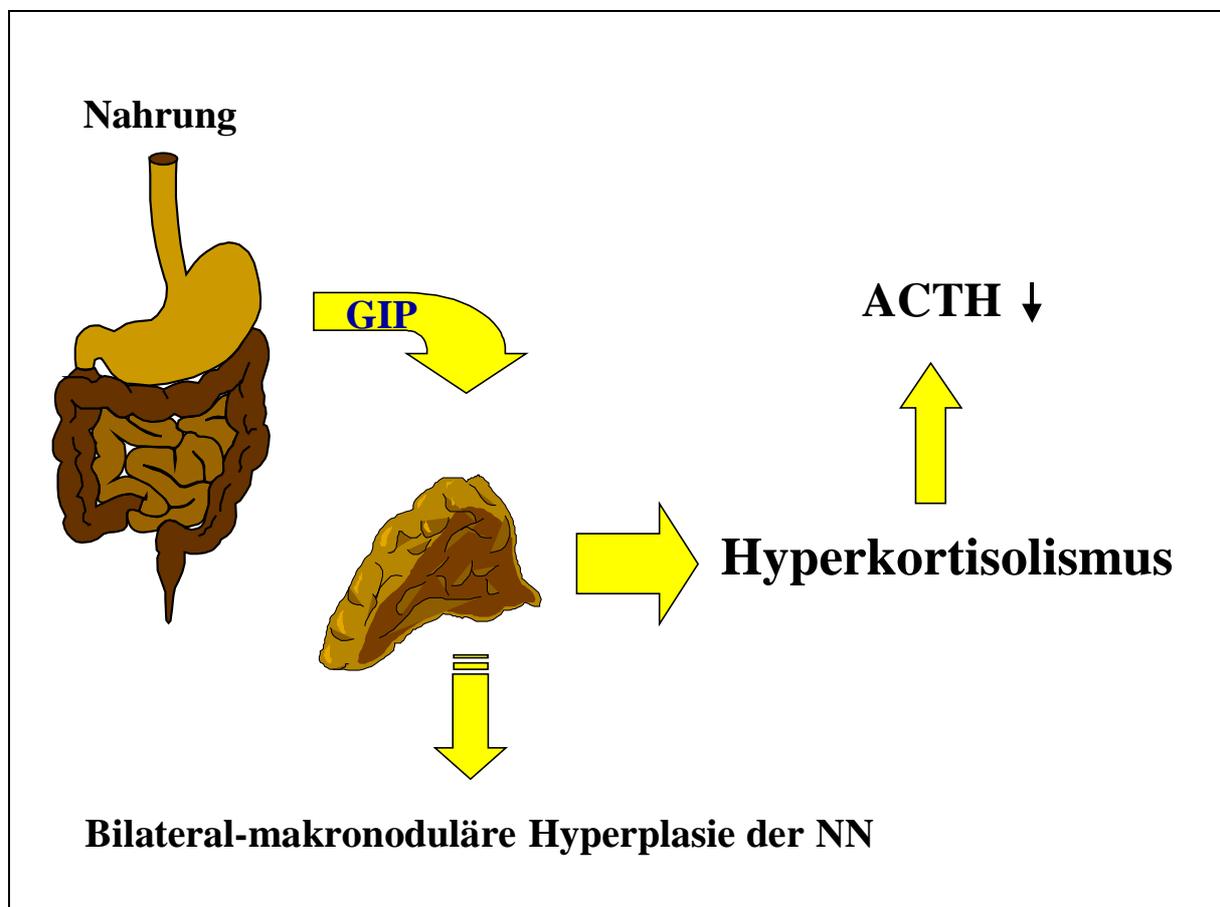


Abb. 5: Schema des Nahrungsabhängigen Cushing-Syndroms (NACS)

Bei den Nebennieren-Raumforderungen handelte es sich also nicht um Tumoren im engeren Sinne, sondern um eine von GIP vermittelte Hyperplasie, die sich durch ein letztlich ungeklärt atypisches Rezeptorenprofil der Nebennieren-Zellen bei physiologischen GIP-Spiegeln entwickelt.

Therapie der Wahl bei den betroffenen Patienten ist die bilaterale Adrenalektomie. Allein die von Reznik et al. vorgestellte Patientin willigte nicht in die Operation ein, so dass man sich für eine Dauermedikation mit Octreotid entschied. Dies senkte die Werte des 24h-Urin-Kortisol in den Normbereich und besserte nach dreimonatiger Behandlungsdauer die bestehenden Beschwerden effektiv.

3.2) Weitere Fälle des nahrungsabhängigen Cushing-Syndroms

Hamet et al. äußerten zum erstenmal 1987 bei einem Patienten mit CS den Verdacht auf einen nahrungsinduzierten Kortisolexzess, konnte aber keinen Mediator identifizieren. Nach der o.g. Entdeckung von GIP als Mediator stellten 1996 de Herder et al. einen weiteren Patienten mit dieser Pathophysiologie vor und beschrieben gleichzeitig ein Novum: in diesem Fall war ein unilaterales NN-Adenom die Quelle für einen nahrungs- und GIP-abhängigen Kortisolexzess. Ohne eingehende Diagnostik wäre dieser Krankheitsfall als adrenales Cushing Syndrom ohne Mediatorabhängigkeit verkannt worden. Dieses Beispiel zeigt, dass sich hinter der Diagnose „Adrenales Cushing-Syndrom“ möglicherweise nicht selten eine Hyperplasie verbirgt, die über eine atypische Rezeptorexpression einer starken Stimulation ausgesetzt ist. In der Arbeit von Chabre et al. (1998) wird an einem weiteren Fall durch in vitro-Studien belegt, dass nach GIP-Inkubation in den verantwortlichen Nebennieren-Zellen neben mRNA auch DNA vermehrt synthetisiert wird. In dem umgebenden atrophischen NN-Gewebe war der GIP-Rezeptor nicht nachweisbar. Diese Entdeckungen deuten auf einen sowohl sekretions- als auch proliferationssteigernden Effekt von GIP auf entsprechend sensible Zellen hin, ähnlich der Wirkung von ACTH.

Letztlich lassen sich bis zum jetzigen Zeitpunkt elf beschriebene Fälle von nahrungsabhängigem, GIP-vermitteltem Cushing-Syndrom zitieren (Reznik et al. 1992, Lacroix et al. 1992, de Herder et al. 1996, Schirra et al. 1997 [persönliche Mitteilung], Chabre et al. 1998, Luton et al. 1998, Lebrethon et al. 1998 [zwei der hier vorgestellten drei Patienten wurden vorher nicht anderswo beschrieben], Gerl et al. 2000, Croughs et al. 2000, Tsagarakis et al. 2001 [neben einer nahrungsabhängigen Androgenproduktion lag hier ein GIP-abhängiges, subklinisches CS vor]).

3.3) GIP

Das Glukose-abhängige insulinotrope Peptid (GIP) ist ein wichtiges Hormon innerhalb des GEP- (=Gastro-Entero-Pankreatischen) Systems. Das GEP-System fasst eine ganze Reihe von verdauungsphysiologisch wichtigen Stoffen zusammen, die bei Nahrungsaufnahme in der Darmwand endokrin sezerniert werden. Dabei gehört das in den K-Zellen des Duodenums produzierte GIP zu den Inkretinen, also zu den Steuerungshormonen mit einem insulinotropen Effekt auf die Bauchspeicheldrüse. Dieser Hauptfunktion rechnungstragend, steht GIP für Glukose-abhängiges insulinotropes Peptid. Die frühere Bezeichnung "Gastrisch inhibitorisches Peptid" beschreibt nur einen marginalen Effekt von GIP. Als in den 60er Jahren das Insulin messbar wurde, konnte durch unterschiedliche Versuchsaufbauten den Inkretinen ein erheblicher Anteil an der Insulin-Sekretion zugeschrieben werden. Intravenöse Glukosegabe führte nur zu 50% der Insulinaktivität, die nach oraler Gabe von Glukose (mit intestinaler Inkretin-Sekretion) gemessen werden kann (Göke et al. 1995). Neben Glukose wirken auch Proteine und langkettige Fettsäuren auf die Sekretion von GIP. In Lacroix's Bericht über das GIP-abhängige Cushing-Syndrom wird ein 4,0facher, 4,8facher bzw. 2,6facher Kortisolanstieg nach glukose-, fett- bzw. proteinreicher Mahlzeit beschrieben, was einen Rückschluss auf die GIP-Antwort auf die verschiedenen Nahrungsbestandteile zulässt. Die Inkretion von GIP verläuft pulsatil: Hermann et al. (1995) beschreiben einen zweigipfligen Verlauf mit Maxima nach 5min und 45min nach Aufnahme von 50g Glukose.

Nach Binden von GIP an den spezifischen Rezeptor der pankreatischen β -Zelle findet die Signaltransduktion über die Aktivierung eines G-Proteins statt. Zyklisches-AMP und teilweise Ca^{++} /Calmodulin-abhängige Proteinkinasen als second messenger bewirken letztendlich die Sekretion von Insulin (Göke et al. 1995). Glukose an sich führt über ATP-induzierte Modulation für K^+ - und Ca^{++} -Kanäle zur Aktivierung der second messenger.

Neben anderen motilitäts- und sekretionsregulierenden GEP-Hormonen hat GIP also eine wichtige Funktion im Glukosestoffwechsel: parallel zu Glukose erreicht die pankreatische β -Zelle dieser hormonelle Zusatzstimulus der Insulinsekretion.

Indirekte Hinweise für mögliche weitere GIP-Wirkungen ergaben sich durch den Nachweis von Rezeptor-mRNA in Fettgewebe, Herz, Hypophyse und NNR (Usdin et al. 1993). Die physiologische Relevanz dieser Entdeckung bleibt jedoch unklar.

3.4) Acarbose

Mit Acarbose ist es möglich - ähnlich dem Somatostatinanalogon Octreotid - , die Sekretion bestimmter GEP-Hormone zu hemmen. Als α -Glukosidase-Inhibitor wird es seit langer Zeit in der Therapie des Typ 2-Diabetes eingesetzt, wodurch eine medikamentöse Malabsorption hervorgerufen wird. Es kommt zu einer zeitlichen Verzögerung der intestinalen Glukoseresorption, die gleichzeitig auf tiefere Darmabschnitte verlagert wird. Da die Sekretion von GIP aus duodenalen K-Zellen mit der Glukoseresorptionsrate korreliert ist (Göke et al. 1995), führt die Blockade der α -Glukosidase durch Acarbose in diesem Darmabschnitt zu einer potenten Hemmung der GIP-Sekretion.

Beim Typ 2-Diabetes stellen die induzierte Malabsorption einerseits und die vermehrte Sekretion des ebenfalls insulinotropen GLP-1 (aus tieferen Darmabschnitten) andererseits die Haupteffekte der Acarbose-therapie dar. Die Blockade der GIP-Sekretion hat bei diesem Regime eine untergeordnete Bedeutung.

4) Inzidentalome der Nebenniere

4.1) Definition und Epidemiologie

Der Begriff des Inzidentaloms ist eine Wortschöpfung neuerer Zeit und beschreibt eine Raumforderung, die durch bildgebende Untersuchungen – veranlasst durch andere Erkrankungen - zufällig entdeckt wird. Autopsiestudien beschreiben gerade die Nebenniere als bevorzugten Ort solcher latenten - zu Lebzeiten meist asymptomatischen - Tumoren; in der Literatur finden sich Häufigkeiten von 1,4 - 8,7% (Kokko et al. 1967, Hedeland et al. 1968, Neville et al. 1978, Huiras et al. 1989, Seppel et al. 1996). Durch den heutzutage verbreiteten Einsatz bildgebender Diagnostika wie Ultraschall, Computer- und MR-Tomographie liegt die Diagnose-Prävalenz von Inzidentalomen der Nebenniere bei 0,6 - 1,3% (Abrams et al. 1982, Glazer et al. 1982, Mitnick et al. 1983, Abecassis et al. 1985, Beldegrun et al. 1986, Virkkala et al. 1989).

Diese Zahlen ziehen wissenschaftliche Aufmerksamkeit auf sich und stellen Fragen nach Pathogenese und Krankheitswert der Läsion, nach prinzipieller Diagnostik und letztlich nach therapeutischen Entscheidungshilfen.

4.2) Klassifikation

Bei der Charakterisierung von NN-Raumforderungen sind zunächst die meist bilateralen, hyperplastischen Veränderungen von den Parenchymneoplasien zu trennen. Letztere werden entsprechend ihrer Dignität in Adenome und Karzinome unterschieden. Spezifische Hormonsyntheseaktivitäten der Neoplasien hängen u.a. vom Ursprungsgewebe in der NNR ab. Eine exakte Charakterisierung endokrin inaktiver Tumoren ist oft nur durch die histopathologische Begutachtung möglich. Bei variablen Operationskriterien ist es deshalb schwierig, eine Aussage über die Häufigkeit verschiedener Tumorentitäten zu treffen. Bei der Auswertung von 260 operierten Patienten fand die „National Italian Study Group on Adrenal Tumor“ (Mantero et al. 1997) die in Tabelle 2 dargestellten Tumor- Häufigkeiten.

Tumor	Anzahl (von 260)	Prozent (%)
Adenome	138	53
-endokrin inaktive	-103	-74
-kortisolproduzierende	-31	-23
-aldosteronproduzierende	-4	-3
Karzinome	32	12
Phäochromozytome	26	10
Myelolipome	16	8
Metastasen	12	4
Neuronale Tumoren	7	3
andere	13	5

Tabelle 2: 260 operierte Patienten der National Italian Study Group

Der Anteil der endokrin inaktiven Adenome unter den Inzidentalomen insgesamt ist wesentlich größer, da sich der Hauptteil dieser Gruppe im nicht-operierten Patientengut befindet.

4.3) Aktuelles Diagnostik-Schema

Die diagnostische Abklärung eines NN-Inzidentaloms sollte entsprechend der klinischen Relevanz sowohl die Dignität wie auch die endokrine Aktivität berücksichtigen.

Bezüglich der **Dignität** muss die geringe Inzidenz des NN-Karzinoms von 1:1,7 Mio./a bedacht werden. Differentialdiagnostische Hinweise ergeben sich z.T. schon aus der bildgebenden Diagnostik. So sind Myelolipome und Zysten vom Erfahrenen oft am typischen *sonographischen Echomuster* identifizierbar (Schulte/Allolio, 1996). Adenome sind wenig vaskularisiert und erscheinen durch ihren hohen Fettanteil im *T2-gewichteten NMR* hypodens (Terzolo et al. 1996). In dieser Bildgebung fallen Malignome und Phäochromozytome durch hohe Signalintensitäten auf, vor allem bei starker und verlängerter Anreicherung von Gadolinium-DTPA. Textur und Begrenzung einer Raumforderung geben ebenfalls Hinweise auf die Dignität. Aus empirischen Daten von Copeland et al. (1983) ist ab einer *Größe* von >

5cm mit einem Malignitäts-Risiko von 1,5% zu rechnen (linearer Risikozuwachs). Viele Autoren sprechen von einem „cut off“ in diesem Größenbereich, ab dem eine Operation angestrebt werden sollte. In sehr seltenen Fällen werden auch kleine Karzinome von 2cm diagnostiziert (Barzon et al. 1998). Vom selben Autor beschrieben, ist bei bilateralen und unilateralen NN-Raumforderungen ein ähnliches Malignitätsrisiko zu erwarten. Endokrinologische Tests sind zur Dignitätsabklärung nicht geeignet (Barzon et al. 1998). Lediglich *DHEA-S* ist bei Adenomen regelmäßig erniedrigt (Flecchia et al. 1995) und gibt bei exzessiver Erhöhung einen Hinweis auf Malignität. In der *NP-59-Szintigraphie* ist eine diskordante Anreicherung von Tracer (auf der der Raumforderung gegenüberliegenden Seite) als Hinweis auf ein malignes, verdrängendes Wachstum zu werten. Adenome hingegen reichern den Tracer i.d.R. gut an (Barzon et al. 1998, Gross et al. 1988). Die *Feinnadel-Aspirations-Zytologie (FNAC)* bleibt nur speziellen Fällen wie z.B. bei Metastasenverdacht vorbehalten, da bei geringer Sensitivität eine hohe Streuungsgefahr im Falle einer malignen Raumforderung besteht (Rachie et al. 1980).

Reincke fasst die Operationsindikationen wegen fraglicher Dignität zusammen (Schulte/Allolio, 1996): Bei einer 1) > 5cm großen, 2) im NMR durch hohe Signalintensität oder Unregelmäßigkeit auffälligen oder aber 3) in Verlaufskontrollen größenprogredienten Raumforderung sollte die operative Entfernung angestrebt werden.

Bezüglich **endokriner Aktivität** sind Kortisol und Katecholamine die am häufigsten vermehrt produzierten Hormone eines NN-Inzidentaloms (s.o.). Teilweise kommt es vor, dass nach eingehender Anamnese und Untersuchung des Patienten sich doch klinische Anzeichen eines Hormonexzesses ergeben (Siren et al. 1993, Abecassis et al. 1985). Es macht Sinn, zum Ausschluss einer vermehrten Hormonsynthese v.a. die beiden o.g. Parameter mit jeweils sinnvollen Funktionstests zu untersuchen. Durch den niedrig dosierten Dexamethason-Hemmtest kann ein auch subklinischer Hyperkortisolismus mit hoher Testsensitivität ausgeschlossen werden. Mit der Bestimmung von Katecholaminen im dreimalig gesammelten 24h-Urin ist ein ebenfalls sensitiver Ausschluss eines Phäochromozytoms möglich. Erniedrigte Serum-K⁺-Spiegel und ein Bluthochdruck geben Hinweise auf eine Dysfunktion der beiden äußeren NNR-Schichten und sollten zur Messung der Plasmareninaktivität/Aldosteron veranlassen. Das Risiko der endokrinen Aktivität ist ebenfalls mit der Größe des Tumors assoziiert (Barzon et al. 1999). Reincke schlägt das in Abb. 6 wiedergegebene Diagnostik-Schema vor (Schulte/Allolio, 1996).

Inzidentalom → endokrine Diagnostik bei einem Durchmesser >1cm: DEXA-Test 1mg, Katecholamine im 24h-Urin, K⁺ und DHEA-S im Serum, RR, fakultativ PRA/Aldosteron, K⁺ im 24h-Urin

→ wenn endokrine Diagnostik ohne pathologischen Befund:
Verlaufssonographie in 3mon (3-5cm), in 6mon (<3cm), später in Jahresabständen

→ Adrenalektomie bei endokriner Aktivität, bei auffälliger Bildgebung, Größe >5cm oder Größenprogredienz

Abb. 6: Diagnostik-Schema bei Patienten mit Inzidentalom

Bei der operativen Entfernung von Phäochromozytomen muss die Vorbehandlung mit unselektiven α -Rezeptorblockern beachtet werden. Die Glukokortikoidsubstitution bei Patienten mit Hyperkortisolismus und kontralateraler NNR-Atrophie sollte schon intraoperativ begonnen werden (Schulte/Allolio, 1996).

5) Das subklinische Cushing-Syndrom (SCS)

5.1) Definition und Epidemiologie

Der Begriff des SCS wurde eingeführt für einen biochemisch nachweisbaren Hyperkortisolismus bei Nicht-Nachweisbarkeit der typischen Cushing-Symptome. Per Definition sind für die Diagnose nur biochemische und der Ausschluss bestimmter klinischer Veränderungen relevant.

Die subklinische, endokrine Aktivität ist im Gegensatz zur Malignität ein nicht selten entdecktes Phänomen der Inzidentalome. Vor den Phäochromozytomen (3-10%) und Aldosteronomen stellt der subklinische Hyperkortisolismus mit 5-17% die am häufigsten angetroffene endokrine Fehlfunktion bei Inzidentalom-Patienten dar (Tabelle 3).

Autor	Inzidentalom-Patienten (n)	davon Patienten mit SCS (n, %)
Hensen et al. 1990	50	4 (8%)
McLeod et al. 1990	122	6 (5%)
Reincke et al. 1992	68	8 (11,9%)
Corsello et al. 1993	17	3 (17,6%)
Caplan et al. 1994	16	3 (11,5%)
Osella et al. 1994	45	7 (15,6%)
Fernandez-Real et al. 1994	21	3 (14,3%)
Ambrosi et al. 1995	32	4 (12%)
Seppel et al. 1996	85	5 (6%)
Mantero et al. 1997	786	49 (6,2%)
Bondanelli et al. 1997	38	4 (10,5%)
Terzolo et al. 1998	53	8 (15%)
Tutunku et al. 1999	33	2 (6%)
Barzon et al. 1998	202	20 (10%)
Gesamt	1518	126 (8,3%)

Tabelle 3: Prävalenz des subklinischen Cushing-Syndroms „SCS“ unter Patienten mit Inzidentalom

Bei einer Inzidentalom-Prävalenz von 0,6-1,3% ist das SCS mit 70/100 000 eine weit häufiger anzutreffende Störung als das manifeste CS.

5.2) Diagnostik

Um so schwieriger scheinen einheitliche Richtlinien in der Diagnostik des SCS, zumal man in der Cushing-Diagnostik einen allgemein anerkannten Diagnosealgorithmus vermisst. Fernandez-Real et al. (1994) stellt 4 Kriterien als Anforderung an die Diagnose „SCS“ zusammen:

- Nachweis einer NN-Raumforderung
- Fehlen der typischen Cushing-Symptomatik
- Aufgehobene Kortisol-Tagesrhythmik oder fehlende Suppression des Serum-/Urinkortisols im 8mg-DEXA-Test
- Seitendominanter Uptake in der NP-59-Szintigraphie

Aufgrund der umstrittenen Aussagekraft der *NN-Szintigraphie* mit NP-59-Tracer sehen viele Autoren dieses Kriterium als nicht notwendig zur Diagnose des SCS an (Bondanelli et al. 1997). Nach Osella et al. (1994) markiert das Szintigramm zwar die Seite des Adenoms, dies habe aber keinen Vorhersagewert für eine endokrine Autonomie. Barzon et al. (1999) schreibt dieser Diagnostik einen Vorhersagewert für einen späteren Hyperkortisolismus zu (s.u.). Bei mangelnder Suppression der Kortisolspiegel im *hochdosierten DEXA-Test* ist von einer autonomen Aktivität des Inzidentaloms auszugehen, so dass bei diesem isolierten Kriterium die meisten Autoren schon von SCS sprechen (Kasperlik-Z. et al. 1996, Osella et al. 1994, Reincke et al. 1992). Der niedrigdosierte DEXA-Test eignet sich nur als Screening-Methode: aufgrund der geringen Spezifität (4-18% falsch positive Resultate nach Amsterdam et al. 1982, Hallstrom et al. 1983) sollte ein hochdosierter DEXA-Test zur Bestätigung durchgeführt werden.

Andere endokrinologische Testergebnisse wie Veränderung der *Kortisol-Tagesrhythmik*, niedrige *ACTH-Nüchternwerte* oder abgeschwächte ACTH-Antwort im *CRH-Test* sind einzeln nicht verlässlich, in ihrer Gesamtheit jedoch aussagekräftig („diagnostisch“).

Für McLeod ist ein pathol. Test ausreichend, Osella verlangt 2 pathol. Ergebnisse, und bei Barzon et al. muss neben dem niedrigdosierten DEXA-Test noch mindestens ein weiterer Test pathologisch ausfallen zur Sicherung der Diagnose „SCS“. Erhöhte *UFC-Werte* sind in der SCS-Diagnostik verwertbar; da dieser Wert jedoch üblicherweise erst im Zusammenhang mit Cushing-Symptomen pathologisch erhöht gemessen wird, ist dieses Kriterium nicht von Fernandez-Real gefordert.

5.3) Konsequenzen der Diagnose „SCS“

Aus der Menge an Inzidentalom-Patienten die Fälle von SCS herauszufiltern, verfolgt zwei Ziele: In der Hauptsache, potentielle Folgen des Hyperkortisolismus und die Entwicklung von Cushing-Symptomen durch Therapie zu verhindern. Zum anderen aber auch, um im Falle einer Operation der Entwicklung einer NNR-Insuffizienz durch Substitution zu begegnen. Hier ist der CRH-Test eine adäquate Diagnostik zur Vorhersage eines postoperativen Glukokortikoidmangels (Huiras et al. 1989).

Im Falle einer hormonellen Tumoraktivität sollte eine Operation generell in Betracht gezogen werden, die beim Phäochromozytom und Aldosteronom unumstritten ist. Im Falle eines SCS ist die Indikation nicht eindeutig. Eine konventionelle Therapie ist denkbar, beispielsweise mit Aminoglutethimid als Adrenostatikum (von Barzon et al. 1999 bei bilateraler NN-Raumforderung angewandt), oder durch symptomatische Therapie der unspezifischen Krankheitszeichen (siehe Definition).

Andererseits war postoperativ bei den von Reincke et al. (1992) betreuten 8 Patienten mit SCS eine bessere Kontrolle von Adipositas in 100%, von Hypertonie in 50% und Diabetes in 100% mit entsprechend geringerem Medikamentenbedarf zu verzeichnen, ähnlich bei Osella et al. (1994). Dies lässt sich als Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Hyperkortisolismus und dem Metabolischen Syndrom werten. Die postoperative Glukokortikoidsubstitution unterschied sich nicht besonders von der bei CS-Patienten und musste im Mittel 17 Monate fortgeführt werden.

Langfristige Follow-up-Studien mit Inzidentalom-Patienten wie die von Barzon et al. (1999) sind zur Risikoeinschätzung von Komplikationen sehr wertvoll. Von Barzon wurden über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren (bis maximal 10 J.) 75 Patienten betreut und mit

biochemischer und bildgebender Diagnostik verlaufsbeobachtet. Es handelte sich um eine ausgewählte Gruppe nach Ausschluss einer Operationsindikation; die Patienten stammen aus der Vorjahresstudie (Barzon et al. 1998).

Als wichtigste Beobachtung entwickelte sich bei 5/75 Patienten ein Hyperkortisolismus, bei einem Patienten ein Phäochromozytom. Die Beobachtungsintervalle waren nach initialer Diagnose des Inzidentaloms zunächst 6 und 12 Monate, dann folgten jährliche Follow-up-Untersuchungen. Dieses Raster war eng genug, um das subklinische Stadium des Hyperkortisolismus bei 5 Patienten (in Form von pathologischem 1mg-DEXA-Test, aufgehobener Kortisolrhythmik, niedrigem ACTH und erhöhtem UFC) zu erfassen, bevor sich bei 2 dieser 5 Patienten ein manifestes CS nach insgesamt 8 bzw. 9 Jahren der Verlaufsbeobachtung entwickelte. Durch frühzeitige Operation zweier Patienten nach 2 bzw. 6 Beobachtungsjahren musste offenbleiben, ob hier ebenfalls ein CS entstanden wäre. Der 5. Patient, bei dem 2 Jahre nach Diagnose eines bilateralen Inzidentaloms ein SCS auftrat, wurde mit Aminoglutethimid konservativ behandelt.

Eine weitere wichtige Beobachtung von Barzon in der Follow-up-Diagnostik war das Wachstum der Tumoren bei 14/75 Patienten, darunter 2 SCS-Patienten. Bei den meisten dieser Fälle zeigte sich ein Wachstum um ca. 1cm mit nachfolgender Stagnation. Bei 2 Patienten ergab die Bildgebung im Verlauf eine 2. Raumforderung in der kontralateralen NN. Es konnte in keinem Fall ein Hinweis auf Malignität gewonnen werden: weder bei den 5/14 operierten Patienten, noch bei den 2/14 feinnadelpunktierten Patienten, noch bei den restlichen Patienten anhand typischer Anhaltspunkte in der Bildgebung.

Als Risikofaktoren für endokrine Aktivierung eruierte Barzon a) eine Tumorgöße > 3cm und b) eine seitenexklusive Aufnahme von szintigraphischen Tracern. Als signifikanter Risikofaktor für das Tumorwachstum stellte sich das Vorliegen von pathologischen endokrinologischen Parametern heraus.

Für ihr Patientenkontingent errechneten Barzon et al. ein kumulatives Risiko für die Entwicklung eines Hormonexzesses von 4% nach 1 Jahr und 9,5% nach 10 Jahren, für ein Wachstum des Tumors von 8% nach 1 Jahr und 22,8% nach 10 Jahren.

Abgesehen von Einzelfallberichten lässt sich dieses Komplikationsrisiko des SCS bislang nicht absichern, da nach Diagnosestellung die meisten Endokrinologen eine Operation anstreben. In den Fällen, in denen keine Operation erfolgte, fand sich eine Konstanz in den biochemischen und klinischen Parametern: in den 70er Jahren wurde von Charbonnel ein

Patient mit SCS über 5 Jahre verlaufsbeobachtet, bis dieser schliesslich, ohne Schaden genommen zu haben, in die Operation einwilligte. In einem Follow-up-Protokoll von Terzolo konnte bei einer Serie von 8 Patienten ein solches, über 1 Jahr konstantes Krankheitsbild dokumentiert werden (auch bei Bondanelli et al. 1997: 1/2 J bei einem Pat.). Terzolo et al. (1998) schlägt vor, statt von präklinischem „PCS“, besser von subklinischem Cushing-Syndrom „SCS“ zu sprechen, um die Hypothese der Weiterentwicklung zum overt CS aus dem Namen herauszunehmen. Ein anderes Argument gegen diese Krankheitssequenz bieten epidemiologische Daten: Das Haupterkrankungsalter für SCS liegt mit 40-50 Jahren höher als das des CS (Miyamori et al. 1994).

Auf die Entwicklung eines manifesten Kortisolexzesses bei initial unauffälligem Inzidentalom weisen jedoch neben Barzon et al. noch andere Autoren hin: unter der Betreuung durch Jockenhövel et al. (1992) erfüllte ein Inzidentalom-Patient im Verlauf die Kriterien des SCS; bei einem weiteren ließen sich nach 32 Monaten Beobachtungsintervall klinische Cushing-Stigmata feststellen. Hensen et al. (1990) beschreiben einen Patienten, bei dem sich ausgehend von einem SCS innerhalb von 9 Monaten ein CS mit Büffelnacken und striae distensae entwickelten.

Reincke et al. (1992) sehen in einer Analyse der endokrinologischen Parameter von 8 SCS-Patienten ein fließendes Spektrum des Hyperkortisolismus. Von oft anfänglich alterierter Tagesrhythmik (nach McLeod et al. 1990 sensitivster Parameter), über pathologische DEXA-Tests und schwache ACTH-Antwort im CRH-Test, bis hin zu erhöhtem UFC - was meist schon mit der Ausbildung von Cushing-Stigmata verbunden ist - sei eine Sequenz durchaus denkbar.

Der betreuende Arzt muss im Einzelfall das OP-Risiko gegen die Risiken des NN-Tumors mit latentem Hyperkortisolismus gegeneinander abwägen.

Bezüglich nahrungsabhängiger Kortisolsekretion ist lediglich ein Patient mit der subklinischen Form eines GIP-vermittelten Hyperkortisolismus beschrieben worden (Tsagarakis et al. 2001). Aufgrund mangelnder Fallzahlen und Beobachtungstudien ist es bislang nicht möglich, Aussagen über eine evtl. Sequenz zum nahrungsabhängigen CS zu machen.

6) Das Metabolische Syndrom

Unter dem „Metabolischen Syndrom“ (auch Wohlstandssyndrom oder Syndrom X) werden die oft gemeinsam auftretenden Risikofaktoren für Atherosklerose zusammengefasst. In erster Linie zählen dazu Hypertonie, Hypercholesterinämie und pathologische Glukosetoleranz, in zweiter Linie Adipositas und Hyperurikämie. Als weit verbreitete Störung mit ihrer prädisponierenden Bedeutung für zerebro- und kardiovaskuläre Erkrankungen hat das Metabolische Syndrom in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen.

Interessant ist die übernormale Prävalenz dieses Syndroms unter Patienten mit Inzidentalom der NN. Die Häufigkeit der Symptome des Metabolischen Syndroms wie Hypertonie, Adipositas und Diabetes mellitus ist bei Patienten mit SCS noch größer (Tabelle 4).

	Patienten mit Inzidentalom		Patienten mit manifestem
	endokrin inaktiv (n=58)	SCS (n=8)	CS (n=8)
Arterielle Hypertonie	46 %	75 %	62,5 %
Adipositas	36 %	50 %	12,5 %
Diabetes mellitus	21 %	25 %	12,5 %

Tabelle 4: Symptome des Metabolischen Syndroms bei Patienten mit Inzidentalom und bei Patienten mit Cushing-Syndrom (aus: Reincke et al. 1992)

Die Ähnlichkeit von Metabolischem Syndrom, SCS und Cushing-Syndrom hinsichtlich dieser Symptome lässt manche Autoren an eine pathophysiologische Verwandtschaft denken (Friedman et al. 1996). Reincke et al. (1996) fanden ein insulinstimuliertes Wachstum von NN-Karzinomzellen in vitro und äußerten die Vermutung, dass das Inzidentalom als Manifestation des Metabolischen Syndrom angesehen werden könnte.

Eine Untersuchung zur Klärung von kausalen Zusammenhängen zwischen Symptomen des Metabolischen Syndroms und des Hyperkortisolismus wurden von Walker et al. (1998)

durchgeführt. Hierbei konnte gezeigt werden, dass eine latent gesteigerte Glukokortikoid-Aktivität (gesteigerte Sekretion bei verminderter Metabolisierung und erhöhter Gewebesensitivität) bei Patienten mit familiärem Bluthochdruck in Zusammenhang mit Insulinresistenz und Adipositas vorkommt.

7) Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Nachdem bisher nur wenige Patienten mit manifestem, nahrungsabhängigen Cushing-Syndrom beschrieben wurden, stellt sich die Frage nach subklinischen Formen dieser Entität, die möglicherweise wesentlich häufiger zu identifizieren sind. Ein optimales Kollektiv zur Untersuchung dieser Frage besteht aus Patienten mit Inzidentalomen der Nebenniere und zugleich Symptomen des Metabolischen Syndroms, also fraglichen Zeichen eines subklinischen Hyperkortisolismus. Dies trifft auf die meisten Inzidentalom-Patienten zu.

Diese Studie untersucht eine GIP-Sensitivität der Kortisolsekretion bei NN-Zufallstumor-Patienten als eventuelle Ursache eines latenten Hyperkortisolismus und als mögliche pathophysiologische Rolle in der adrenalen Tumorgenese.

Fragen:

- 1) Führt orale Glukoseaufnahme - über eine pathologische entero-adrenale Achse - zu einem Anstieg des Kortisolspiegels bei Patienten mit NN-Inzidentalom?
- 2) Lässt sich dieser Kortisolanstieg durch Infusion von GIP reproduzieren?

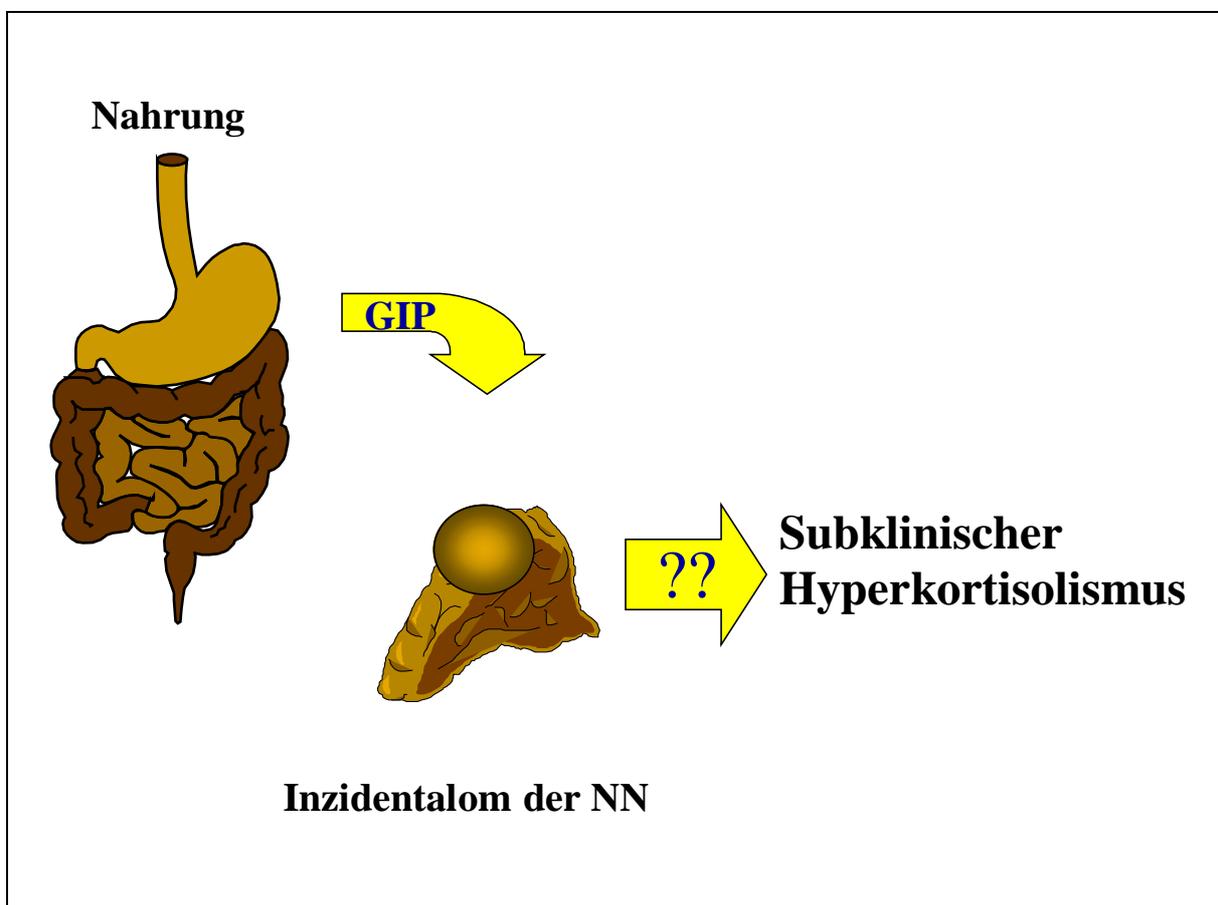


Abb. 7: Subklinischer, GIP-vermittelter Hyperkortisolismus

B) STUDIENTEILNEHMER, MATERIAL UND METHODEN

1) Studienteilnehmer

1.1) Patienten mit Inzidentalom

Die Studienpopulation dieser Studie bestand aus Patienten mit einer zufällig entdeckten Raumforderung im Bereich der Nebenniere. Patienten mit schweren Begleiterkrankungen wie Malignomen, Herzinsuffizienz > NYHA II und instabiler Angina pectoris wurden ausgeschlossen ebenso wie Patienten, bei denen die etablierten biochemischen Tests nach Diagnose eines Inzidentaloms eine endokrine Aktivität vermuten ließen und bei denen eine Adrenalektomie erwogen wurde. Insbesondere sollten die 24h-Urin-Katecholamine, das basale Plasma-ACTH und der DEXA-Test im Normbereich sein und keine Virilisierung vorliegen. Als Referenzgröße für die NN-Raumforderung wurde ein Durchmesser von 1,5 - 5cm festgelegt, so dass nach Berücksichtigung aller Ein- und Ausschlusskriterien (zusammengefasst in Tabelle 5) 15 Patienten eingeschlossen werden konnten. Bei diesen Patienten (7 Männer und 8 Frauen; Alter 22-72 Jahre) zeigte sich, dass fast alle ein Metabolisches Syndrom als erweiterten gemeinsamen Nenner aufwiesen, mit erhöhten Werten für BMI, HbA1c und Triglyzeriden. Außerdem nahmen die Patienten im Mittel $1 \pm 0,3$ antihypertensives Medikament ein (siehe Tabelle 8).

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
-Tumorgröße 1,5-5cm -ACTH basal normal -Katecholamine im 24h-Urin normal -im niedrigdosierten DEXA-Test Suppression auf <5mg	-Malignome/ andere schwere Krankheiten -Cushing-Stigmata -Virilisierung

Tabelle 5: Auswahlkriterien bei den Patienten mit Inzidentalom

1.2) Normalpersonen

Als Vergleichsgruppe wurde eine Kohorte mit jungen Normalpersonen ohne jegliche Erkrankungen zusammengestellt. Voraussetzung zum Einschluss war die Nichteinnahme von Medikamenten und oralen Kontrazeptiva, sowie eine unauffällige körperliche Untersuchung. Untersucht wurden 8 junge Erwachsene (1 Mann, 7 Frauen; Alter 22-28 Jahre), die sich zur Teilnahme an den Untersuchungen bereiterklärten. Aus Tabelle 8 ersichtlich sind normale Mittelwerte für BMI und Blutglukose (nüchtern und 2h-post-oGTT).

Einschlusskriterien: Alter < 30 Jahre, gesund, keine Medikamenteneinnahme, keine orale Antikonception (Pille), körperlicher Untersuchungsbefund unauffällig

Tabelle 6: Auswahlkriterien bei den Normalpersonen

1.3) Patienten mit Metabolischem Syndrom

Die hohe Prävalenz des Metabolischen Syndroms als mögliche Störgröße bei den Tumorpatienten veranlasste zur Rekrutierung einer zweiten Kontrollgruppe, bestehend aus Personen mit ähnlichen Begleitbefunden wie in der Inzidentalom-Gruppe. Kleinster gemeinsamer Nenner dieser neuen Gruppe sollte ein diätpflichtiger Diabetes mellitus Typ 2 sein (HbA1c-Wert von >6%). Darüber hinaus war zum Einschluss zumindest noch ein weiteres Symptom des Metabolischen Syndrom notwendig wie Hypertonie, Hypercholesterinämie, Hyperurikämie oder Adipositas (alle mit BMI >25). Die zusammengestellte Gruppe zeigte in ihren Mittelwerten für die o.g. Symptome des Metabolischen Syndroms eine gute Vergleichbarkeit zu der Gruppe der Tumorpatienten (Tabelle 8).

Auch die Patienten dieser Gruppe sollten nicht wegen Malignomen oder anderen schweren Erkrankungen in Behandlung sein (5 Männer und 2 Frauen, Alter 49-75 Jahre).

Einschlusskriterien: HbA1c > 6%, mindestens ein weiteres Symptom des Metabolischen Syndroms, keine Malignome/ anderen schweren Krankheiten

Tabelle 7: Auswahlkriterien bei den Patienten mit Metabolischem Syndrom

	Normalpersonen (n=8)	Patienten mit	
		Metabolischem Syndrom (n=7)	Inzidentalom (n=15)
Alter (Jahre)	25,6 ±0,6	67,6 ±3,6	58,3 ±3,3
Geschlecht	1 m / 7 w	5 m / 2 w	7 m / 8 w
Tumor-Größe	--	--	2,9 ±0,2
HbA1c (%)	--	7,5 ±0,67	5,8 ±0,21
BMI (kg/m ²)	21,4 ±1,3	29,6 ±1,1	28,1 ±1,1
Zahl der Antihypertensiva	keine	2,1 ±0,3	1,0 ±0,3

Tabelle 8: Primärdaten der Studienteilnehmer (±SEM)

Alle an der Studie teilnehmenden Personen wurden eingehend über die Prozedere und mögliche Gefahren aufgeklärt und bestätigten ihr Einverständnis auf dem Aufklärungsbogen.

2) Studiendesign

2.1) Voruntersuchung

Aus den Aktdaten waren bei den meisten Patienten die endokrinologischen Untersuchungsergebnisse ersichtlich und anhand dieser die Einschlusskriterien überprüfbar. Die Anamnese und klinische Untersuchung diente weiterhin bei allen Studienteilnehmern dem Ausschluss von Cushing-Stigmata bzw. Virilisierung. Bei wenigen erst neu diagnostizierten Patienten wurde die Abklärung von Dignität und endokrinologischer Inaktivität - im Rahmen der etablierten Tests - innerhalb der Studie durchgeführt.

Zur Bestimmung der basalen Kortisolsekretion erfolgte die Messung des freien Kortisols im 24h-Sammelurin, darüber hinaus wurde einmalig DHEA-S i.S. bestimmt.

Schliesslich beinhaltete die Voruntersuchung eine Abschätzung der Ausprägung eines Metabolischen Syndroms (Tabelle 9). Dazu gehörten die ebenfalls aus Nüchternblut bestimmten Werte für HbA1c, Cholesterin (HDL und LDL) und Triglyzeriden, die Messung von Körpergröße und Gewicht zur Errechnung des BMI, und schlussendlich die Medikamentenanamnese mit v.a. der Zahl der aktuellen Antihypertensiva als Maß für eine arterielle Hypertonie.

-
- 1) Kontrolle der Ein-/Ausschlusskriterien
 - 2) Sammeln von 24h-Urin zur Bestimmung des Urinary-free-cortisol (UFC)
 - 3) Bestimmung von DHEA-S i.S.
 - 4) Quantifizierung der Symptome des Metabolischen Syndroms

Tabelle 9: Parameter der Voruntersuchung

2.2) Hauptuntersuchung

An drei aufeinanderfolgenden Tagen wurde der Verlauf des Serumkortisolspiegels während *1. eines oralen Glukosetoleranztests (oGTT)* versus *2. eines intravenösen Glukosetoleranztests (ivGTT) + GIP-Infusion* versus *3. eines ivGTT + Placebo-Infusion* bestimmt (Abb. 8). Die Reihenfolge der beiden Infusionstage war randomisiert und für die

Untersuchungspersonen verblindet. Als Zeitpunkt für den Beginn der Untersuchung wählten wir den Vormittag mit 8.00 - 8.30 Uhr. Aufgrund der normalen nahrungsassoziierten Kortisolspiegel-Veränderungen in den Mittag- und Abendstunden wären Messergebnisse zu diesen Zeiten schwierig zu interpretieren gewesen. Ein reaktiver Anstieg aus dem normalen morgendlichen Abfall im Kortisol-Profil jedoch lässt sich gut von der physiologischen Kortisolsekretion differenzieren.

1. Tag (oGTT):

Der orale Glukosetoleranztest wurde standardisiert durchgeführt entsprechend der National Diabetes Data Group (1979). Jeder Testteilnehmer wurde angehalten, sich in den vorangehenden 48h kohlenhydratreich zu ernähren und 6 Stunden vor dem Test (wie an beiden anderen Tagen) weder feste noch flüssige Nahrung oder Nikotin zu sich zu nehmen. Zum Zeitpunkt 0min erhielt jede Person eine Zuckerlösung mit 75g Glukose und unterzog sich viertelstündigen Blutentnahmen von Zeitpunkt -30 bis +75min zur Bestimmung von Glukose- und Hormonwerten. Nur beim oGTT fand 2h nach Glukoseaufnahme noch eine Blutentnahme zur Blutzuckerbestimmung statt.

2. oder 3. Tag (ivGTT + GIP-Infusion):

Im Zeitraum von 0min bis +60min wurde eine kontinuierliche Infusion von GIP mit 1pmol/kgKG/min durchgeführt. In Kenntnis der insulinotropen Wirkung von GIP musste in Kombination mit diesem Peptid kontinuierlich über denselben Zeitraum Glukose (insgesamt 30g) infundiert werden, um eine Unterzuckerung zu verhindern.

2. oder 3. Tag (ivGTT + Placebo-Infusion):

Dieselbe Menge Glukose wurde am jeweils anderen Tag nur mit Placebo kombiniert und ebenfalls von 0min bis +60min i.v. appliziert (ivGTT). Insofern diente also die Infusion von Glukose + Placebo (mit vergleichbaren konsekutiven Blutzuckerwerten, aber ohne intestinale Mediatorfreisetzung) als Placebokontrolle für eine adrenokortikotrope GIP-Wirkung. Die Blutentnahmen erfolgten im wie am ersten Tag etablierten, viertelstündigen Rhythmus.

Für die Infusion war die Anlage eines zweiten peripheren Venenverweilkatheters am anderen Arm notwendig. Zum Offenhalten dieses Zugangs während der Vorlaufzeit wurde über einen Perfusor (Fa. Fresenius) 1ml/min NaCl 0,9% perfundiert. Der Perfusor wurde dann für die am Zeitpunkt 0min beginnende, einstündige Infusion mit der vorbereiteten GIP- oder Placebolösung bestückt. Bei gleicher Konzentration von GIP bemaß sich die Dosierung an der eingestellten Perfusor-Flussrate. Der auf das Körpergewicht abgestimmte Flow ermöglichte der Vergleichbarkeit dienliche, identische Serumspiegel von GIP. Durch einen Infusomaten

(Fa. IVAC) wurden über einen zweiten Anschluss des Dreiwegehahns die 10%ige Glukoselösung (300ml) geleitet.

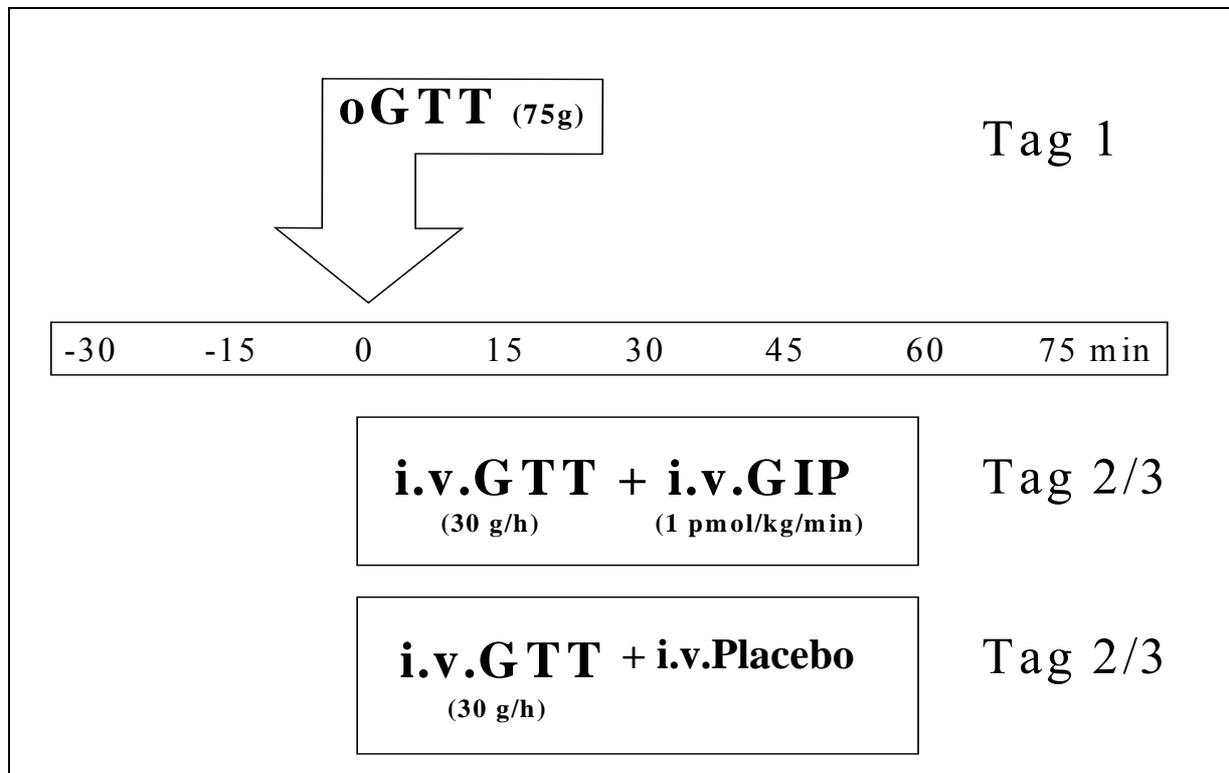


Abb. 8: Design der Hauptuntersuchung

Aufgrund des auch während paralleler Glukosegabe noch vorhandenen Hypoglykämierisikos unter GIP-Infusion wurde in regelmäßigen Abständen der Blutzucker mit der Streifen-Schnelltest-Methode bestimmt. Im Falle eines Absinkens unter 50mg% wäre eine zusätzliche Glukosegabe notwendig geworden; hierzu blieben die Infusionssysteme auch nach durchgeführter Infusion noch angeschlossen. Jeder Studienteilnehmer wurde während dieser Untersuchungen intensiv betreut und auf eventuelle Nebenwirkungen beobachtet. Außerdem wurde auf mögliche Unterzuckerungssymptome wie Schwindel, Übelkeit, Schweißausbrüche oder Zittern hingewiesen. Im Falle solcher Beschwerden nach der Untersuchung sollte der Betreffende mit Zuckeraufnahme reagieren und umgehend einen Arzt aufsuchen.

2.3) GIP

GIP wurde von Bachem biochemica GmbH, Heidelberg bezogen. Das Peptid mit einem Molekulargewicht von 4987,3 wird in einer Reinheit von >94% Hepatitis- und HIV-frei geliefert. Die sterile Filtration und Testung auf Pyrogenfreiheit erfolgte in der Apotheke der Universitätsklinik Marburg. Die gefriergetrocknete Präparation wurde vor Studienbeginn in einer einprozentigen Human-Serumalbumin-Lösung aufgenommen.

Die Dosierung sollte möglichst physiologische, mit postprandialen Werten des endogenen GIP vergleichbare Serumspiegel hervorrufen. Die empirische Dosis belief sich auf Grundlage der Vorstudien von Nauck et al. (1993) auf 1pmol/kgKG/min. Dazu verdünnten wir die 0,05mg/1ml des Peptids auf 47,5ml 0,9%iges NaCl und 2,5ml 10%iges Human-Serumalbumin in einer Perfusorspritze. Die Flussrate des Perfusors bemaß sich nach dem Körpergewicht der untersuchten Person.

2.4) Versicherung und Ethikkommission

Gegen unerwartete Punktions- und Applikationszwischenfälle wurde beim Gerling-Konzern eine Probandenversicherung abgeschlossen. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigt.

3) Probensammlung und -analyse

3.1) Probensammlung

Voruntersuchung

24h-Urin-Sammlung: Die Sammlung von Urin sollte an einem Tag unter Meidung von außergewöhnlichen Stresssituationen erfolgen. Jeder Studienteilnehmer wurde angeleitet, den ersten Urin bei Sammelbeginn zu verwerfen und fortan jede Miktio bis zur letzten, genau 24h später, im Gefäß zu sammeln. Die Gesamtmenge sollte notiert und daraus ein 10ml-Aliquot im mitgegebenen Röhrchen entnommen werden. Bis zur Kortisolbestimmung lagerten die Aliquots bei -20 °C.

Speichelsammlung: Die Speichelsammlung sollte ebenfalls unter Alltagsbedingungen durchgeführt werden, allerdings nur von 8⁰⁰ - 22⁰⁰ Uhr, beginnend vor dem Frühstück bis nach dem Abendessen. Zur Sammlung diente ein verschließbares Doppelröhrchen, aus dessen innerem Kunststoffbehälter ein Wattebausch (Baumwollsalivette von der Fa. Sarstedt) zu entnehmen und für 1-3min in die Wangentasche zu legen war. In vollgesogenem Zustand sollte der Bausch wieder verschlossen und das Röhrchen mit der entsprechenden Uhrzeit beschriftet werden. Wichtig an diesem Sammeltag war, nur maximal 4 Mahlzeiten einzunehmen und die genaue Uhrzeit jeweils auf einem Formblatt zu notieren. Die eingesandten Proben wurden umgehend verarbeitet, indem der Speichel in den äußeren Kunststoffbehälter abzentrifugiert (bei 5000 U/min für 5min) und dann ebenfalls tiefgefroren wurde.

Nüchternblutentnahme: Aus einer nüchtern entnommenen Blutprobe wurden die Werte für HbA1c, DHEA-S, Aldosteron sowie Gesamtcholesterin, HDL, LDL und Triglyzeride bestimmt.

Hauptuntersuchung

Zur regelmäßigen Blutentnahme während der Hauptuntersuchung war die Anlage eines peripheren Venenverweilkatheters mit Dreiwegehahn erforderlich. Der Totraum in diesem System machte es jedoch notwendig, zur Vermeidung von Koageln nach jeder Blutentnahme mit 2ml NaCl 0,9% zu spülen. Vor der nächsten Blutentnahme musste dann die im System stehende Flüssigkeit durch eine 2ml-Spritze vorgezogen und verworfen werden, um einen Verdünnungseffekt der Probe zu verhindern. Nach der Anlage des Venenkatheters begann die

halbstündige Vorlaufzeit. Diese Ruhephase war nach der Anreise und dem Punktionsstress notwendig zur Normalisierung von hierdurch provozierten Hormonspiegelveränderungen. Je nach Ausmass des Punktionsstress konnte durch den Untersucher die Ruhezeit um eine Viertelstunde verlängert werden. Ein Blutentnahme-Intervall von 15min ermöglichte eine genügend engmaschige Bestimmung der Hormonparameter. Jede Blutentnahme füllte über einen Multiadapter eine Serum-Monovette, ein EDTA- und ein Laktat-Röhrchen zur Bestimmung von Kortisol, ACTH bzw. Glukose. Frühzeitig nach Abnahme des Blutes wurden die Röhrchen (außer Laktat) gekühlt und abzentrifugiert (5000 U/min für 5min). Nach Sammlung aller Blutproben des jeweiligen Tages fand das Abseren und Einfrieren aller zentrifugierten Röhrchen gemeinsam statt.

3.2) Probenanalyse

Hormonparameter: Sämtliche Hormonwerte aus den gesammelten Proben wurden im Endokrinologischen Labor der Uniklinik Würzburg analysiert. Dazu gehörten Kortisol im Serum, Speichel und Urin, ACTH, Aldosteron und DHEA-S.

Testprinzipien: Die Bestimmung von ACTH basiert auf dem Prinzip des luminometrischen Immuno-Sorbant Assay (LISA). Für alle anderen Hormone kommt das Grundprinzip des Radioimmunoassays (RIA) zur Anwendung. Beim LISA binden die relativ geringen Mengen ACTH als Antigen an wandständige, spezifische Antikörper im Teströhrchen. In Folge zugegebene, lumineszenzmarkierte Antikörper binden, ebenfalls spezifisch, nach dem Sandwich-Prinzip an das nunmehr wandständige ACTH. Die im Luminometer quantifizierbare Tracermenge ist direkt proportional zur Analytkonzentration der Probe. Die genaue Hormonkonzentration wird anhand einer - durch Standardproben aufgestellten - Eichkurve ermittelt. Das Prinzip des RIAs besteht in einer Konkurrenz von Probenhormon mit radioaktiv-markiertem Hormon (Tracer) um eine begrenzte Anzahl wandständiger Antikörper. Die anschließend gemessene Menge gebundener Radioaktivität ist bei diesem Assay umgekehrt proportional zur Analytkonzentration.

Testdurchführung: Das Prozedere aller Hormonanalysen orientierte sich an den beiliegenden Arbeitsprotokollen der verwendeten kommerziellen Kits. Von der Firma Brahms-Diagnostika (Berlin) bezogen wir den Kit für ACTH, von der Firma Orion-Diagnostika den Kit für Kortisol im Speichel und von der Firma Biermann (Bad Nauheim) die

Kits für die restlichen Parameter. Als Tracer diente beim LISA ein Acridium-markierter Maus-Antikörper, beim RIA ein J-125-markiertes Kortisolantigen. Die durch das Luminometer (LISA) bzw. den γ -Counter (RIA) ermittelten Werte stellen Mittelwerte aus Doppelbestimmungen dar.

Nicht-Hormonparameter: Glukose, HbA1c, Gesamtcholesterin, HDL, LDL, und Triglyzeride wurden vom Zentrallabor der Uniklinik Würzburg bestimmt. Als Testprinzip kam bei Glukose die Hexokinase-Methode zur Anwendung, bei allen Fettwerten der enzymatische Farbttest. Die Bestimmungen wurden an einem Hitachi 747-Analysegerät der Fa. Boehringer, Mannheim, durchgeführt.

3.3) Statistik

Zur Vergleichbarkeit der Studienteilnehmer war es notwendig, die Hormonparameter in Prozent mit 100% an Zeitpunkt 0min anzugeben. Der Vergleich der verschiedenen Studiengruppen erforderte eine Mittelwertberechnung innerhalb jeder Gruppe und die Angabe des Standardfehlers für jeden einzelnen Zeitpunkt.

Um Unterschiede der individuellen Hormonspiegelverläufe zu quantifizieren, war es sinnvoll, die Hormonantwort jeder Person als Integral auszudrücken. Wir begrenzten das Integral auf den Zeitraum der erwarteten Antwort, nämlich während der Infusion bzw. bis +60min nach oraler Glukoseaufnahme. In den Wert für die „Area under the curve“ (AUC) gehen somit 5 Messwerte von Zeitpunkt 0min bis +60min ein.

Bezüglich der Kortisolantwort war es im Sinne der Fragestellung wichtig, die orale mit der i.v.-Applikationsform von Glukose zu vergleichen. Die Kortisol-AUC_{net} als Differenz zwischen AUC_{ogtt} und AUC_{ivgtt} stellt in dieser Hinsicht ein individuelles Maß für die Netto-Kortisolantwort des oralen Glukose-Applikationsweges, also ein Maß für die Nahrungsabhängigkeit der Kortisolsekretion dar.

Signifikanzanalysen wurden mithilfe des ANOVA-factorial-Testes durchgeführt.

C) ERGEBNISSE

1) Ergebnisse der Voruntersuchung

Die im Rahmen der Voruntersuchung bestimmten Werte sind sämtlich aus Tab. 10a ersichtlich (relevante Signifikanzangaben siehe Tab. 10b).

	Normalpersonen (n=8)	Patienten mit	
		Metabolischem Syndrom (n=7)	Inzidentalom (n=15)
BMI (kg/m ²)	21,4 ±1,3	29,6 ±1,1	28,1 ±1,1
Zahl der Antihypertensiva	keine	2,1 ±0,3	1,0 ±0,3
Blutzucker			
Nüchtern-Blutzucker (mg/dl)	76 ±2.0	118 ±9.1	111 ±15.4
Blutzucker 2h-post-oGTT (mg/dl)	89 ±5.8	254 ±29.6	204.3 ±29.2
Glukose-AUC (mg/dl/min)	10699 ±434	17390 ±1333	18057 ±1818
HbA1c (%)	--	7.5 ±0.67	5.8 ±0.21
Fettstoffwechsel			
Gesamtcholesterin (mg/dl)	188.7 ±8.6	182.0 ±12.0	219.5 ±11.7
HDL-Cholesterin (mg/dl)	49.1 ±3.3	27.4 ±2.9	34.5 ±2.8
LDL-Cholesterin (mg/dl)	124.0 ±9.0	120.3 ±11.8	153.6 ±10.0
Triglyzeride (mg/dl)	119.3 ±52.9	179.7 ±50.8	158.1 ±21.6
Hormonparameter			
UFC (µg/die)	46,7 ±3,6	22,4 ±3,4	44,1 ±5,6
DHEA-S (ng/ml)	3084 ±827,7	614.6 ±97,0	1049,5 ±211,5

Tabelle 10a: Ergebnisse der Voruntersuchung (incl. BZ-Ergebnisse von C2.1), (± SEM)

Glukose-AUC = Integral der Blutzucker im oGTT, Zeitpunkt 0 bis +75min

	Inzidentalom- Patienten versus Pat. mit Metabolischem Syndrom	Inzidentalom- Patienten versus Normalpersone n	Pat. mit Metabolischem Syndrom versus Normalpersonen
BMI (kg/m ²)	n.s.	<0,01	<0,01
Zahl der Antihypertensiva	<0,01	<0,01	<0,01
Blutzucker			
Nüchtern-Blutzucker (mg/dl)	n.s.	n.s.	n.s.
Blutzucker 2h-post-oGTT (mg/dl)	n.s.	n.s.	<0,01
Glukose-AUC (mg/dl/min)	n.s.	<0,05	n.s.
HbA1c (%)	<0,05	-	-
Fettstoffwechsel			
Gesamtcholesterin (mg/dl)	<0,05	n.s.	n.s.
HDL-Cholesterin (mg/dl)	n.s.	<0,01	<0,01
LDL-Cholesterin (mg/dl)	n.s.	n.s.	n.s.
Triglyzeride (mg/dl)	n.s.	n.s.	n.s.
Hormonparameter			
UFC (µg/die)	<0,05	n.s.	<0,05
DHEA-S (ng/ml)	n.s.	<0,01	<0,01

Tabelle 10b: Signifikanzangaben für die in Tab. 10a dargestellten Werte

2) Ergebnisse der Hauptuntersuchung

2.1) Blutzuckerspiegel während oGTT, ivGTT+Placebo und ivGTT + ivGIP

Die konstante Infusion von 30g Glukose über 60min (ivGTT) erzielte, verglichen mit den beim oGTT gemessenen Werten, ähnliche Blutzuckerspiegel (Abb. 9a). Dabei führte der ivGTT in Kombination mit der GIP-Infusion (ebenfalls 60min) über den insulinotropen Effekt von GIP erwartungsgemäß zu einem im Mittel reduzierten Blutzuckeranstieg. Die Differenz zu den BZ-Werten im ivGTT in Kombination mit der Placebo-Infusion lag – entsprechend den Ergebnissen von Nauck et al. (1993) – bei 20-50%. Signifikant war diese Differenz ab Zeitpunkt +45min bei den Normalpersonen ($p < 0,01$).

Bei keinem Studienteilnehmer war eine zusätzliche Gabe von Glukose notwendig, da nie BZ-Werte $< 50\text{mg}\%$ gemessen oder Hypoglykämie-Zeichen beobachtet wurden.

In beiden Patientengruppen (Pat. mit Inzidentalom und Pat. mit Metabolischem Syndrom) kam es - im Vergleich zu den Normalpersonen - im oGTT zu einem deutlich ausgeprägteren BZ-Anstieg (BZ-Werte nach 120min $204 \pm 29,2\text{mg}\%$, n.s.,

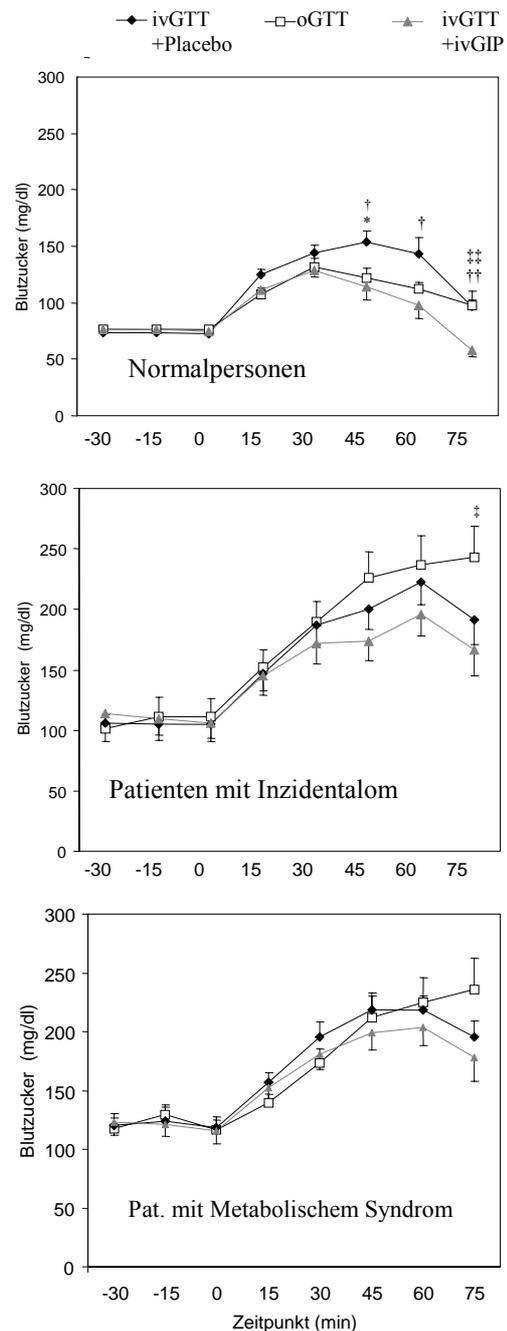


Abb. 9a: Blutzuckerspiegel während oGTT, ivGTT + Placebo und ivGTT+ivGIP

Statistische Signifikanz von oGTT vs. ivGTT +Placebo mit (*) für $p < 0,05$ und (**) für $p < 0,01$; von oGTT vs. ivGTT+ivGIP mit (‡) für $p < 0,05$ und (‡‡) für $p < 0,01$; von ivGTT+Placebo vs. ivGTT+ivGIP mit (†) für $p < 0,05$ und (††) für $p < 0,01$

bzw. $254 \pm 29,6\text{mg}\%$, $p < 0,01$; Normalpersonen $89 \pm 5,8\text{mg}\%$).

Im Einzelnen konnte bei 7 Inzidentalom-Patienten und 5 Patienten mit Metabolischem Syndrom durch oGTT-2h-Werte von $>200\text{mg}\%$ ein manifester Diabetes mellitus diagnostiziert werden.

2.2) Serumkortisolspiegel während oGTT, ivGTT+Placebo und ivGTT + ivGIP

Abbildung 9b gibt die gemessenen Serumkortisolwerte – als Mittelwert der Gruppe je Zeitpunkt; Werte in % mit 100% an Zeitpunkt 0min – wieder.

Die Normalpersonen zeigten an allen drei Untersuchungstagen das physiologische morgendliche Absinken der Kortisolspiegel.

Bei den Patienten mit Inzidentalom konnten im ivGTT mit Placebo oder ivGIP ebenfalls abfallende Kortisolspiegel gemessen werden. Im Vergleich dazu kam es im oGTT zu einem statistisch signifikanten Anstieg der Kortisolwerte. Dieser Anstieg beginnt bei +15min (95%) und erreicht sein Maximum bei +60min (105%; $p < 0,01$ i.Vgl. zu den Werten bei ivGTT+Placebo an diesem Zeitpunkt). Die an Zeitpunkt +75min diskret ansteigenden Kortisolwerte im ivGTT + ivGIP sind nicht signifikant und aufgrund ihrer zeitlichen Verzögerung am ehesten auf die BZ-Veränderungen zurückzuführen.

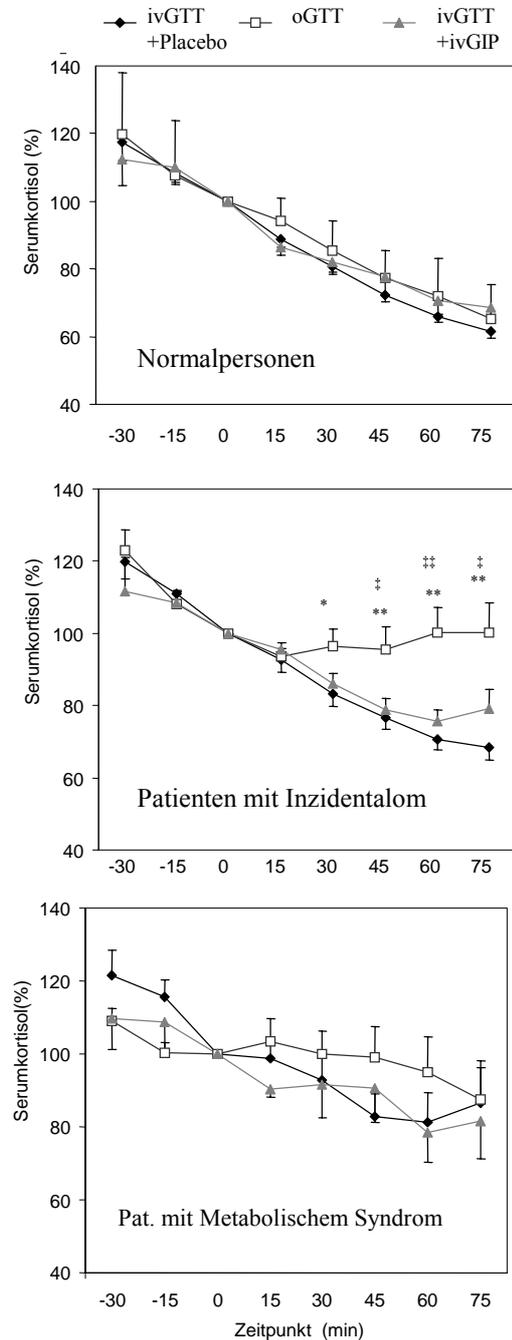


Abb. 9b: Serumkortisolwerte während oGTT, ivGTT+Placebo und ivGTT+ivGIP; Werte in % mit 100% an Zeitpunkt 0min (Signifikanzwerte siehe 9a)

Die Patienten mit Metabolischem Syndrom zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den gemittelten Kortisolkurven je Untersuchungstag. Allerdings war der Abfall des Serumkortisols im Rahmen der normalen Tagesrhythmik weniger stark ausgeprägt als bei Normalpersonen und Patienten mit Inzidentalom. Die morgendlichen Kortisol-Nüchternwerte (3 Werte je Studienteilnehmer an -30min) liegen mit gemittelt 15,7µg/dl niedriger als die der Normalpersonen (20,7µg/dl; $p < 0,05$) und der Inzidentalom-Patienten (16,2µg/dl; n.s.).

Infundiertes GIP führte im Vergleich zu ivPlacebo bei keiner der untersuchten Personen zu einem deutlich unterschiedlichen Kortisolverlauf.

2.3) Plasma-ACTH-Werte bei oGTT, ivGTT+Placebo und ivGTT + ivGIP

Abb. 9c gibt die analog zum Serumkortisol bearbeiteten Werte für Plasma-ACTH wieder.

Bei den Normalpersonen wurde im oGTT der tagesrhythmiktypische Abfall der Plasma-ACTH-Spiegel beobachtet – ebenso beim ivGTT mit Placebo- oder GIP-Infusion.

Die Patienten mit Inzidentalom zeigen im oGTT einen Anstieg der ACTH-Werte, der im Vergleich zu den während ivGTT mit Placebo/GIP-Infusion gemessenen Werten statistisch signifikant ist.

Unter Einbeziehung der Serumkortisolwerte (C2.2) zeigt sich individuell als auch in den Gruppenmittelwerten eine Korrelation zwischen ACTH- und Kortisolspiegeln. Jeder Anstieg der Serumkortisolwerte ist

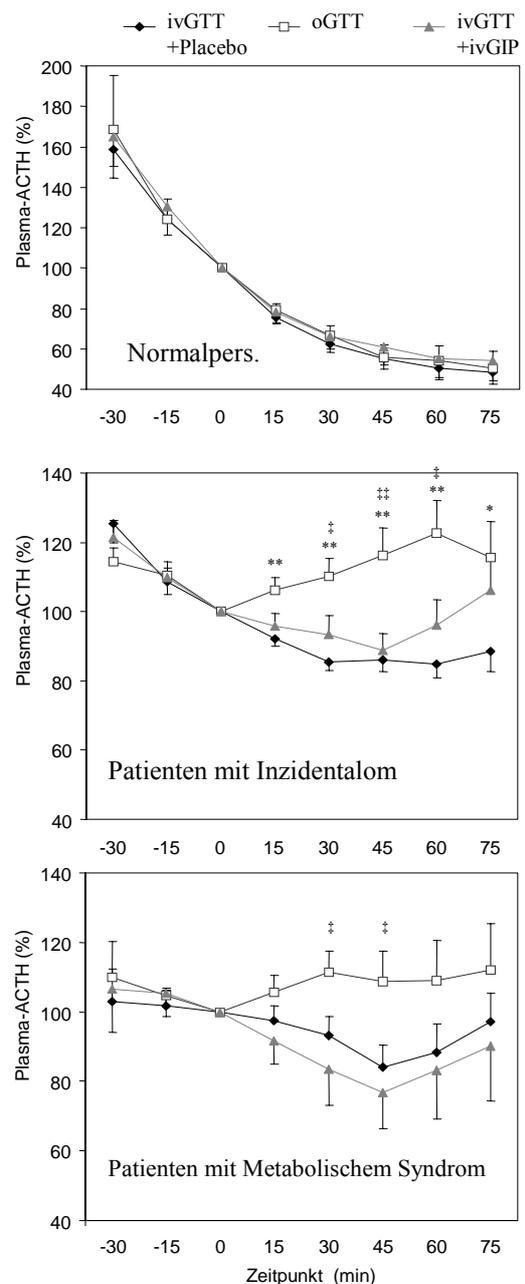


Abb. 9c: Plasma-ACTH-Werte während oGTT, ivGTT+Placebo und ivGTT+ivGIP; Werte in % mit 100% an Zeitpunkt 0min (Signifikanzwerte siehe 9a)

verbunden mit einem Anstieg der Plasma-ACTH-Werte.

Die gelegentliche Verlängerung der Vorlaufzeit bei punktionsbedingtem Stress erwies sich als sinnvoll. Hierdurch konnten sich die kurzfristig erhöhten ACTH- und auch Kortisolspiegel normalisieren, so dass der als 100% gesetzte Wert an Zeitpunkt 0min eine mit den anderen Tagen vergleichbare Größe hatte.

Die morgendlichen Nüchtern-ACTH-Werte – gemittelt aus den 3 Absolutwerten der jeweils ersten Blutentnahme eines Tages – lagen bei den Patienten mit Inzidentalom im Mittel ($14,9 \pm 2,1$ pg/ml) niedriger als bei den Patienten mit Metabolischem Syndrom ($20,7 \pm 3,7$ pg/ml, n.s.) und den Normalpersonen ($29,9 \pm 6,7$ pg/ml, $p < 0,01$).

2.4) Abhängigkeit der Kortisolsekretion von der oralen Glukosegabe

Um die individuelle Kortisolsekretion der Patienten während des oGTT zu analysieren, wurde bei jedem Patienten der Nettowert der Kortisolsekretion errechnet. Hierfür wurde von dem Wert der zeitintegrierten Kortisolsekretion im oGTT der Wert der zeitintegrierten Kortisolsekretion während des ivGTT mit Placeboinfusion subtrahiert (Vgl. B3.3).

Die Analyse dieser Kortisol-AUC_{net} zeigt bei den Inzidentalompatienten eine vermehrte Heterogenität bzgl. dieses Parameters. Bei 4 der 15 Inzidentalompatienten fand unter oraler Glukosegabe eine deutlich gesteigerte Netto-Kortisolsekretion statt („Responder“). Die übrigen 11 Inzidentalompatienten zeigten keine gesteigerte Netto-Kortisolsekretion („Non-Responder“). Keiner der Patienten mit metabolischem Syndrom wies eine gesteigerte Netto-Kortisolsekretion nach oraler Glukosegabe auf (Abb. 10).

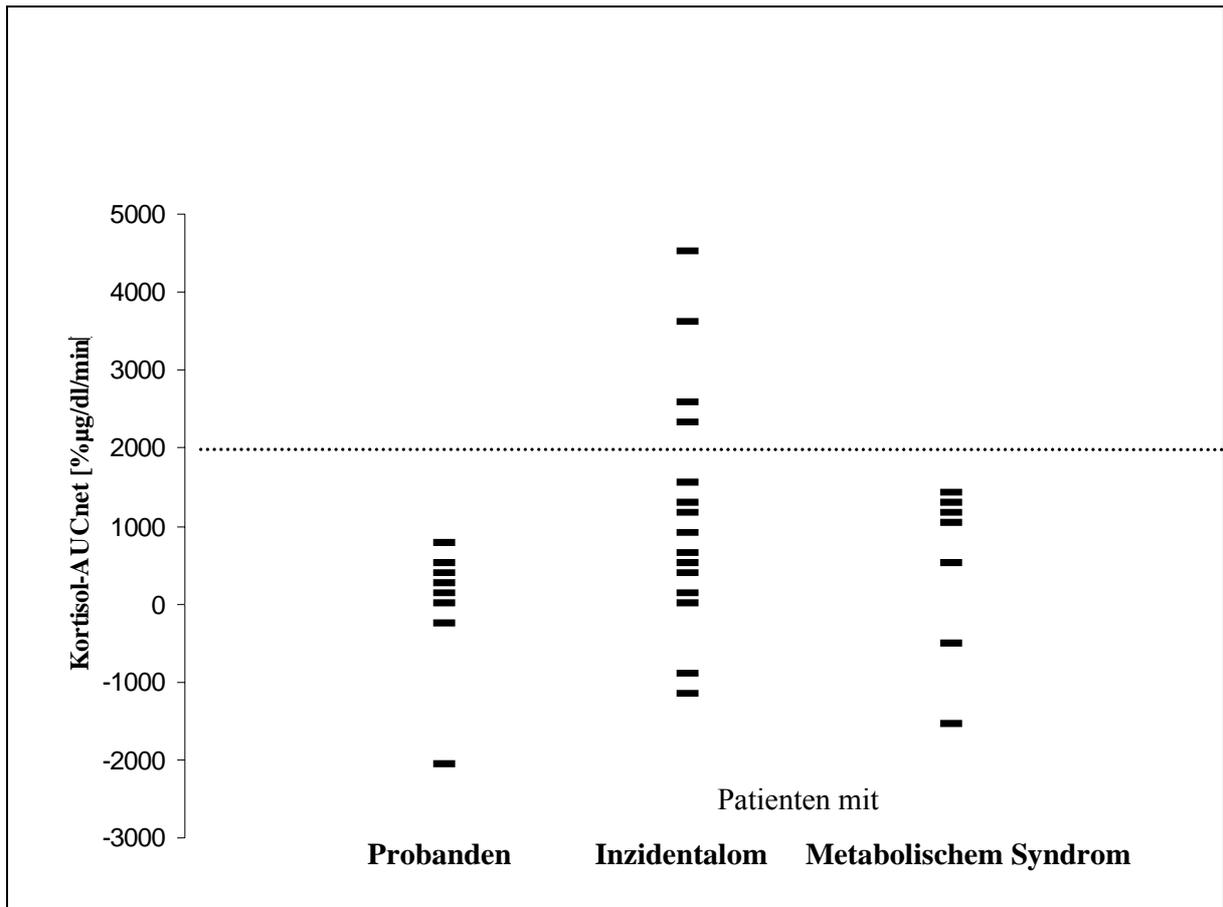


Abb. 10: K cortisol-AUC_{net}-Werte jeder Untersuchungsperson: errechnet durch die Formel (Integral der K cortisolspiegel im oGTT) – (Integral der K cortisolspiegel im ivGTT + Placebo), jeweils von Zeitpunkt 0min bis +60min

2.5) Evaluation der Untergruppen bei den Patienten

Bei den Untergruppen der Inzidentalompatienten („Responder“ und „Non-Responder“) verlaufen die gemittelten Plasma-ACTH- und Serumkortisolspiegel im oGTT wie in Abb. 11 dargestellt.

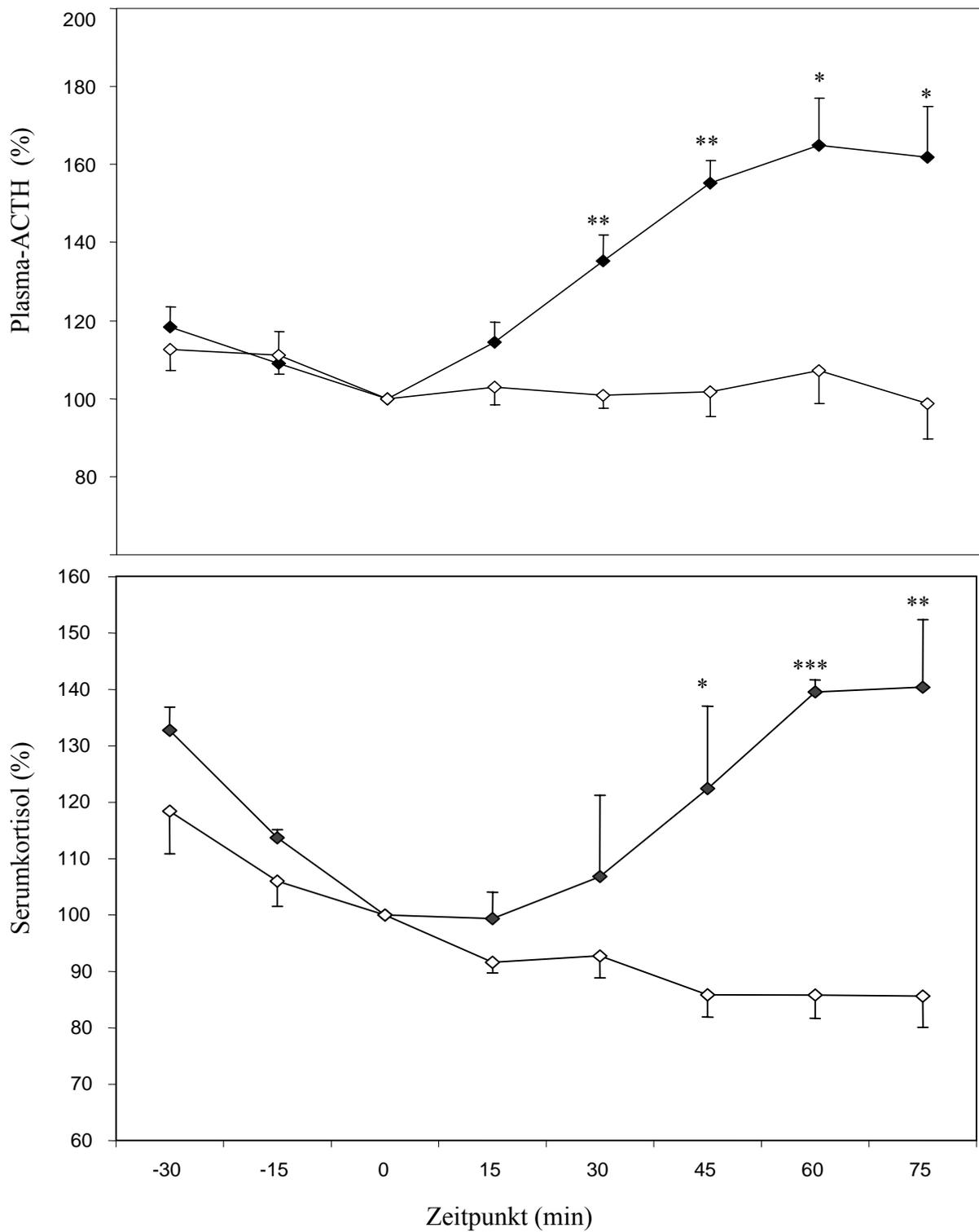


Abb. 11: Mittelwertkurven der Plasma-ACTH- und Serumkortisolspiegel im oGTT der „Responder“ (◆, n=4) und „Non-Responder“ (◇, n=11); (Werte in % mit 100% an Zeitpunkt 0min; Statistische Signifikanz mit (*) für $p < 0,05$, (**) für $p < 0,01$ und (***) für $p < 0,001$)

Ein Vergleich der beiden Untergruppen zeigt die in Tabelle 12 aufgeführten Unterschiede. Hervorzuheben sind bei den „Respondern“ mit im Mittel tendentiell größerem Tumor ($3,2 \pm 0,3 \text{ cm}$ vs. „Non-Responder“ $2,8 \pm 0,2 \text{ cm}$, $p=0,27$) diskret niedrigere Nüchtern-ACTH-Werte ($12,0 \pm 3,2 \text{ pg/ml}$ vs. „Non-Responder“ $16,0 \pm 2,6 \text{ pg/ml}$, $p=0,42$), aber signifikant höhere 24h-Urinkortisolwerte ($64,8 \pm 6,89 \mu\text{g/die}$ vs. „Non-Responder“ $36,6 \pm 5,9 \mu\text{g/die}$, $p=0,021$). In diesem Parameter bestand ein noch größerer Abstand zu den Patienten mit Metabolischem Syndrom ($22,4 \pm 3,4 \mu\text{g/d}$), jedoch nicht zu den Normalpersonen ($46,7 \pm 3,6 \mu\text{g/d}$, siehe Abb. 12). Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Metabolic clearing rate des Kortisols einen Altersgang zeigt und beim Jugendlichen höhere UFC-Werte gemessen werden als im Alter (Kaiser/Kley, 1999).

	Inzidentalom-Patienten		p-Wert
	„Respondern“ (n=4)	„Non-Responder“ (n=11)	
Alter (Jahre)	46,5 ±8,2	62,6 ±2,6	0,025
Kortisol-AUC _{net} (% $\mu\text{g/dl/min}$)	3679,0 ±504,9	236,2 ±361,6	<0,0001
24h-Urin-Kortisol (UFC, $\mu\text{g/24h}$)	64,8 ±6,8	36,6 ±5,9	0,021
Nüchtern-ACTH (pg/ml)	12,0 ±3,2	16,0 ±2,6	0,42
Tumor-Größe (cm)	3,2 ±0,3	2,8 ±0,2	0,27
BMI (kg/m ²)	24,9 ±0,9	28,7 ±1,3	0,10
Kortisol (mg/dl) nach 1-3mg Dexamethason (DEXA-Test)	2,28 ±0,8	2,58 ±0,4	0,71
HbA1c (%)	5,6 ±0,4	5,9 ±0,3	0,70
Glukose-AUC (mg/dl/min)	19264 ±2486	17618 ±2358	0,70

Tabelle 12: Vergleich der Patienten-Untergruppen (\pm SEM)

Kortisol-AUC_{net} = (Integral der Kortisolspiegel im oGTT) – (Integral der Kortisolspiegel im ivGTT + Placebo); jeweils von Zeitpunkt 0min bis +60min.

Glukose-AUC als Integral der Blutzuckerwerte im oGTT von Zeitpunkt 0min bis +75min

Nüchtern-ACTH als Mittelwert einer Gruppe, einschl. je 3 Werten am Zeitpunkt –30min pro Patient

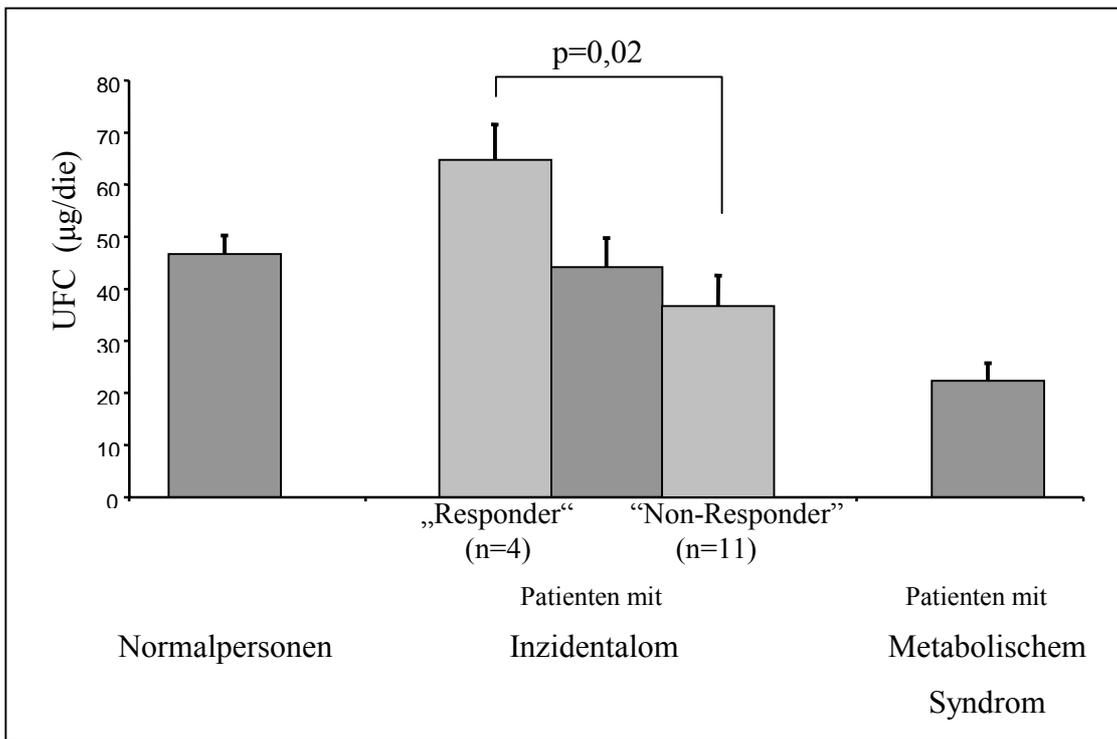


Abb. 12: Vergleich der Gruppen-Mittelwerte für Urinary free cortisol (UFC)

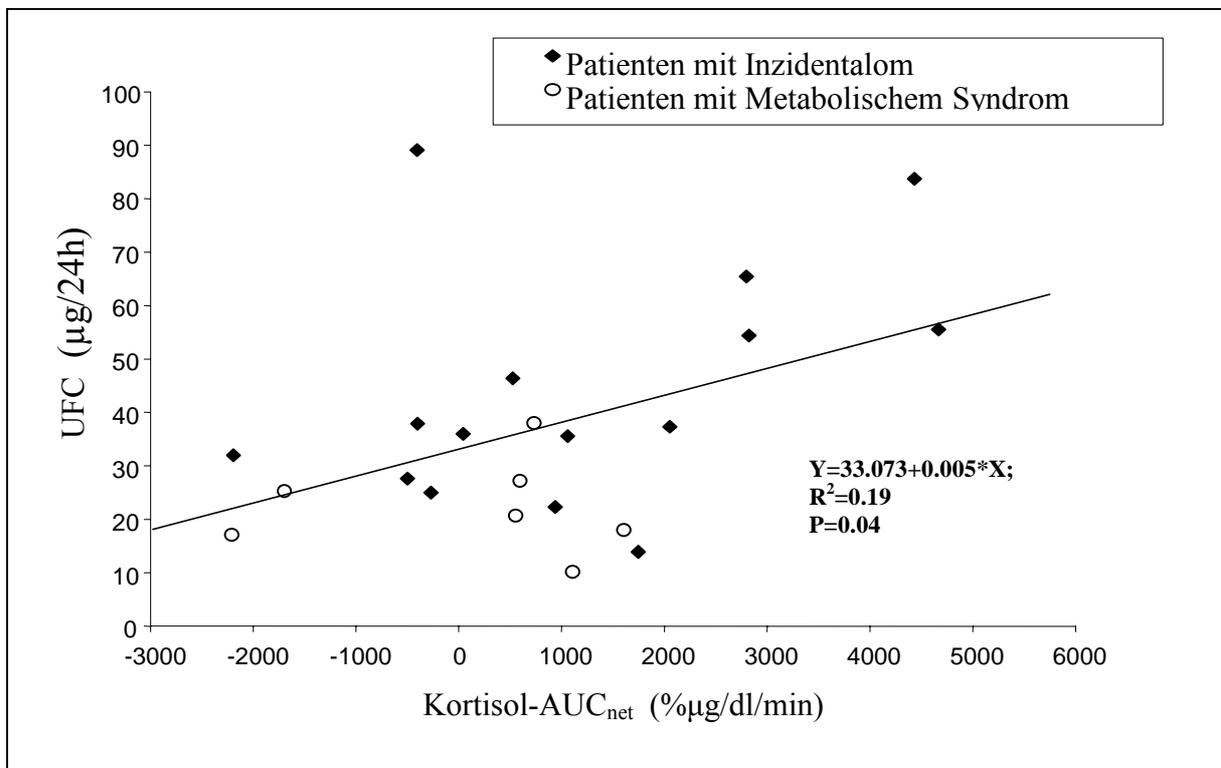


Abb. 13: Korrelation zwischen Kortisol-AUC_{net} und den Einzelwerten für Urinary free cortisol (UFC) bei den Inzidentalom-Patienten. Kortisol-AUC_{net} = (Integral der Kortisolspiegel im oGTT) – (Integral der Kortisolspiegel im ivGTT + Placebo); jeweils von Zeitpunkt 0 bis +60min.

Innerhalb der Inzidentalom-Patientengruppe zeigt sich eine Korrelation zwischen den Werten für AUC_{net} und UFC mit $r^2=0,19$ und $p=0,04$ (Abb. 12).

Bezüglich anderer Parameter ergaben sich keine augenfälligen Unterschiede. Die „Responder“ unterschieden sich nicht hinsichtlich Glukosetoleranz, BMI oder DEXA-Test von den „Non-Respondern“ (s. Tabelle 12).

4) Adverse events

Abgesehen von leichten Stressreaktionen bei der Anlage des Venenverweilkatheters verliefen die Untersuchungen komplikationslos. Unter GIP waren außer einem Absinken des Blutzuckers auf Werte $> 50\text{mg}\%$ keine direkten oder indirekten Wirkungen zu beobachten. Bei 3 Probanden trat innerhalb von einer Woche nach der Hauptuntersuchung an den Einstichstellen der Venenkatheter ein juckendes, makulopapulöses Erythem auf. Nach dermatologischer Abklärung mit Verdacht auf allergische Reaktion vom Typ IV verschwanden die Beschwerden innerhalb von 3-4 Wochen bei allen Betroffenen unter Behandlung mit steroidhaltiger Creme.

D) DISKUSSION

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen lassen sich in drei Hauptpunkten zusammenfassen:

- 1) Patienten mit Nebennieren-Zufallstumor wiesen im oralen Glukosetoleranztest – im Vergleich zu Normalpersonen bzw. Patienten mit Metabolischem Syndrom – einen Kortisolanstieg auf. Die veränderte Kortisolsekretion der Gesamtgruppe wurde hervorgerufen durch einen starken Kortisolanstieg bei 4 von 15 Patienten („Responder“)
- 2) Weder bei Normalpersonen noch bei Patienten mit Inzidentalom führte die Infusion von GIP zu einer Änderung der Kortisolsekretion
- 3) Bei den 4 „Respondern“ ging dem Kortisolanstieg ein Anstieg des Plasma-ACTH voraus

1) Kortisolanstieg unter oraler Glukosebelastung bei Patienten mit Nebennieren-Inzidentalom

Der Kortisolanstieg bei 4 von 15 Patienten mit Inzidentalom (27%) im oGTT deutet - bei abfallenden Kortisolwerten im ivGTT - auf die Aktivität von entero-adrenal wirksamen Faktoren hin. Offensichtlich führt nur die orale Aufnahme von Glukose, über Mediatoren wie die des Magendarmtrakts, zu einer Beeinflussung der HHN-Achse.

1.1) Einfluss einer oralen Glukosebelastung auf die Kortisolsekretion bei Normalpersonen

Die von uns untersuchten, jungen Kontrollpersonen zeigten das normale, dynamische Decrescendo der Kortisolwerte am Vormittag.

Ein oGTT-induzierter Anstieg der morgendlichen Kortisolwerte ist bisher beim Gesunden nicht beschrieben worden (Balon-Perin et al. 1991). Dagegen sind die kurzzeitigen, physiologischen Anstiege im Kortisolverlauf zur Zeit der Mittags- und Abendmahlzeit gut untersucht. Ishizuka et al. (1983) erkannte - aufbauend auf der Analyse des Kortisol-

Tagesprofils durch Quigley et al. (1979) - dass proteinreiche Mahlzeiten und speziell die orale Aufnahme der Aminosäuren Tyrosin und Tryptophan den beschriebenen Mittagspeak triggern. Er vermutete hier bereits eine Beeinflussung des Katecholamin- und Serotoninstoffwechsels und konsekutiv der ACTH-Sekretion (entero-zerebrale Achse). Al-Damluji et al. (1987) erreichte eine Verstärkung bzw. Abschwächung des Mittagspeaks bei präprandialer α 1-Stimulation (Methoxamin) bzw. α 1-Blockade (Thymoxamin). Eine Glättung des Kortisolprofils durch parenterale Ernährung im Tierversuch wird von Saito et al. (1981) beschrieben.

1.2) Einfluss einer oralen Glukosebelastung auf die Kortisolsekretion bei Patienten mit Metabolischem Syndrom

Bei den von uns untersuchten Patienten mit Metabolischem Syndrom fanden wir morgens niedrige Absolutwerte des Serumkortisols, die durch den oGTT nicht signifikant beeinflusst wurden und an allen Tagen eine abgeflachte Tagesrhythmik aufwiesen.

Das Metabolische Syndrom hat in seinen Aspekten Adipositas, Glukoseintoleranz und Hypertonie eine Schnittmenge mit den Symptomen des Cushing-Syndroms (Friedman et al. 1996). Dies war in der Vergangenheit Anlass zu vielfältigen Untersuchungen der HHN-Achse bei Personen mit Adipositas oder anderen Symptomen des Metabolischen Syndroms - mit oft widersprüchlichen Erkenntnissen.

Einige Arbeitsgruppen fanden keine Veränderungen im zirkadianen Rhythmus von Kortisol und dessen 24h-Urin-Ausscheidung im Zusammenhang mit dem Metabolischen Syndrom (Glass et al. 1981, Jung et al. 1984). Eine Stimulation der HHN-Achse im Insulin-Hypoglykämie-Test und CRH-Test bei adipösen Personen zeigte eine regelrechte Stimulierbarkeit (Glass et al. 1981, Zelissen et al. 1991), dagegen sahen Kopelmann et al. (1988) im CRH-Test eine verminderte ACTH- und Kortisolantwort bei Adipösen. Bei Patienten mit NIDDM ergab sich durch eine fehlende Suppression im DEXA-Test bei 50% der Fälle der Hinweis auf einen Hyperkortisolismus (Cameron et al. 1984, n=54). Shapiro et al. (1991, n=11) messen bei Patienten mit NIDDM zirkadian im Niveau nach oben verschobene Kortisolspiegel im Vergleich zu Normalpersonen. Es ist bekannt, dass bei Adipositas der niedrigdosierte DEXA-Test oft pathologisch ausfällt (Schulte/Allolio, Crapo et al. 1979).

In einer Untersuchung von Korbonits et al. (1996, n=12) zeigte sich, dass im mittags durchgeführten oGTT der physiologische Kortisolanstieg bei adipösen Versuchspersonen weit stärker ausgeprägt ist als bei Normalpersonen. Von den Autoren wurde ein kausaler Zusammenhang zwischen einer zentripetalen Adipositas und der nahrungsabhängigen Kortisolproduktion postuliert. Eine schwedische Arbeitsgruppe (Marin et al. 1992) beobachtete bei adipösen, prämenopausalen Patientinnen eine gesteigerte Kortisolantwort in ACTH-Test und diversen Stresstests. Man fand um so höhere UFC-Werte, je zentripetaler die Fettverteilung war, woraus die Vermutung abgeleitet wurde, dass ein Zusammenhang zwischen HHN-Achse und viszeral betonter Adipositas besteht.

In einer Studie mit niedrigeren Fallzahlen hingegen (Fernandez-Real et al. 1997, n=7) sah man nach oraler Glukosebelastung bei Adipösen mit Insulinresistenz ein vermehrtes Absinken der Kortisolwerte als bei Normalpersonen, ohne jedoch die Tageszeit der Untersuchung anzugeben. Zancanaro et al. (1989, n=10) fand bei 10 adipösen Patienten nach morgendlicher Glukosebelastung trotz starker Insulin-/BZ-Spiegelveränderungen keine von der Norm abweichende Kortisolantwort, ebenso Balon-Perin et al. (1991).

Die Gesamtschau der Studien lässt eine Tendenz zur vermehrten Aktivität der HHN-Achse beim Metabolischen Syndrom erkennen, wobei die morgendlichen Kortisolspiegel eher niedrig und durch Glukosebelastung nicht beeinflussbar scheinen.

1.3) Einfluss einer oralen Glukosebelastung auf die Kortisolsekretion bei Patienten mit Inzidentalom

4 der von uns untersuchten 15 Patienten mit Inzidentalom zeigten ausschliesslich im oGTT einen Kortisolanstieg, so dass der AUC_{net} -Wert dieser Patienten sich deutlich von dem der restlichen Inzidentalompatienten und Patienten mit Metabolischem Syndrom unterschied (siehe Abb. 10).

Es finden sich in der Literatur nur wenige Untersuchungen zur oralen Glukosebelastung bei Inzidentalom-Patienten. In einem italienischen Journal veröffentlicht (Ambrosi et al. 1995), konnte bei 6 Patienten mit Inzidentalom und 7 Patienten mit Cushing-Syndrom kein signifikanter Kortisolanstieg im oGTT beobachtet werden. Einzig ein untersuchter Patient mit subklinischem Cushing-Syndrom (SCS) zeigte einen diskreten

Anstieg auf 123% des Ausgangswertes. Durch GIP ließ sich bei diesem Patienten kein Kortisolanstieg hervorrufen.

Die Vergleichbarkeit beider Patientengruppen in Bezug auf BMI, Fettstoffwechselprofil und Glukosestoffwechsel als mögliche Einflussgrößen deutet auf das Vorliegen anderer Faktoren als denen des Metabolischen Syndroms hin, die für die Kortisolantwort der 4/15 Inzidentalompatienten Rechnung tragen.

2) Ausbleibende Kortisolsekretion nach GIP-Infusion

Als indirektes Zeichen einer GIP-Abhängigkeit der postprandialen Kortisolsekretion sollte im oGTT die Kortisolantwort parallel zur endogenen GIP-Freisetzung und, wie von Fehmann et al. (1995) beschrieben, in zwei Phasen stattfinden: nach 5 und 45 Minuten. Die holländische Gruppe (de Herder et al. 1996) konnte eine enge Korrelation der Spiegel von GIP und Kortisol (mit $r=0,92$) bei ihrem Patienten zeigen.

Als direkter Hinweis auf eine GIP-abhängige Kortisolsekretion sollte bei einer i.v.-Applikation von GIP der Kortisolanstieg unmittelbar nach dem Start der Infusion beginnen.

Die von uns untersuchten „Responder“ stiegen im oGTT nach 15 Minuten in den Kortisolwerten an und erreichten im Mittel ein Maximum von 140% nach 75 Minuten (Abb.11,14). Unter GIP- Infusion kam es nur zu diskreten und nicht signifikanten Spätreaktionen ab +75min. Bei den „Respondern“ korrelierten die Kortisolwerte unter oGTT in keinem Fall mit denen unter GIP-Infusion.

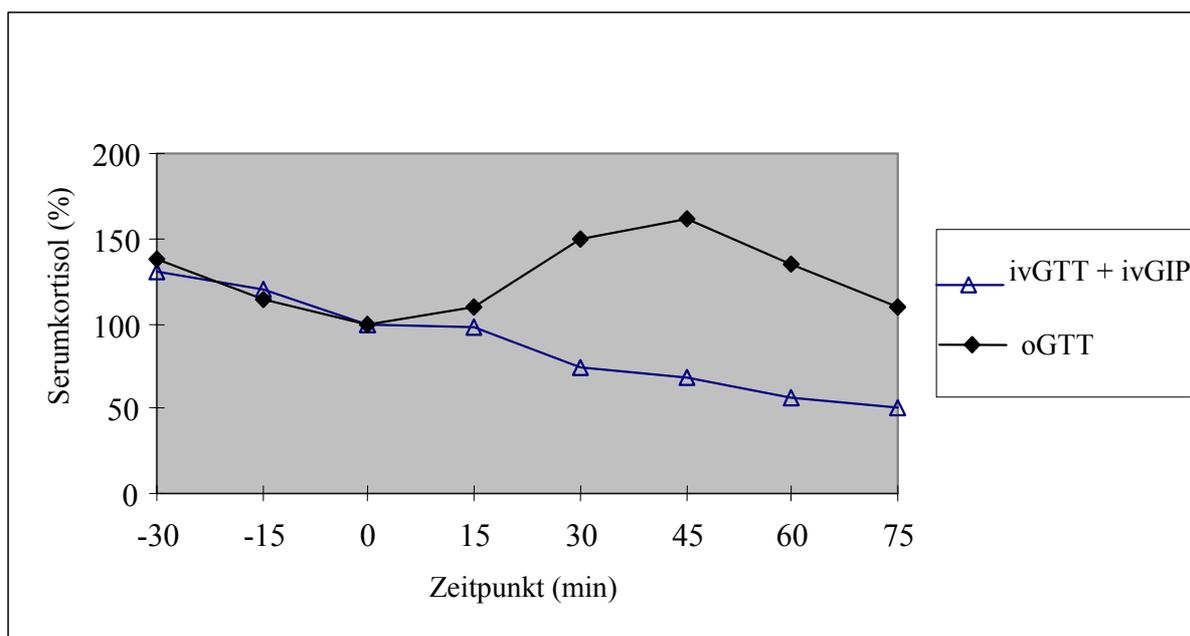


Abb. 14: Kortisolspiegel während oGTT und ivGTT + ivGIP am Beispiel eines „Responders“;
Kortisolwerte in % mit 100% an Zeitpunkt 0min

Die in der Literatur beschriebenen Fälle eines adrenalen Ansprechens auf GIP beschränken sich auf die zehn vorgestellten Patienten mit NACS und einen Patienten mit subklinischem NACS (A3.2). In einer italienischen Studie (Ambrosi et al. 1995) wurden 6 Patienten mit NN-Inzidentalom, 7 Patienten mit adrenalem Cushing-Syndrom und ein Patient

mit SCS und postprandialem Kortisolanstieg untersucht. Bei keinem dieser Patienten zeigte sich eine Änderung der Kortisolsekretion nach i.v.- Applikation von GIP.

3) Korrelation zwischen Plasma-ACTH und Serumkortisol

In den Hormonbestimmungen zeigte sich eine enge Korrelation zwischen ACTH- und Kortisolspiegeln. Wie bei den teilweise initialen Stressreaktionen folgt die Kortisolantwort den ACTH-Spiegelveränderungen mit einer Verzögerung von etwa 15 Minuten. So beginnt bei den „Respondern“ der ACTH-Anstieg quasi sofort (innerhalb 15min) und hat bei +60min sein Maximum - Entsprechendes gilt für die Kortisolwerte je 15 Minuten später.

Diese Hinweise auf eine ACTH-Abhängigkeit der Kortisolsekretion bei Inzidentalompatienten spricht gegen einen direkten Einfluss intestinaler Faktoren auf die NNR. Eine Sensibilisierung der NNR gegenüber gastrointestinalen Hormonen bei Inzidentalompatienten durch ein atypisches Rezeptorenprofil ist in diesem Zusammenhang als Erklärungsversuch also unwahrscheinlich.

Trotzdem scheinen intestinale Faktoren für den Kortisolanstieg nach oraler Glukosebelastung indirekt bedeutsam zu sein, da sich eine Abhängigkeit zwischen Blutglukosespiegel und Serumkortisol nicht nach i.v.-Glukosegabe zeigte. Ein Erklärungsversuch für das beobachtete Phänomen schließt eine pathologische Ansprechbarkeit der adrenokortikotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens für intestinale Hormone ein. Als theoretische Alternative muss angemerkt werden, dass auch eine kurzfristig veränderte HWZ für einen ACTH-Anstieg verantwortlich sein kann.

In der *physiologischen* Steuerung der ACTH-Sekretion existieren neben CRH als zentralem Steuerhormon eine Reihe anderer HVL-regulierender Faktoren bei entsprechend komplexem, physiologischem Rezeptorenprofil der Hypophyse (Knigge et al. 1987). Die Bedeutung von Mediatoren wie Tryptophan/Tyrosin und von $\alpha 1$ -Rezeptoren wurde unter D1.1) bereits besprochen. In einer neueren Untersuchung von Tschöp et al. (2000) an der Ratte konnte mit GHreltin ein im Magen synthetisiertes Peptidhormon mit enterozerebraler Wirkung ausgewiesen werden. Als Ligand für Rezeptoren im Hypothalamus und Hirnstamm hat GHreltin über hypophysäre GH-Sekretion Anteil an der Regulation von Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme.

Eine *pathologische* Ansprechbarkeit der corticotropen Zellen ist in vielen Fällen eines zentralen Cushing-Syndroms beobachtet worden. Die bereits erwähnte französische Gruppe um Bercovici et al. (1996) sah bei einem Patienten eine von Aminosäuren getriggerte Hypersekretion von ACTH. Zwei andere Arbeitsgruppen beobachteten bei ca. der Hälfte der untersuchten Patienten mit zentralem Cushing-Syndrom eine ACTH-Antwort auf VIP

(Vasoaktives Intestinales Polypeptid, Ambrosi et al. 1987). In einer anderen Studie (Watanobe et al. 1994) wurden bei 3 von 12 Patienten sowohl VIP als auch PHM (Peptid Histidin Methionin) als Stimuli einer exzessiven ACTH-Sekretion beschrieben. Neben CRH fand man bei Infusion von GHRH-Analoga (Hexarelin) und des in der Cushing-Diagnostik eingesetzten Antidiuretischen Hormons (ADH=Desmopressin) ein pathologisches Ansprechen der tumorösen, corticotropen Zellen bei zentralem CS (Ghigo et al. 1997).

Diese Erkenntnis legt nahe, dass die exzessive ACTH-Sekretion bei M. Cushing der Steuerung anderer Stimuli folgt. Die Rolle des VIP als gastrointestinales Hormon mit hypophysärer Wirkung bei M. Cushing lässt eine ähnliche Pathophysiologie in unserer Studie vermuten. In dem Spektrum zwischen normalen Rezeptormechanismen und exzesshafter Steigerung der ACTH-Sekretion ist eine gemäßigte entero-hypophysäre Wirkung eines gastrointestinalen Hormons durchaus vorstellbar (siehe D5, Hypothese A).

4) Diskussion der Patienten-Untergruppen

Die in der Hauptuntersuchung gezeigte Nahrungsabhängigkeit stellte Fragen nach spezifischen Begleiterscheinungen bzw. Folgen der beobachteten Kortisolsekretions-Veränderungen. Die post hoc-Einteilung der Patienten in „Responder“ und „Non-Responder“ diente der Suche nach Charakteristika der beiden Untergruppen. Bezüglich der Kortisol- AUC_{net} als Differenzierungskriterium weisen die „Responder“ im Mittel einen 15fach höheren Wert auf als die „Non-Responder“, die bezüglich dieses Parameters im Bereich der beiden anderen Gruppen liegen.

In der Gruppe der Inzidentalom-Patienten fand sich eine Korrelation von Kortisol- AUC_{net} und der Höhe des freien Kortisols im Urin (UFC). Dies und die signifikante Differenz des mittleren UFC zwischen den Patienten-Untergruppen könnte als Hinweis auf einen milden Hyperkortisolismus gedeutet werden, ohne dass typische Cushing-Stigmata vorliegen.

Als weiteres Kennzeichen der „Responder“ fallen niedrigere Absolutwerte für ACTH am frühen Morgen auf. Die Differenz erreicht keine statistische Signifikanz, lässt sich jedoch als Hinweis für ein gering ausgeprägtes, negatives Feedback auf die Hypophyse sehen. Die Interpretation eines solchen Feedbacks bei offensichtlich ACTH-abhängiger Kortisolsekretion ist nur durch Hypothesen möglich.

5) Hypothesen zur Erklärung der nahrungsabhängigen Kortisolsekretion ohne GIP-Mediation

Hypothese A: Rezeptoranomalie der Hypophysenzellen

Bei dieser Hypothese macht ein atypisches Rezeptorenprofil die Hypophyse sensibel für ein gastrointestinales Hormon. Es kommt zu nahrungsabhängigen ACTH- und Kortisolpeaks, deren Effekt auf die Kortisol-Tagesproduktion zu leicht erhöhten UFC-Werten führt, und sich klinisch in der

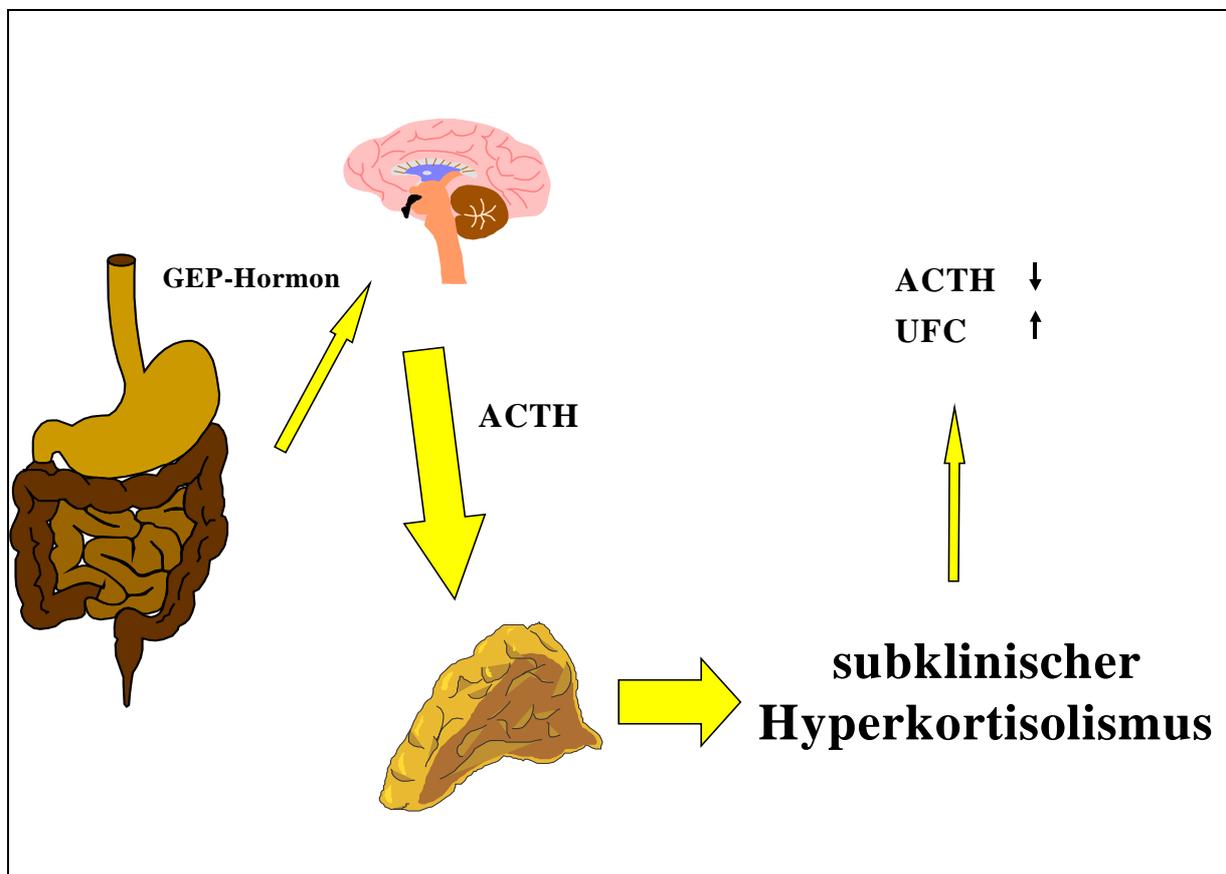


Abb. 16: Hypothese (A) der indirekten entero-adrenalen Achse

Gestalt unspezifischer Hyperkortisolismus-Zeichen wie Bluthochdruck, NIDDM und Adipositas bemerkbar macht. Die noch erhaltene negative Rückkopplung des Kortisols ist tagsüber in Gegenwart des ACTH-stimulierenden Faktor reduziert. Sie wird nur wirksam bei Abwesenheit des gastrointestinalen Hormons, nämlich in morgendlichem Nüchternzustand, wodurch morgens erniedrigte ACTH-Werten gemessen werden.

Hypothese B: Rezeptoranomalie der NNR-Zellen

Eine erhöhte Sensitivität einzelner NNR-Zellen für ACTH stellt einen „Selektionsvorteil“ dar und führt zur Hyperplasie dieser Zellen. Die in diesen Hyperplasie-Knoten leicht stimulierte Kortisolsekretion reduziert via negativem Feedback die ACTH-Sekretion in Bereiche, in denen die Hypophyse sensibler ist für andere Stimuli (u.a. nahrungsabhängige GEP-Hormone), die z.B. auch an den physiologischen Peaks im Kortisol-Tagesprofil beteiligt sind. Als Epiphänomen kommt es zum nahrungsabhängigen ACTH- und Kortisolanstieg auch morgens.

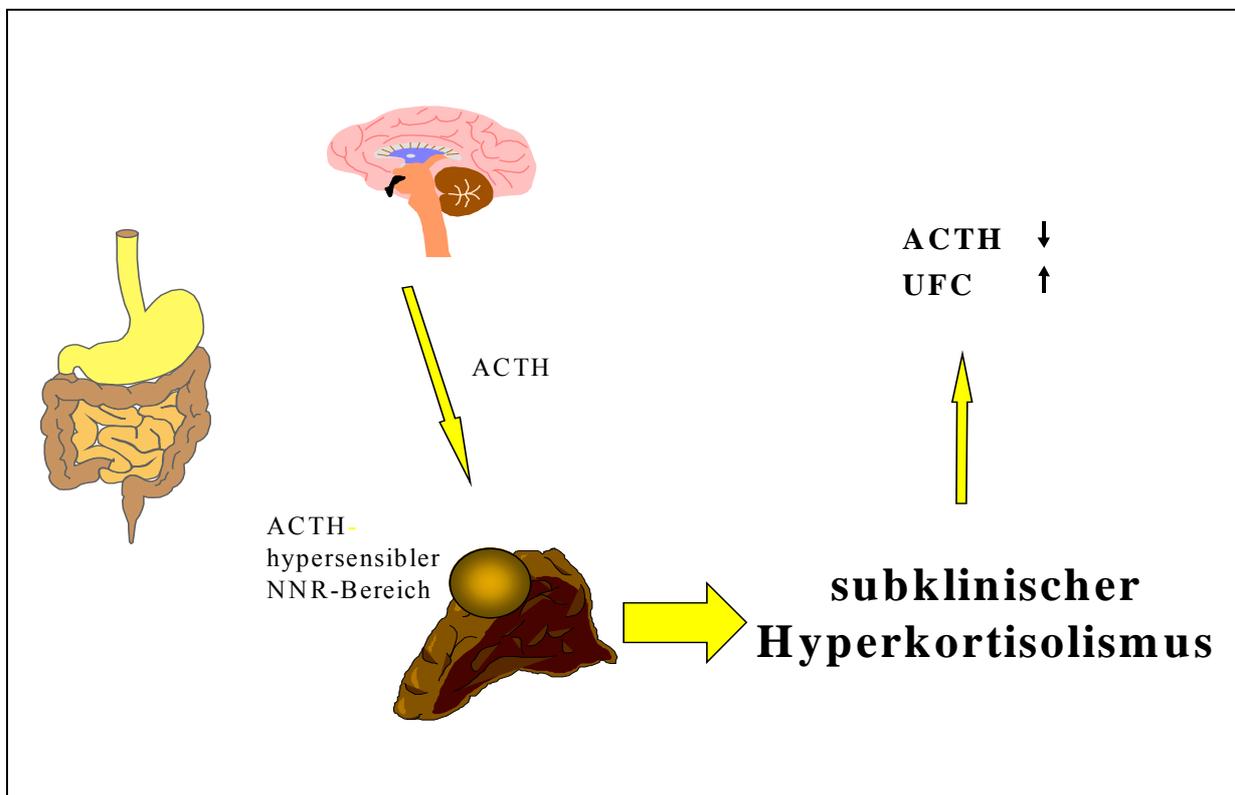


Abb. 17: Hypothese (B) der Selektion von ACTH-sensiblen NNR-Zellen

Leicht erhöhte UFC-Werte und Symptome des Metabolischen Syndroms sind Folge eines grenzwertigen Hyperkortisolismus, der durch die Selbstlimitierung des Systems (das Inzidentalom „gräbt sich durch ACTH-Suppression selbst das Wasser ab“) in Grenzen bleibt. Bei Zutreffen dieser Hypothese käme es nicht zu einem Progress der Erkrankung.

Gerade die letztere Hypothese (B) ist imstande, die geringe Größe der meisten NN-Tumoren bzw. das geringe Wachstum $<1\text{cm}$ (Barzon et al. 1999) zu erklären. Durch das regulative Absinken des ACTH-Spiegels fehlt den Inzidentalomzellen der Stimulus sowohl zum weiteren Wachstum als auch zur exzessiven Hormonproduktion. Sie produzieren nur soviel Kortisol, dass sich der ACTH-Spiegel oberhalb eines gewissen Levels hält: das System findet eine Ausgewogenheit.

Die Frage nach der Genese der HHN-Sensibilität für nahrungsassoziierte Botenstoffe geht über den Rahmen dieser Studie hinaus und muss in molekularbiologischen Arbeiten beantwortet werden. Eine konsequente Suche nach nahrungsabhängiger Kortisolsekretion bei Patienten mit Inzidentalom und mit CS würde dazu beitragen, neue Einblicke in die adrenale und hypophysäre Tumorgenese zu gewinnen.

6) Klinische Relevanz

Die wohl wichtigste sich stellende Frage im Zusammenhang mit NN-Zufallstumoren ist die klinisch direkt relevante, nämlich jene, die auch der Patient an den Arzt stellt:

Birgt der NN-Tumor Risiken?

- Das heißt:
- a) Wie groß ist das Risiko der Entartung oder der endokrinen Aktivierung - gibt es einen Progress vom Inzidentalom über das SCS zum CS?
 - b) Hat die entdeckte Nahrungsabhängigkeit bei einer Untergruppe der Patienten klinische Folgen - müssen weitere diagnostische/therapeutische Maßnahmen getroffen werden?
 - c) Ist die etablierte Diagnostik beim Inzidentalom ausreichend, oder sind sensiblere/engmaschigere Tests notwendig, um einen Progress zu erkennen?

Ad a)

Die Diagnose „SCS“ besagt, dass mit Hilfe von verschiedenen Funktionstests eine subklinisch erhöhte, endokrine Aktivität des NN-Tumors nachgewiesen wurde. Es ist zu vermuten, dass beim SCS und auch beim CS der Entwicklung von biochemischen Auffälligkeiten die Entwicklung eines NN-Tumors vorausgegangen war, was an sich schon an eine Möglichkeit der Sequenz denken lässt. Letztlich beweisend sind Verlaufsbeobachtungen wie von Barzon et al. (1999), in denen eine endokrine Autonomie bei Inzidentalomen erstmalig im Verlauf von Monaten auffällig wurde. Dass auch ein manifestes CS auf dem Boden eines Inzidentaloms entstehen kann, zeigen mehrere Arbeiten (Barzon et al. 1999, Jockenhövel et al. 1992, Hensen et al. 1990). Barzon errechnet ein kumulatives Risiko der „endokrinen Aktivierung“ von 4% nach einem Jahr und 9,5% nach 10 Jahren.

Vor dem Hintergrund einer möglichen Sequenz muss man sowohl den Begriff des „präklinischen“ (PCS, von Charbonnel et al. 1981 eingeführt), als auch neutral den des „subklinischen“ (SCS) CS zur Bezeichnung des Krankheitsbildes als geeignet ansehen.

Mit der frühzeitigen Identifizierung eines SCS im Rahmen der Inzidentalom-Diagnostik gelingt es mehr und mehr, in die Pathophysiologie des klassischen adrenalen CS therapeutisch einzugreifen. Wenn es auf diesem Wege möglich ist, den Patienten vor den Komplikationen und der Letalität der manifesten Erkrankung zu bewahren, so ist sicher der übliche Aufwand in der Inzidentalom-Abklärung gerechtfertigt.

Ad b)

Nahrungsabhängige Kortisolsekretion - im oGTT messbar - lässt sich als Einflussgröße auf den Kortisolspiegel mit evtl. langfristig wirksamem Effekt ansehen. Es ist nicht auszuschließen, dass die von uns gesehene Kortisol-Antwort im oGTT mit der Zeit in einen manifesten Hyperkortisolismus übergeht. Die bereits bestehende Differenz im UFC zwischen „Respondern“ und „Non-Respondern“ würde sich dann im Verlauf noch weiter vergrößern.

Ein besonderer Aspekt dieser Hyperkortisolismus-Entität liegt darin, dass ein ansonsten sensitiver Screening-Test hier versagt: in der morgendlichen Nüchternblutentnahme des DEXA-Tests finden sich beim nahrungsabhängigen CS (NACS) normal niedrige Kortisolspiegel. Bei Versagen des klassischen Screeningtests muss deshalb überlegt werden, wie eine solche Störung auch in frühen, subklinischen Stadien erkannt und der Progress zum CS therapeutisch unterbunden werden kann.

Um auszuschließen, dass es sich bei den „Respondern“ um frühe Formen eines NACS handelt, sollten hier engmaschige Verlaufskontrollen mit Bestimmung von UFC und nüchtern-ACTH durchgeführt werden. Diese Parameter sind bei insensitivem DEXA-Test am ehesten geeignet, einen relevanten Progress der Erkrankung aufzudecken. Bei steigenden UFC- oder sinkenden nüchtern-ACTH-Werten wären unter der Diagnose „subklinisches NACS“ therapeutische Maßnahmen zu ergreifen.

Ad c)

Entsprechend den Veröffentlichungen zur endokrinen Aktivierung von Inzidentalomen - und entgegen den Forderungen von Ross et al. (1990) - sollten die etablierten Tests zur Inzidentalom-Abklärung mit mindestens der geforderten Frequenz durchgeführt werden (siehe Abb. 6). Vor allem, wenn der UFC-Wert über 50µg/die gemessen wird, sollte zusätzlich ein nüchtern-ACTH-Wert bestimmt und evtl. ein oGTT durchgeführt werden, um bei insensitivem DEXA-Test die nahrungsabhängigen SCS-Formen mit zu erfassen.

Die Durchführung eines oGTT als fakultativer Baustein in der Inzidentalom-Diagnostik wäre wünschenswert. Hierdurch könnten weitere Fälle einer nahrungsabhängigen Kortisolsekretion dokumentiert und verlaufsbeobachtet werden. Dies würde helfen, das von uns gesehene Phänomen der nahrungsabhängigen Kortisolsekretion in Zukunft besser zu verstehen.

E) ZUSAMMENFASSUNG

Die zufällige Entdeckung von Tumoren der Nebenniere durch heute häufig eingesetzte bildgebende Verfahren führt zu einer Diagnose-Prävalenz solcher sogenannter Inzidentalome von 0,6-1,3%. Die mögliche subklinische Hormonaktivität im Sinne eines subklinischen Cushing-Syndroms und der in Verlaufsstudien festgestellte Progress – bis hin zum manifesten Cushing-Syndrom – erfordern ein sensitives Screening auf hormonelle Aktivität und engmaschige Verlaufskontrollen.

In elf publizierten Fällen ist eine nahrungsabhängige Sonderform des Hyperkortisolismus vorgestellt worden. Ektope Rezeptoren für das Glukoseabhängige-Insulinotrope-Peptid in der Nebennierenrinde führten zu einem durch Glukoseabhängiges-Insulinotropes-Peptid vermittelten, nahrungsabhängigen Cushing-Syndrom. In einigen anderen Fällen wurden an Hypophysentumoren operierter Patienten mit zentralem CS Rezeptoren für gastrointestinale Botenstoffe nachgewiesen. Präoperativ war hier ebenfalls ein nahrungsabhängiges Kortisolprofil messbar. Subklinische Vorstufen dieser Pathophysiologien sind bisher nur in einem Fall einer durch Glukoseabhängiges-Insulinotropes-Peptid vermittelten Kortisolsekretion beschrieben.

In unserer Studie untersuchten wir Patienten mit Inzidentalom auf das Vorliegen einer subklinischen Nahrungsabhängigkeit ihrer Kortisolsekretion. Vier der 15 Patienten zeigten einen durch orale Glukosebelastung hervorgerufenen Kortisolanstieg mit signifikant höheren Kortisolwerten als unter i.v.-Glukosebelastung oder i.v.-Infusion von Glukoseabhängigem-Insulinotropen-Peptid. Bei den Kontrollkollektiven aus gesunden Normalpersonen und Patienten mit Metabolischem Syndrom konnte dieses Phänomen nicht beobachtet werden. Der Kortisolanstieg erwies sich als ACTH-vermittelt. Es fanden sich bei diesen Patienten signifikant höhere Kortisolwerte im 24h-Sammelurin und niedrigere Nüchtern-ACTH-Werte im Vergleich zu den restlichen Inzidentalom-Patienten.

Bei den von uns untersuchten Inzidentalom-Patienten ergaben sich keine Hinweise auf eine durch Glukoseabhängiges-Insulinotropes-Peptid vermittelte Kortisolsekretion, wohl aber auf das Vorliegen von die ACTH-Sekretion beeinflussenden, nahrungsabhängigen Faktoren, die noch zu identifizieren sind.

F) Referenzen

Abecassis, M.; McLoughlin, M.J.; Langer, B.; and Kudlow, J.E. Serendipitous adrenal masses: prevalence, significance, and management. *Am J Surg*, 149(6):783-8, 1985.

Abrams, H.L.; Siegelman, S.S.; Adams, D.F.; Sanders, R.; Finberg, H.J.; Hessel, S.J.; and McNeil, B.J. Computed tomography versus ultrasound of the adrenal gland: a prospective study. *Radiology*, 143(1):121-8, 1982.

Al Damluji, S., and Rees, L.H. Effects of catecholamines on secretion of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in man. *J Clin Pathol*, 40(9):1098-107, 1987.

Ambrosi, B.; Re, T.; Passini, E.; Peverelli, S.; Sartorio, A.; and Colombo, P. [Clinical and preclinical aspects of adrenal Cushing syndrome]. *Minerva Endocrinol*, 20(1):39-47, 1995.

Ambrosi, B.; Bochicchio, D.; Sartorio, A.; Morabito, F.; and Faglia, G. Vasoactive intestinal polypeptide enhances ACTH levels in some patients with adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 116(2):216-20, 1987.

Amsterdam, J.D.; Winokur, A.; Caroff, S.N.; and Conn, J. The dexamethasone suppression test in outpatients with primary affective disorder and healthy control subjects. *Am J Psychiatry*, 139(3):287-91, 1982.

Balon Perin, S.; Kolanowski, J.; Berbinschi, A.; Franchimont, P.; and Ketelslegers, J.M. The effects of glucose ingestion and fasting on plasma immunoreactive beta-endorphin, adrenocorticotrophic hormone and cortisol in obese subjects. *J Endocrinol Invest*, 14(11):919-25, 1991.

Barzon, L.; Scaroni, C.; Sonino, N.; Fallo, F.; Gregianin, M.; Macri, C.; and Boscaro, M. Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(1):55-62, 1998.

Barzon, L.; Scaroni, C.; Sonino, N.; Fallo, F.; Paoletta, A.; and Boscaro, M. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 84(2):520-6, 1999.

Belldegrun, A.; Hussain, S.; Seltzer, S.E.; Loughlin, K.R.; Gittes, R.F.; and Richie, J.P. Incidentally discovered mass of the adrenal gland. *Surg Gynecol Obstet*, 163(3):203-8, 1986.

Bercovici JP, Monguillon P, Merceur C, Codet JP, Roger P, Floch HH. Cushing's disease: role of feeding. *Presse Med.*, 25(29):1326-30, 1996

Bondanelli, M.; Campo, M.; Trasforini, G.; Ambrosio, M.R.; Zatelli, M.C.; Franceschetti, P.; Valentini, A.; Pansini, R.; and degli Uberti, E.C. Evaluation of hormonal function in a series of incidentally discovered adrenal masses. *Metabolism*, 46(1):107-13, 1997.

Brandenberger, G.; Follenius, M.; and Hietter, B. Feedback from meal-related peaks determines diurnal changes in cortisol response to exercise. *J Clin Endocrinol Metab*, 54(3):592-6, 1982.

Buttgereit, F.; Dimmeler, S.; Neugebauer, E.; and Burmester, G.R. [Mechanisms of action of high-dosage glucocorticoid therapy]. *Dtsch Med Wochenschr*, 121(8):248-52, 1996.

Cameron, O.G.; Kronfol, Z.; Greden, J.F.; and Carroll, B.J. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity in patients with diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry*, 41(11):1090-5, 1984.

Caplan, R.H.; Strutt, P.J.; and Wickus, G.G. Subclinical hormone secretion by incidentally discovered adrenal masses. *Arch Surg*, 129(3):291-6, 1994.

Chabre, O.; Liakos, P.; Vivier, J.; Bottari, S.; Bachelot, I.; Chambaz, E.M.; Feige, J.J.; and Defaye, G. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) stimulates cortisol secretion, cAMP production and DNA synthesis in an adrenal adenoma responsible for food-dependent Cushing's syndrome. *Endocr Res*, 24(3-4):851-6, 1998.

Charbonnel, B.; Chatal, J.F.; and Ozanne, P. Does the corticoadrenal adenoma with "pre-Cushing's syndrome" exist? *J Nucl Med*, 22(12):1059-61, 1981.

Copeland, P.M. The incidentally discovered adrenal mass. *Ann Intern Med*, 98(6):940-5, 1983.

Corsello, S.M.; Della Casa, S.; Bollanti, L.; Rufini, V.; Rota, C.A.; Danza, F.; Colasanti, S.; Vellante, C.; Troncone, L.; and Barbarino, A. Incidentally discovered adrenal masses: a functional and morphological study. *Exp Clin Endocrinol*, 101(3):131-7, 1993.

Crapo, L. Cushing's syndrome: a review of diagnostic tests. *Metabolism*, 28(9):955-77, 1979.

Croughs RJ, Zelissen PM, van Vroonhoven TJ, Hofland LJ, N'Diaye N, Lacroix A, de Herder WW. GIP-dependent adrenal Cushing's Syndrome with incomplete suppression of ACTH. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 52(2):235-40, 2000

de Herder, W.W.; Hofland, L.J.; Usdin, T.B.; de Jong, F.H.; Uitterlinden, P.; van Koetsveld, P.; Mezey, E.; Bonner, T.I.; Bonjer, H.J.; and Lamberts, S.W. Food-dependent Cushing's syndrome resulting from abundant

expression of gastric inhibitory polypeptide receptors in adrenal adenoma cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 81(9):3168-72, 1996.

Die Chronik der Medizin, Bertelsmann-Lexikon (Gütersloh, München, 1995)

Dunkelmann SS, Fairburst B, Plager J. (1964) Cortisol metabolism in obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 24, 832-841.

Fehmman, H.C.; Goke, R.; and Goke, B. Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-I and glucose-dependent insulin releasing polypeptide. *Endocr Rev*, 16(3):390-410, 1995.

Fernandez Real, J.M.; Engel, W.R.; Simo, R.; Salinas, I.; and Webb, S.M. Study of glucose tolerance in consecutive patients harbouring incidental adrenal tumours. Study Group of Incidental Adrenal Adenoma. *Clin Endocrinol Oxf*, 49(1):53-61, 1998.

Fernandez Real, J.M.; Ricart Engel, W.; and Simo, R. Pre-clinical Cushing's syndrome: report of three cases and literature review. *Horm Res*, 41(5-6):230-5, 1994.

Fernandez Real, J.M.; Ricart, W.; and Casamitjana, R. Lower cortisol levels after oral glucose in subjects with insulin resistance and abdominal obesity. *Clin Endocrinol Oxf*, 47(5):583-8, 1997.

Flecchia, D.; Mazza, E.; Carlini, M.; Blatto, A.; Olivieri, F.; Serra, G.; Camanni, F.; and Messina, M. Reduced serum levels of dehydroepiandrosterone sulphate in adrenal incidentalomas: a marker of adrenocortical tumour. *Clin Endocrinol Oxf*, 42(2):129-34, 1995.

Follenius, M.; Brandenberger, G.; and Hietter, B. Diurnal cortisol peaks and their relationships to meals. *J Clin Endocrinol Metab*, 55(4):757-61, 1982.

Friedman, T.C.; Mastorakos, G.; Newman, T.D.; Mullen, N.M.; Horton, E.G.; Costello, R.; Papadopoulos, N.M.; and Chrousos, G.P. Carbohydrate and lipid metabolism in endogenous hypercortisolism: shared features with metabolic syndrome X and NIDDM. *Endocr J*, 43(6):645-55, 1996.

Gerl H, Rohde W, Biering H, Schulz N, Lochs H. Food-dependent Cushing syndrome of long standing with mild clinical features. *Dtsch Med Wochenschr*, 125(51-52):1565-8, 2000

Ghigo, E.; Arvat, E.; Ramunni, J.; Colao, A.; Gianotti, L.; Deghenghi, R.; Lombardi, G.; and Camanni, F. Adrenocorticotropin- and cortisol-releasing effect of hexarelin, a synthetic growth hormone-releasing peptide, in normal subjects and patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 82(8):2439-44, 1997.

Glass, A.R.; Burman, K.D.; Dahms, W.T.; and Boehm, T.M. Endocrine function in human obesity. *Metabolism*, 30(1):89-104, 1981.

Glazer, H.S.; Weyman, P.J.; Sagel, S.S.; Levitt, R.G.; and McClennan, B.L. Nonfunctioning adrenal masses: incidental discovery on computed tomography. *AJR Am J Roentgenol*, 139(1):81-5, 1982.

Gross, M.D.; Shapiro, B.; Bouffard, J.A.; Glazer, G.M.; Francis, I.R.; Wilton, G.P.; Khafagi, F.; and Sonda, L.P. Distinguishing benign from malignant adrenal masses. *Ann Intern Med*, 109(8):613-8, 1988.

Hallstrom, T.; Samuelsson, S.; Balldin, J.; Walinder, J.; Bengtsson, C.; Nystrom, E.; Andersch, B.; Lindstedt, G.; and Lundberg, P.A. Abnormal dexamethasone suppression test in normal females. *Br J Psychiatry*, 142:489-97, 1983.

Hamet, P.; Larochelle, P.; Franks, D.J.; Cartier, P.; and Bolte, E. Cushing syndrome with food-dependent periodic hormonogenesis. *Clin Invest Med*, 10(6):530-3, 1987

Hedeland, H.; Ostberg, G.; and Hokfelt, B. On the prevalence of adrenocortical adenomas in an autopsy material in relation to hypertension and diabetes. *Acta Med Scand*, 184(3):211-4, 1968.

Hensen, J.; Buhl, M.; Bahr, V.; and Oelkers, W. Endocrine activity of the "silent" adrenocortical adenoma is uncovered by response to corticotropin-releasing hormone. *Klin Wochenschr*, 68(12):608-14, 1990.

Huiras, C.M.; Pehling, G.B.; and Caplan, R.H. Adrenal insufficiency after operative removal of apparently nonfunctioning adrenal adenomas. *JAMA*, 261(6):894-8, 1989.

Iida, K.; Kaji, H.; Matsumoto, H.; Okimura, Y.; Abe, H.; Fujisawa, M.; Kamidono, S.; and Chihara, K. Adrenocorticotrophin-independent macronodular adrenal hyperplasia in a patient with lysine vasopressin responsiveness but insensitivity to gastric inhibitory polypeptide. *Clin Endocrinol Oxf*, 47(6):739-45, 1997.

Ishizuka, B.; Quigley, M.E.; and Yen, S.S. Pituitary hormone release in response to food ingestion: evidence for neuroendocrine signals from gut to brain. *J Clin Endocrinol Metab*, 57(6):1111-6, 1983.

Jockenhovel, F.; Kuck, W.; Hauffa, B.; Reinhardt, W.; Benker, G.; Lederbogen, S.; Olbricht, T.; and Reinwein, D. Conservative and surgical management of incidentally discovered adrenal tumors (incidentalomas). *J Endocrinol Invest*, 15(5):331-7, 1992.

Jung, R. Endocrinological aspects of obesity. *Clin Endocrinol Metab*, 13(3):597-612, 1984.

Kaiser, Kley: Cortisoltherapie. Thieme-Verlag, 1999

Kasperlik-Zeluska, A.A.; Roslonowska, E.; Slowinska-Srzednicka, J.; Migdalska, B.; Jeske, W.; Makowska, A.; and Snochowska, H. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 46(1):29-37, 1997

Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, Taymans SE, Giatzakis C, Cho YS, Cho-Chung YS, Stratiakis CA. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat. Genet.*, 26(1): 89-92, 2000

Knigge, U.; Holst, J.J.; Knuhtsen, S.; Bach, F.W.; and Bang, P. Corticotropin-releasing activity of gastrin-releasing peptide in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 65(6):1291-5, 1987.

Kokko, J.P.; Brown, T.C.; and Berman, M.M. Adrenal adenoma and hypertension. *Lancet*, 1(7488):468-70, 1967.

Kopelman, P.G.; Grossman, A.; Lavender, P.; Besser, G.M.; Rees, L.H.; and Coy, D. The cortisol response to corticotrophin-releasing factor is blunted in obesity. *Clin Endocrinol Oxf*, 28(1):15-8, 1988.

Korbonits, M.; Trainer, P.J.; Nelson, M.L.; Howse, I.; Kopelman, P.G.; Besser, G.M.; Grossman, A.B.; and Svec, F. Differential stimulation of cortisol and dehydroepiandrosterone levels by food in obese and normal subjects: relation to body fat distribution. *Clin Endocrinol Oxf*, 45(6):699-706, 1996.

Lacroix, A.; Bolte, E.; Tremblay, J.; Dupre, J.; Poitras, P.; Fournier, H.; Garon, J.; Garrel, D.; Bayard, F.; Taillefer, R.; and et al. Gastric inhibitory polypeptide-dependent cortisol hypersecretion--a new cause of Cushing's syndrome [see comments]. *N Engl J Med*, 327(14):974-80, 1992.

Lacroix A, Hamet P, Boutin JM. Leuprolide acetate therapy in luteinizing hormone--dependent Cushing's syndrome. *N Engl J Med*, 341(21):1577-81, 1999

Lacroix, A.; N'Diaye, N.; Mircescu, H.; Hamet, P.; and Tremblay, J. Abnormal expression and function of hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr Res*, 24(3-4):835-43, 1998.

Lacroix, A.; Tremblay, J.; Touyz, R.M.; Deng, L.Y.; Lariviere, R.; Cusson, J.R.; Schiffrin, E.L.; and Hamet, P. Abnormal adrenal and vascular responses to vasopressin mediated by a V1- vasopressin receptor in a patient with adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia, Cushing's syndrome, and orthostatic hypotension. *J Clin Endocrinol Metab*, 82(8):2414-22, 1997.

Lebrethon, M.C.; Avallet, O.; Reznik, Y.; Archambeaud, F.; Combes, J.; Usdin, T.B.; Narboni, G.; Mahoudeau, J.; and Saez, J.M. Food-dependent Cushing's syndrome: characterization and functional role of gastric inhibitory polypeptide receptor in the adrenals of three patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(12):4514-9, 1998.

Luton, J.P.; Bertherat, J.; Kuhn, J.M.; and Bertagna, X. [Aberrant expression of the GIP (Gastric Inhibitory Polypeptide) receptor in an adrenal cortical adenoma responsible for a case of food-dependent Cushing's syndrome]. *Bull Acad Natl Med*, 182(9):1839-49, 1998.

Mantero, F.; Masini, A.M.; Opocher, G.; Giovagnetti, M.; and Arnaldi, G. Adrenal incidentaloma: an overview of hormonal data from the National Italian Study Group. *Horm Res*, 47(4-6):284-9, 1997.

Marin, P.; Darin, N.; Amemiya, T.; Andersson, B.; Jern, S.; and Bjorntorp, P. Cortisol secretion in relation to body fat distribution in obese premenopausal women. *Metabolism*, 41(8):882-6, 1992.

McLeod, M.K.; Thompson, N.W.; Gross, M.D.; Bondeson, A.G.; and Bondeson, L. Sub-clinical Cushing's syndrome in patients with adrenal gland incidentalomas. Pitfalls in diagnosis and management. *Am Surg*, 56(7):398-403, 1990.

Migeon CJ, Green OC, Eckert JP. (1963) Study of adrenocorticoid function in obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 23, 718-739.

Mitnick, J.S.; Bosniak, M.A.; Megibow, A.J.; and Naidich, D.P. Non-functioning adrenal adenomas discovered incidentally on computed tomography. *Radiology*, 148(2):495-9, 1983.

Miyamori, I.; Iki, K.; and Takeda, R. [Pre-clinical Cushing's syndrome: report of a case and the review of the literature]. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi*, 70(1):25-30, 1994.

National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*, 28(12):1039-57, 1979.

Nauck, M.A.; Heimesaat, M.M.; Orskov, C.; Holst, J.J.; Ebert, R.; and Creutzfeldt, W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 91(1):301-7, 1993.

Neville, A.M. The nodular adrenal. *Invest Cell Pathol*, 1(1):99-111, 1978.

Oliva, D.; Nicosia, S.; Spada, A.; and Giannattasio, G. VIP stimulates ACTH release and adenylate cyclase in human ACTH-secreting pituitary adenomas. *Eur J Pharmacol*, 83(1-2):101-5, 1982

Osella, G.; Terzolo, M.; Borretta, G.; Magro, G.; Ali, A.; Piovesan, A.; Paccotti, P.; and Angeli, A. Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas) [see comments]. *J Clin Endocrinol Metab*, 79(6):1532-9, 1994.

Perraudin, V.; Delarue, C.; De Keyzer, Y.; Bertagna, X.; Kuhn, J.M.; Contesse, V.; Clauser, E.; and Vaudry, H. Vasopressin-responsive adrenocortical tumor in a mild Cushing's syndrome: in vivo and in vitro studies. *J Clin Endocrinol Metab*, 80(9):2661-7, 1995.

Quigley, M.E., and Yen, S.S. A mid-day surge in cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 49(6):945-7, 1979.

Reincke, M.; Fassnacht, M.; Vath, S.; Mora, P.; and Allolio, B. Adrenal incidentalomas: a manifestation of the metabolic syndrome? *Endocr Res*, 22(4):757-61, 1996.

Reincke, M.; Nieke, J.; Krestin, G.P.; Saeger, W.; Allolio, B.; and Winkelmann, W. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 75(3):826-32, 1992.

Reznik, Y.; Allali Zerah, V.; Chayvialle, J.A.; Leroyer, R.; Leymarie, P.; Travert, G.; Lebrethon, M.C.; Budi, I.; Balliere, A.M.; and Mahoudeau, J. Food-dependent Cushing's syndrome mediated by aberrant adrenal sensitivity to gastric inhibitory polypeptide [see comments]. *N Engl J Med*, 327(14):981-6, 1992.

Richie, J.P., and Gittes, R.F. Carcinoma of the adrenal cortex. *Cancer*, 45(7 Suppl):1957-64, 1980.

Ross, N.S., and Aron, D.C. Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass [see comments]. *N Engl J Med*, 323(20):1401-5, 1990.

Saito, M.; Kato, H.; Suda, M.; and Yugari, Y. Parintestinal feeding abolishes the circadian adrenocortical rhythm in rats. *Experientia*, 37(7):754-5, 1981.

Schirra, J.; Katschinski, M.; Weidmann, C.; Schafer, T.; Wank, U.; Arnold, R.; and Goke, B. Gastric emptying and release of incretin hormones after glucose ingestion in humans. *J Clin Invest*, 97(1):92-103, 1996

Schulte, Allolio: Praktische Endokrinologie. Urban und Schwarzenberg-Verlag, 1996

Seppel, T., and Schlaghecke, R. [Subclinical hypercortisolism in incidentally detected adrenal adenoma]. *Dtsch Med Wochenschr*, 121(16):503-7, 1996.

Shapiro, E.T.; Polonsky, K.S.; Copinschi, G.; Bosson, D.; Tillil, H.; Blackman, J.; Lewis, G.; and Van Cauter, E. Nocturnal elevation of glucose levels during fasting in noninsulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 72(2):444-54, 1991.

Siren, J.E.; Haapiainen, R.K.; Huikuri, K.T.; and Sivula, A.H. Incidentalomas of the adrenal gland: 36 operated patients and review of literature. *World J Surg*, 17(5):634-9, 1993.

Strain, G.W.; Zumoff, B.; Kream, J.; Strain, J.J.; Levin, J.; and Fukushima, D. Sex difference in the influence of obesity on the 24 hr mean plasma concentration of cortisol. *Metabolism*, 31(3):209-12, 1982.

Strain, G.W.; Zumoff, B.; Strain, J.J.; Levin, J.; and Fukushima, D.K. Cortisol production in obesity. *Metabolism*, 29(10):980-5, 1980.

Terzolo, M.; Osella, G.; Ali, A.; Borretta, G.; Cesario, F.; Paccotti, P.; and Angeli, A. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma. *Clin Endocrinol Oxf*, 48(1):89-97, 1998.

Terzolo, M.; Osella, G.; Ali, A.; Borretta, G.; Magro, G.P.; Termine, A.; Paccotti, P.; and Angeli, A. Different patterns of steroid secretion in patients with adrenal incidentaloma [see comments]. *J Clin Endocrinol Metab*, 81(2):740-4, 1996.

Tsagarakis S, Tsigos C, Vassiliou V, Tsiotra P, Pratsinis H, Kletsas D, Trivizas P, Nikou A, Mavromatis T, Sotsiou F, Raptis S, Thalassinou N. Food-dependent androgen and cortisol secretion by a gastric inhibitory polypeptide-receptor expressive adrenocortical adenoma leading to hirsutism and subclinical Cushing's syndrome: in vivo and in vitro studies. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(2):583-9, 2001

Tschop, M.; Smiley, D.L.; and Heiman, M.L. Ghrelin induces adiposity in rodents [In Process Citation]. *Nature*, 407(6806):908-13 [MEDLINE record in process], 2000.

Tutuncu, N.B., and Gedik, O. Adrenal incidentaloma: report of 33 cases. *J Surg Oncol*, 70(4):247-50, 1999.

Usdin, T.B.; Mezey, E.; Button, D.C.; Brownstein, M.J.; and Bonner, T.I. Gastric inhibitory polypeptide receptor, a member of the secretin-vasoactive intestinal peptide receptor family, is widely distributed in peripheral organs and the brain. *Endocrinology*, 133(6):2861-70, 1993.

Virkkala, A.; Valimaki, M.; Pelkonen, R.; Huikuri, K.; Kahri, A.; Kivisaari, L.; Korhonen, T.; Salmi, J.; and Seppala, P. Endocrine abnormalities in patients with adrenal tumours incidentally discovered on computed tomography. *Acta Endocrinol Copenh*, 121(1):67-72, 1989.

Walker, B.R.; Phillips, D.I.; Noon, J.P.; Panarelli, M.; Andrew, R.; Edwards, H.V.; Holton, D.W.; Seckl, J.R.; Webb, D.J.; and Watt, G.C. Increased glucocorticoid activity in men with cardiovascular risk factors. *Hypertension*, 31(4):891-5, 1998.

Watanobe, H., and Tamura, T. Stimulation by peptide histidine methionine (PHM) of adrenocorticotropin secretion in patients with Cushing's disease: a comparison with the effect of vasoactive intestinal peptide (VIP) and a study on the effect of combined administration of corticotropin-releasing hormone with PHM or VIP. *J Clin Endocrinol Metab*, 78(6):1372-7, 1994.

Weinstein, L.S.; Shenker, A.; Gejman, P.V.; Merino, M.J.; Friedman, E.; and Spiegel, A.M. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome [see comments]. *N Engl J Med*, 325(24):1688-95, 1991.

Young, W.F., Jr.; Carney, J.A.; Musa, B.U.; Wulffraat, N.M.; Lens, J.W.; and Drexhage, H.A. Familial Cushing's syndrome due to primary pigmented nodular adrenocortical disease. Reinvestigation 50 years later [see comments]. *N Engl J Med*, 321(24):1659-64, 1989.

Zancanaro, C.; Cigolini, M.; Uleri, S.; Montresor, S.; and Scuro, L.A. Plasma cortisol concentration following breakfasts of different composition in healthy subjects. *Minerva Endocrinol*, 14(3):143-6, 1989.

Zelissen, P.M.; Koppeschaar, H.P.; Erkelens, D.W.; and Thijssen, J.H. beta-Endorphin and adrenocortical function in obesity. *Clin Endocrinol Oxf*, 35(4):369-72, 1991.

Nahrungsabhängige ACTH- und Kortisolsekretion bei Patienten mit Nebennieren-Zufallstumor

Abkürzungen

A) EINLEITUNG

1) Kortisol	1
1.1 Medizingeschichte	1
1.2 Struktur und Synthese	2
1.3 Kinetik und Regulation	2
1.4 Physiologische Nahrungsabhängigkeit der Kortisolsekretion	3
1.5 Metabolische Effekte	4
2) Hyperkortisolismus	6
2.1 Geschichte und klinisches Bild des Cushing-Syndroms	6
2.2 Diagnose	7
2.3 Differentialdiagnose und Ätiologie	7
2.4 Epidemiologie	9
3) Nahrungsabhängiges Cushing-Syndrom (NACS)	10
3.1 Erstbeschreibung 1992	10
3.2 Weitere Fälle	12
3.3 Glukose-abhängiges insulinotropes Peptid (GIP)	13
3.4 Acarbose	14
4) Inzidentalome der Nebenniere	15
4.1 Definition und Epidemiologie	15
4.2 Klassifikation	15
4.3 Aktuelles Diagnostik-Schema	16
5) Das subklinische Cushing-Syndrom (SCS)	19
5.1 Definition und Epidemiologie	19
5.2 Diagnostik	20
5.3 Konsequenzen der Diagnose „SCS“	21
6) Das Metabolische Syndrom	24
7) Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit	26

B) STUDIENTEILNEHMER, MATERIAL UND METHODEN

1) Studienteilnehmer	27
1.1 Patienten mit Inzidentalom	27
1.2 Normalpersonen	28
1.3 Patienten mit Metabolischem Syndrom	28
2) Studiendesign	30
2.1 Voruntersuchung	30
2.2 Hauptuntersuchung	30
2.3 GIP	32
2.4 Versicherung und Ethikkommission	33
3) Probensammlung und -analyse	34
3.1 Probensammlung: Vor- und Hauptuntersuchung	34
3.2 Probenanalyse: Hormon- und Nicht-Hormonparameter	35
3.3 Statistik	36

C) ERGEBNISSE

1) Ergebnisse der Voruntersuchung	37
2) Ergebnisse der Hauptuntersuchung	39
2.1 Blutzuckerspiegel während oGTT, ivGTT+Placebo und ivGTT+ivGIP	39
2.2 Kortisolspiegel während oGTT, ivGTT+Placebo und ivGTT+ivGIP	40
2.3 ACTH-Spiegel während oGTT, ivGTT+Placebo und ivGTT+ivGIP	41
2.4 Analyse der Nahrungsabhängigkeit der Kortisolsekretion	42
2.5 Evaluation von Untergruppen bei den Patienten	43
3) Adverse events	47

D) DISKUSSION

1) Kortisolanstieg unter oraler Glukosebelastung bei Patienten mit Inzidentalom	48
1.1 Einfluss einer oralen Glukosebelastung auf die Kortisolsekretion im Gesunden	48
1.2 Einfluss einer oralen Glukosebelastung auf die Kortisolsekretion bei Patienten mit Metabolischem Syndrom	49
1.3 Einfluss einer oralen Glukosebelastung auf die Kortisolsekretion	50

bei Patienten mit Inzidentalom	
2) Ausbleibende Kortisolsekretion nach GIP-Infusion	51
3) Korrelation zwischen Plasma-ACTH und Serumkortisol	52
4) Diskussion der Patienten-Untergruppen	53
5) Hypothesen zur Erklärung der nahrungsabhängigen Kortisolsekretion ohne GIP-Mediation	54
6) Klinische Relevanz	56
E) ZUSAMMENFASSUNG	59
F) Referenzen	60

Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AIMBAD	ACTH-independent makronodular bilateral adrenal disease
AUC _{net}	Area under the curve (netto)
BMI	Bodymass-Index
BZ	Blutzucker
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CS	Cushing-Syndrom
DEXA-Test	Dexamethason-Hemmtest
DHEA-S	Dihydroepiandrosteron-Sulfat
DNA, mRNA	Desoxyribonukleinsäure, messenger-Ribonukleinsäure
FNAC	Feinnadelaspirations-Zytologie
GEP-System	Gastro-entero-pankreatisches System
GIP	Glukose-abhängiges insulinotropes Peptid =Gastrisch inhibitorisches Peptid
h, die, a	Stunde, Tag, Jahr
HbA1c	glukosyliertes Hämoglobin
HDL, LDL	High density lipoprotein, Low density lipoprotein
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
HVL	Hypophysenvorderlappen
HWZ	Halbwertszeit
i.S.	im Serum
IL	Interleukin
ivGTT	intravenöser Glukosetoleranztest
LISA	Luminometrischer Immunosorbent-Assay
NaCl	Natrium-Chlorid
NACS	nahrungsabhängiges Cushing-Syndrom
NIDDM	Nicht-Insulin-abhängiger Diabetes mellitus
NMR	Kernspintomographie
NN	Nebenniere
NNR /NNM	Nebennierenrinde/-mark
NYHA	New York Heart Association
oGTT	oraler Glukosetoleranztest

PRA	Plasmareninaktivität
RIA	Radioimmunoassay
SCS / PCS	Subklinisches (Präklinisches) Cushing-Syndrom
SEM	Standardabweichung vom Mittelwert
TNF	Tumornekrosefaktor
UFC	24h-Urin-Kortisol (Urinary free cortisol)

Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie meinen Eltern und meiner Großmutter, die durch die Finanzierung meines Studiums diese Dissertation ermöglicht haben.

Ferner möchte ich mich für Begleitung und Beratung bedanken bei:

Martina Zink, Klemens Barfus, Jutta Kerper, Tobias Fischer, Anne Merz, Martin Fassnacht, Felix Beuschlein und Martin Reincke

LEBENS LAUF

Markus Borgemeister, Rutenbergstr. 21, 27568 Bremerhaven

- Geburtsdatum:* 10. Februar 1973 in Essen
Nationalität: deutsch
Familienstand: ledig
- Schulbildung:* Grundschule in Essen 7.1979 – 6.1983
Gymnasium in Essen 7.1983 – 6.1992
Abitur 6.1992
- Zivildienst:* BRK-Rettungswache Kochel am See 7.1992 – 9.1993
Ausbildung zum Rettungssanitäter
- Studium:* Studium der Humanmedizin,
Julius-Maximilians-Universität Würzburg 11.1993 – 3.2000
Physikum 8.1995
I. Staatsexamen 8.1996
II. Staatsexamen 8.1998
III. Staatsexamen 3.2000
- Famulaturen:* Innere Medizin (Prof. Allolio), Uniklinik Würzburg 4 Wo
Innere Medizin (Prof. Warnatz), St.Josefs-Krankenhaus, Essen 2+4 Wo
Internal Medicine, US Army hospital, Würzburg 4 Wo
Family Practice, US Army hospital, Würzburg 4 Wo
Chirurgie, Cheshire County hospital in Crewe,England 4 Wo
HNO (Prof. Maass), Karl-Hansen-Klinik, Bad Lippspringe 2 Wo
- zudem Nachtwachentätigkeit auf der neurochirurgischen Intensivstation
Uniklinik Würzburg
- Praktisches Jahr:* Innere Medizin bei Prof. Auer, Juliusspital Würzburg 4 mon
(Gastroenterologie/Rheumatologie)
Neurologie bei Prof. Toyka, Uniklinik Würzburg 4 mon
Chirurgie, Regionalspital Schiers, Schweiz 4 mon
- Arzt im Praktikum:* DRK-Kliniken Wesermünde, Bremerhaven
Innere Abteilung, Chefarzt Prof. Dr. med. M. Mör seit 1.2001

Dissertation: Betreuer: Prof. Dr. B. Allolio, Uniklinik Würzburg
Thema: „Nahrungsabhängige ACTH- und Kortisolsekretion
 bei Patienten mit Nebennieren-Zufallstumor“
Veröffentlichungen zum Thema:
 J. of Clinical Endocrinology (2000) 52, 617-623
 Vortrag auf der Nebennierenkonferenz, Hamburg 1998
 Postervorstellung auf dem Kongress der DGE, Kiel 1999

Sonstiges: Ehrenamtliche Arbeit im Rettungsdienst beim BRK in Würzburg
 Teilnahme und später Leitung von Anamnesegruppen als Tutor

Bremerhaven, den 06.10.2001,

Markus Borgemeister