

# Max-Planck-Institut für Psychiatrie

## Morbus Cushing

*5. Süddeutscher Hypophysen- und Nebennierentag*

*09.04.2011, München*



MAX-PLANCK-GESellschaft

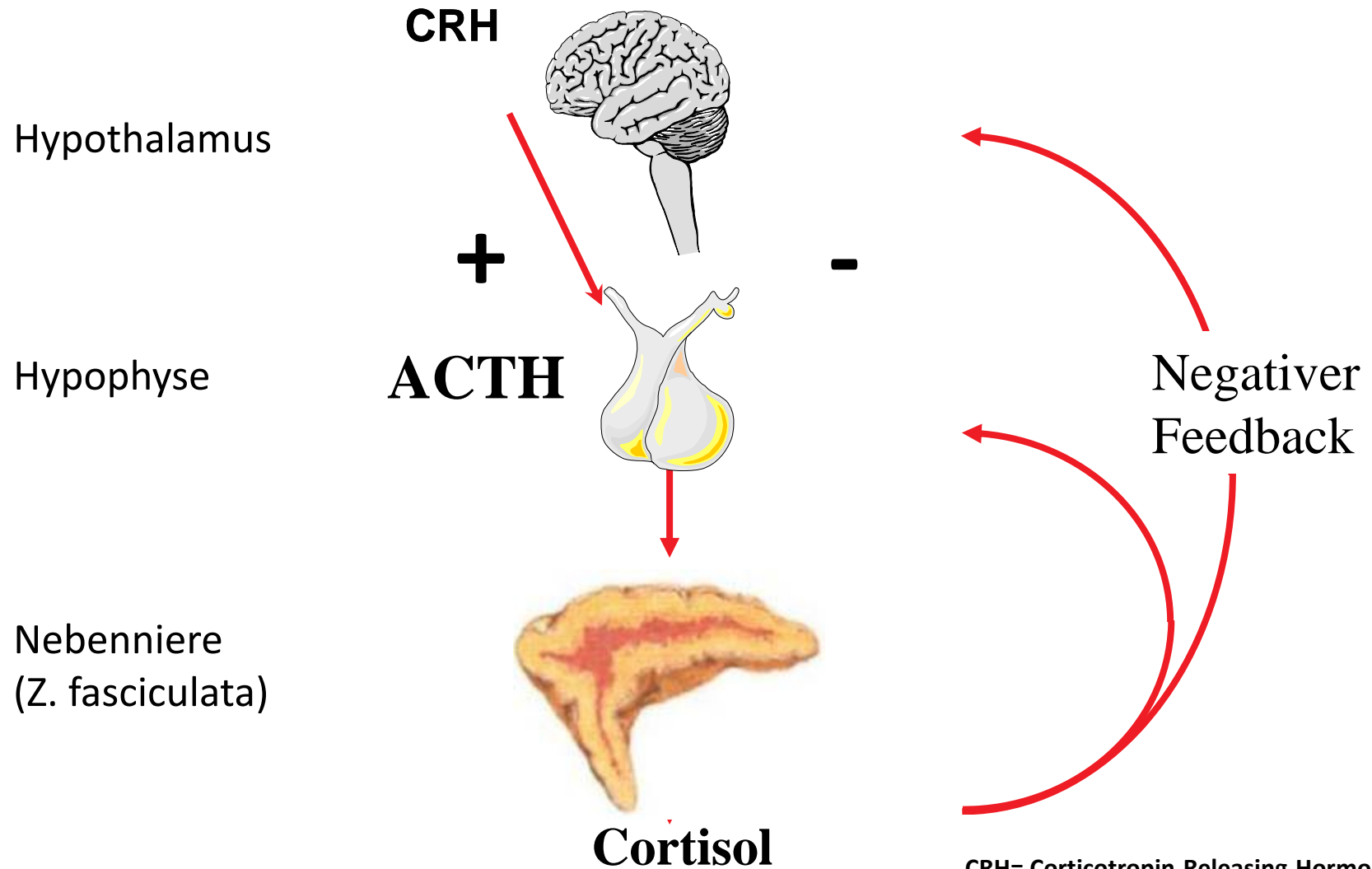
**Dr. med. Christina Dimopoulou**

Innere Medizin, Endokrinologie und Klinische Chemie

# Hypophyse - Anatomie und Physiologie



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



CRH= Corticotropin-Releasing-Hormon  
ACTH= adrenocorticotropes Hormon

# Morbus Cushing – Ursache

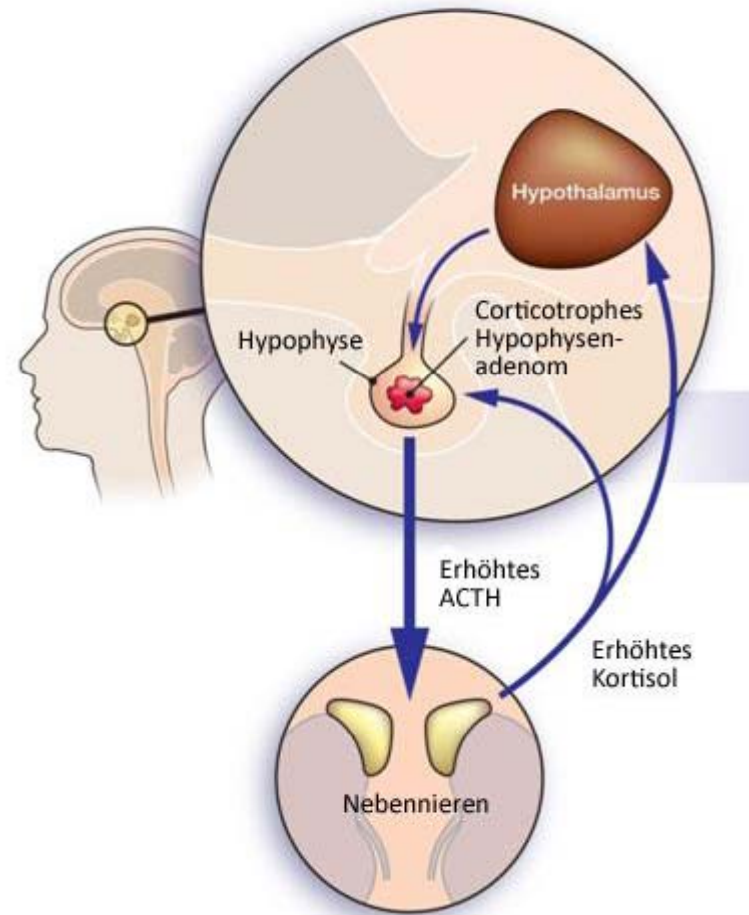


Max-Planck-Institut für Psychiatrie

ACTH-sezernierendes  
kortikotrophes  
Hypophysenadenom



Übermäßige Glukokortikoid-  
Sekretion der Nebennierenrinde  
= Cushing-Syndrom



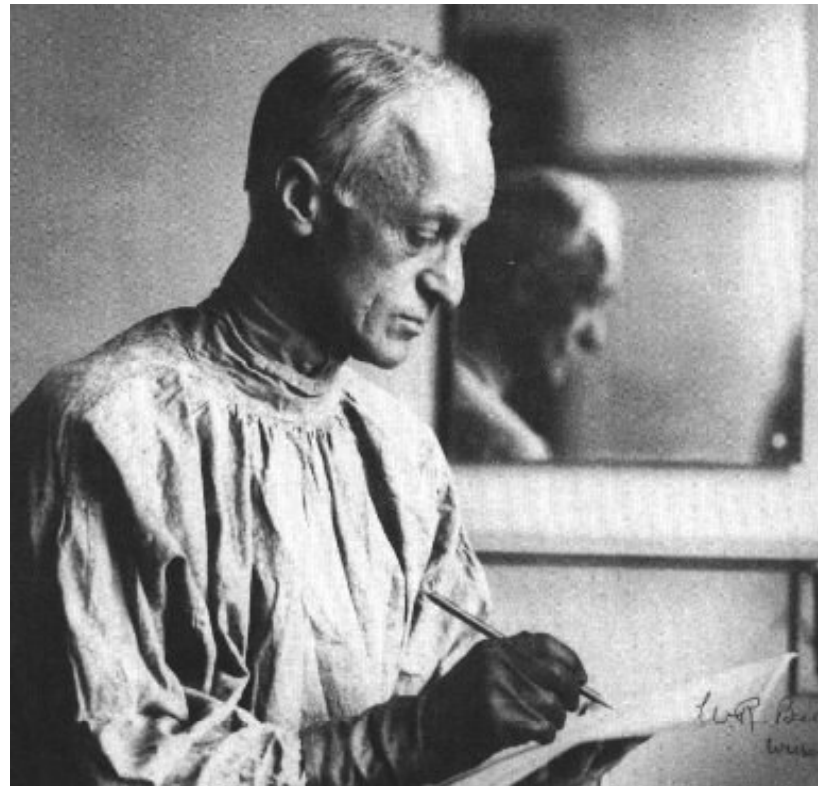
---

# Morbus Cushing

---



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



1932 Erstbeschreibung durch den Neurochirurgen  
Harvey Cushing (1869 – 1939)

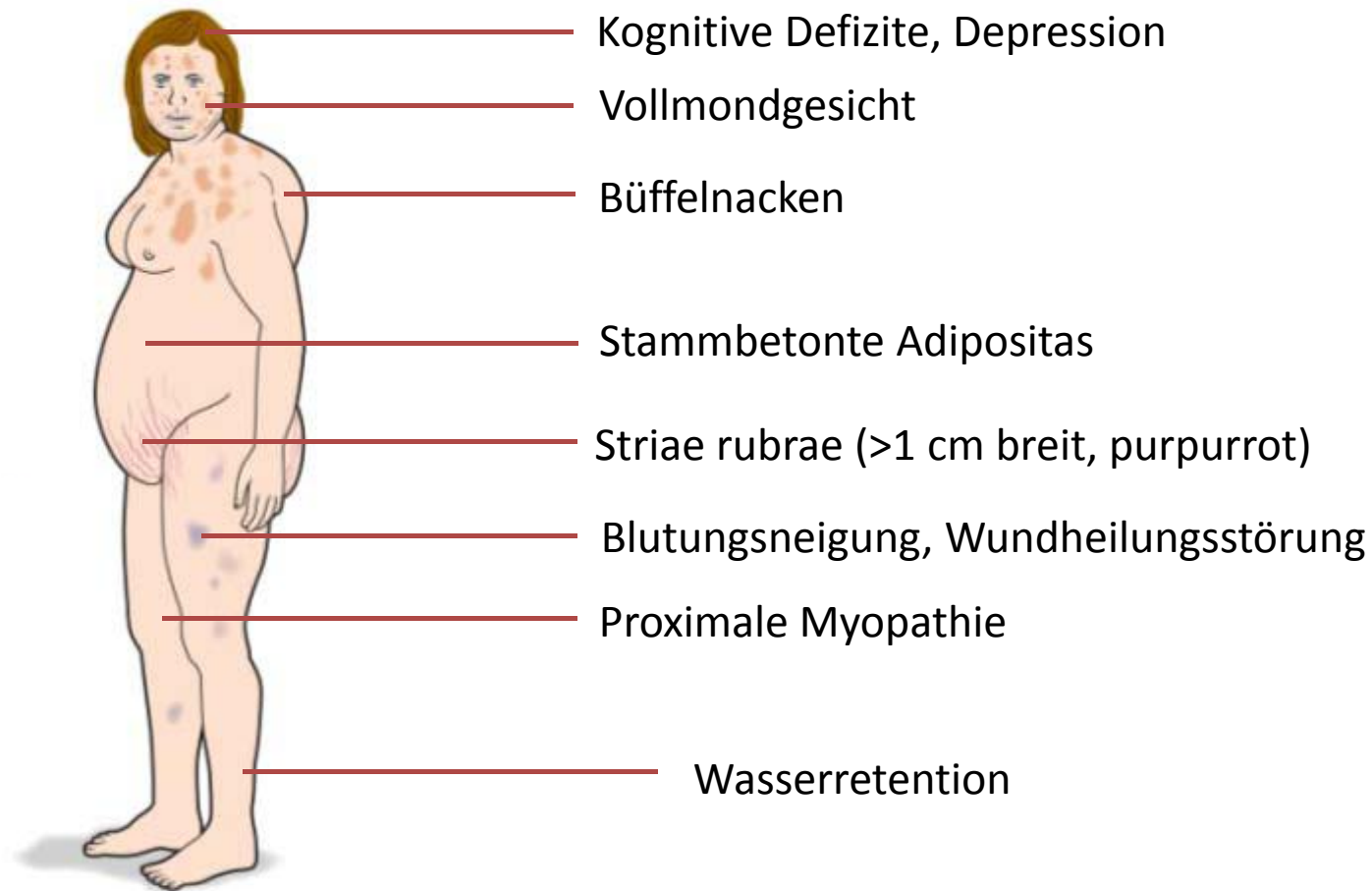
Cushing HW. Bull Johns Hopkins Hosp 1932;50:137-195.

---

# Morbus Cushing – Klinik



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



# Klinische Zeichen und Symptome



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

## Zeichen (=objektiv, auf eine Krankheit hinweisend)

### *Fettverteilung*

- Büffelnacken
- Stammfettsucht
- Vollmondgesicht \*
- Gewichtszunahme

### *Eiweiß-abbauernde Merkmale*

- Osteoporose
- spontane Ekchymosen \*
- Infektneigung
- Ödeme
- Muskelschwäche \*
- Purpura
- Hautatrophie
- Striae rubrae \*

### *Unspezifische Zeichen*

- arterielle Hypertonie
- Diabetes Mellitus
- Dyslipidämie
- endokrine Veränderungen
- pathologische Glukosetoleranz
- Thromboseneigung
- Hautmanifestationen

### *Neuropsychiatrische Störungen*

- Depression
- Manie
- Psychose

## Symptome (=subjektiv, vom Patienten wahrnehmbar)

- Appetitstörungen
- Konzentrationsstörungen
- Libidoverlust
- Müdigkeit
- Gedächtnisstörungen
- Schlaflosigkeit
- Reizbarkeit
- Zyklusunregelmäßigkeiten
- Stimmungsschwankungen
- Osteoporose

### *Bei Kindern*

- abnormale sekundäre Virilisierung
- verzögerte Pubertät
- Sistieren des Wachstums \*
- Pseudopubertas praecox
- Kleinwuchs
- Wachstumsverzögerung \*

\* sichere Zeichen für ein Cushing-Syndrom

# Klinik



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



**Proximale Myopathie**



**Striae rubrae**

# Klinik



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



**Vollmondgesicht**

# Klinik



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



“Büffelnacken“

# Klinik



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



**Vollmondgesicht**



# Klinik



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



**Hirsutismus**

# Morbus Cushing – Zahlen und Fakten



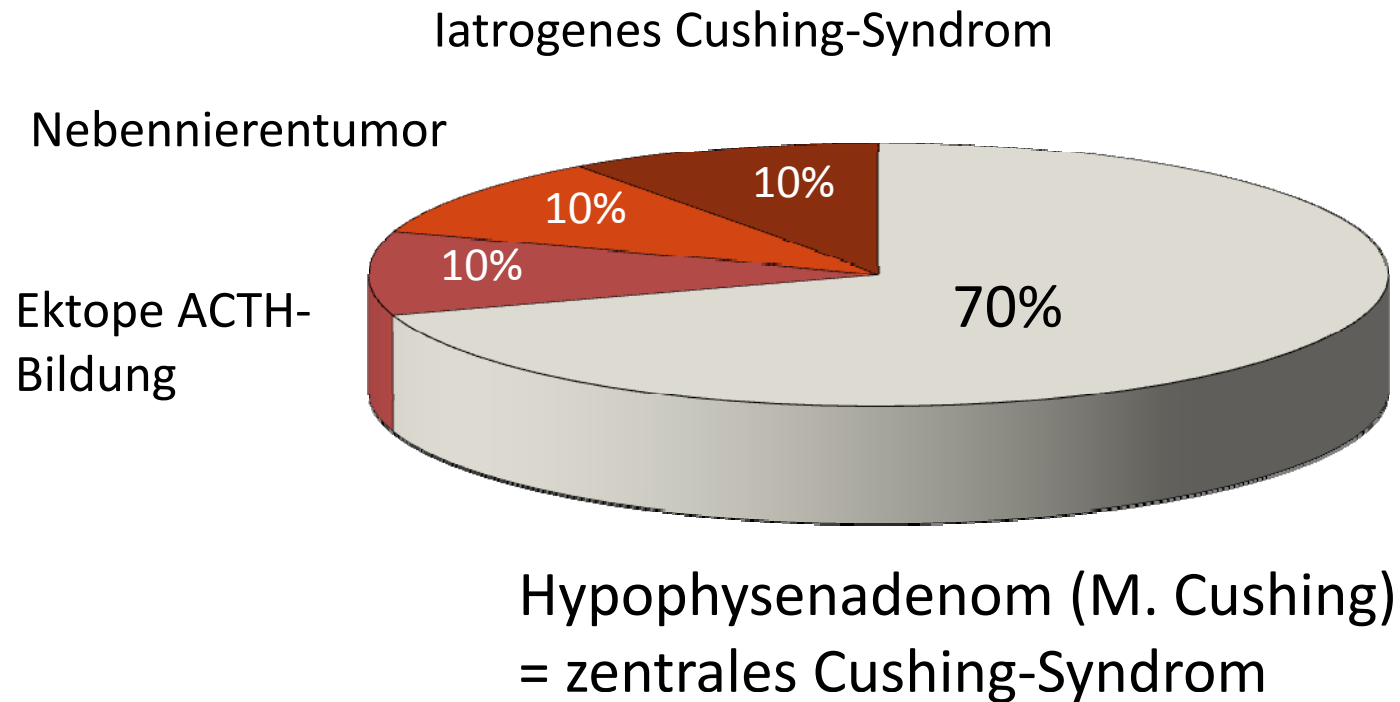
Max-Planck-Institut für Psychiatrie

- M. Cushing - eine seltene Erkrankung
  - **Inzidenz:** ca. 2 Neuerkrankungen / 1 Million Einwohner  
Nach Studiendaten 0,7 – 2,4 / 1 Mill. Einwohner
  - **Prävalenz:** ca. 35 (-55) pro 1 Million Einwohner  
ca. 2900 diagnostizierte Patienten in Deutschland  
ca. 12.400 diagnostizierte Patienten in der EU
  - **Geschlecht:** 70% Frauen, 30% Männer
  - **Alter:** Altersgipfel 20. – 50. Lebensjahr
  - **Lebenserwartung:** ohne Behandlung ca. 5 Jahre
  - **Diagnosestellung:** bis zu 5 Jahre nach Beginn der Symptome

# Morbus Cushing – Differentialdiagnose



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



# Wer sollte getestet werden?



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

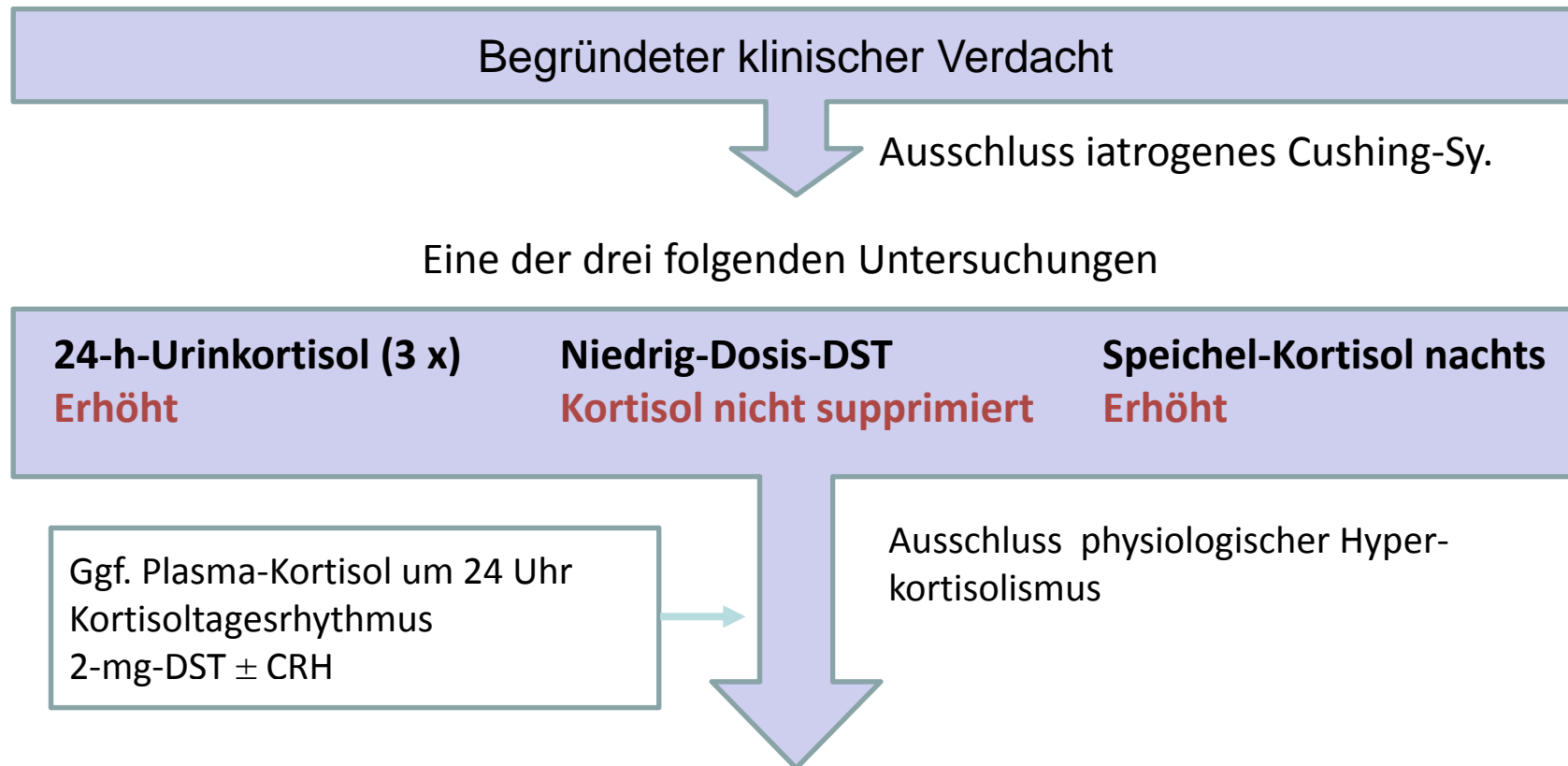
- **Patienten mit altersuntypischen, klinischen Zeichen (z.B. Hypertonie)**
- **Patienten mit multiplen und progredienten klinischen Zeichen**
- **Patienten mit adrenalen Inzidentalomen**
- **Kinder mit Gewichtszunahme und verzögertem Wachstum**

**Wir empfehlen keine Testung zum Nachweis eines Cushing-Syndroms in jeder anderen Patientengruppe!**

# Morbus Cushing – Diagnose



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



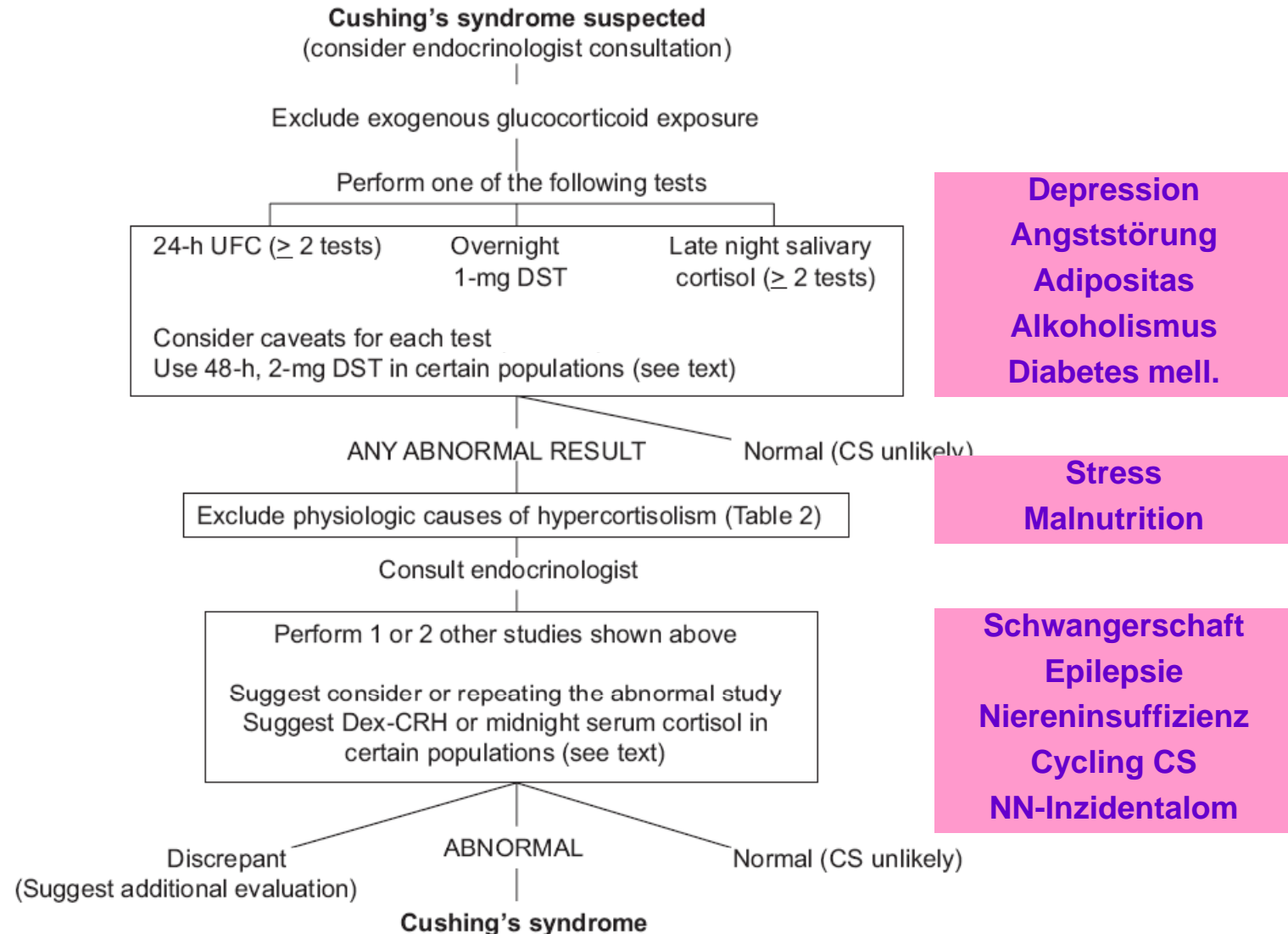
## Hyperkortisolismus – Cushing-Syndrom

Biller BMK et al. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:2454-2462

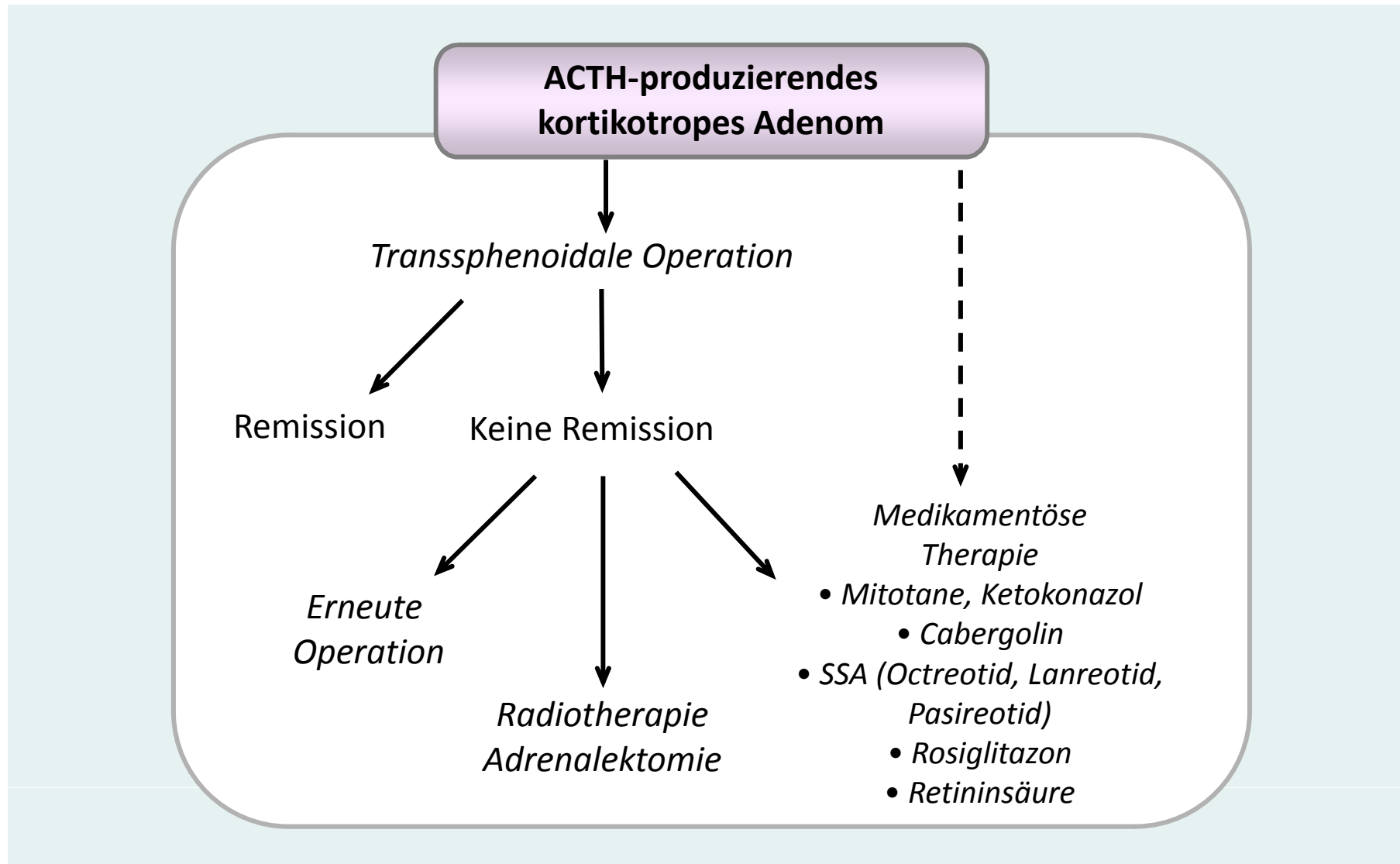
# Diagnostik-Algorithmus



Max-Planck-Institut für Psychiatrie



# Therapie





**Neuropsychologische und psychopathologische  
Untersuchungen bei Patienten mit Morbus Cushing  
unter Therapie – eine diagnostische  
Querschnittsstudie**

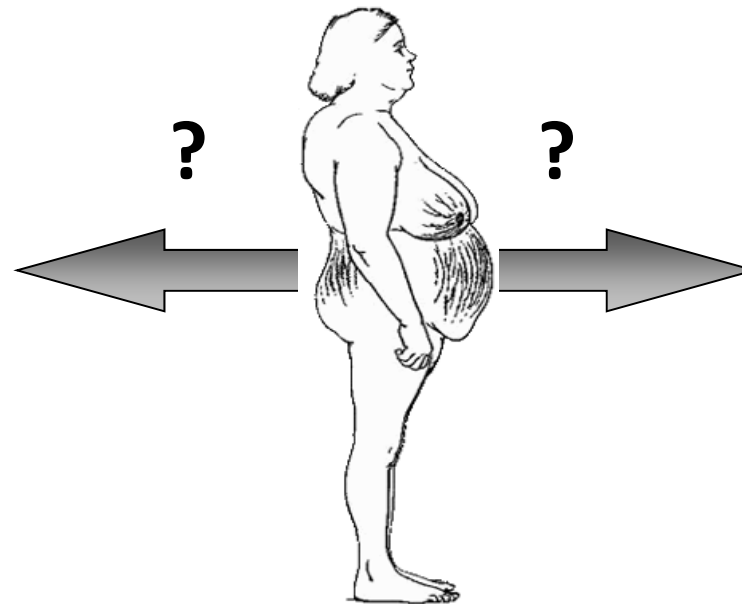


# Studienrationale - Persönlichkeit



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

- die Klinik des Morbus Cushing reflektiert den chronischen Hyperkortisolismus
- Morbus Cushing ist assoziiert mit Veränderungen der Gehirnanatomie sowie zahlreichen Komorbiditäten, unter anderem auch psychiatrische Störungen wie Depression und Psychosen
- Persönlichkeitsmuster sollten auch verändert sein



# Design



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

## **Kohorte: Morbus Cushing Patienten (n=50)**

(Max-Planck-Institut für  
Psychiatrie und  
Medizinische Klinik  
Innenstadt, LMU, München)

## **Kohorte : NFPA Patienten (n=50)**

(Max-Planck-Institut für  
Psychiatrie und Medizinische  
Klinik Innenstadt, LMU,  
München)

## **Kohorte : Gesunde Kontrollen (n=100)**

Allgemein-  
bevölkerung (German  
Health Survey)

## **Erfassung klinischer Daten**

### **Fragebögen**

**EPQ-RK (Eysenck Fragebogen)**  
**TPQ (Cloninger Personality Fragebogen)**

# Instrumente



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

## Fragebögen

- **Eysenck Personality**  
**50 items (“ja“/“nein“**
- **Cloninger´s Tridimer**  
**100 items (“stimmt“/**

## TPQ

- |   | stimmt                | stimmt<br>nicht       |
|---|-----------------------|-----------------------|
| 1. Sogar in Situationen, die die meisten Leute beunruhigen, bin ich gewöhnlich zuversichtlich, dass alles gut geht.           | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2. Ich probiere oft Neues nur aus Spass oder Nervenkitzel aus, auch wenn die meisten Leute denken, das sei Zeitverschwendung. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3. Ich bespreche meine Erlebnisse und Gefühle gerne offen mit Freunden anstatt sie für mich zu behalten.                      | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |



1. Sogar in Situationen, die die meisten Leute beunruhigen, bin ich gewöhnlich zuversichtlich, dass alles gut geht.

stimmt

stimmt  
nicht

- |  |                       |                       |
|--|-----------------------|-----------------------|
| 11. Ich hasse es, meine Gewohnheiten zu ändern, auch wenn viele Leute mir erzählen, es gäbe eine neue und bessere Vorgehensweise.            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 12. Meine Freunde empfinden es als schwierig, etwas über meine Gefühle zu wissen, da ich ihnen nur selten meine innersten Gedanken mitteile. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 13. Ich mag es, wenn man ohne strikte Regeln und Vorschriften tun kann, was immer man will.  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 14. Oft breche ich ab, was ich gerade tue, weil ich Bedenken kriege - auch wenn meine Freunde mir sagen, daß alles gut verlaufen wird.       | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

# Ergebnisse I: Klinische Merkmale der Studienpopulation



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Normal population (1)	NFPA (2)	Cushing's disease (3)	Global Test
--------------------------	-------------	--------------------------	-------------

- **signifikant mehr weibliche Patienten mit Morbus Cushing (82.4% vs. 35%)**
- **Patienten mit Morbus Cushing signifikant jünger (46.8±11.5 vs. 60.2±10.6 Jahre)**
- **hohe Prävalenz von Makroadenomen in NFPA vs. M. Cushing (83.3% vs. 15.7%)**
- **art. Hypertonie (64.6% vs. 46.6%) und Diabetes Mellitus (22.9% vs. 10.5%) signifikant häufiger bei M. Cushing als bei NFPA**

- surgery	0	0,00	32	30,30	47	37,30	ns
- radiotherapy	0	0,00	15	28,30	12	25,50	ns
<b>Comorbidities</b>							
- hypertension	18	17,60	27	46,60	31	64,60	<b>0,000</b>
- coronary artery disease	0	0,00	2	3,60	0	0,00	ns
- myocardial infarction	0	0,00	1	1,80	0	0,00	ns
- diabetes mellitus	3	2,90	6	10,50	11	22,90	<b>0,001</b>
- pituitary deficiency	0	0,00	45	88,20	28	60,90	ns
- malignancies	6	5,90	6	10,50	4	8,30	ns

# Ergebnisse II: Persönlichkeitsmerkmale



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

	Normal population	NFPA	Cushing's disease	ANCOVA p-value	Bonferroni-Holm corrected Post-hoc tests		
	(1)	(2)	(3)		1 vs 3	2 vs 3	1 vs 2
	Mean	Mean	Mean		p-value	p-value	p-value

- im Vergleich zu gesunden Kontrollen, signifikant weniger Neugierverhalten und explorative Erregbarkeit
- mehr Zukunftssorgen, Pessimismus, Angst vor dem Ungewissen, Schüchternheit mit Unbekannten, Ermüdbarkeit und Schwäche
- höherer Neurotizismus und soziale Erwünschtheit, aber niedrigere Extraversion
- im Vergleich zu Patienten mit NFPA, weniger Neugierverhalten, explorative Erregbarkeit und Extraversion, trotzdem höherer Neurotizismus, Schadensvermeidung, Angst vor dem Ungewissen und Schüchternheit mit Unbekannten

EPQ-RK Neuroticism	2,90	4,02	6,39	0,000	0,000	0,004	0,001
EPQ-RK Lie-Scale	3,18	5,76	4,18	0,001	0,015	ns	0,001



## Schlussfolgerungen:

- Morbus Cushing Patienten weisen diskrete Persönlichkeitsveränderungen mit Angst-assoziierten Merkmalen auf
- diese Veränderungen sind weder zu Patienten mit Akromegalie noch zu der Allgemeinbevölkerung vergleichbar (Sievers et al., 2009)

## Diskussion:

- signifikante zerebrale Atrophie und verringertes Hippokampus-Volumen in CS (Starkman et al., 1999; Simmons et al., 2000)
- menschliches Neugierverhalten korreliert mit Hippokampus-Volumen (Martin et al., 2007)
- Neugierverhalten: ein psychologischer Marker für Gehirnatrophie?

# Perspektive



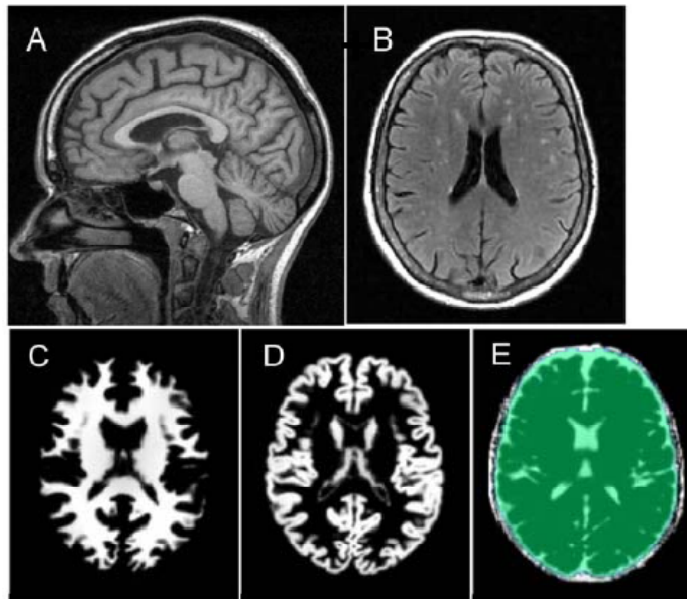
Max-Planck-Institut für Psychiatrie

**Kohorte: Patienten mit Morbus Cushing  
(n=50)**

**Kohorte: alters- und  
geschlechtsspezifische Kontrollen (n=50)**

Erfassung von klinischen Daten

Gehirnarchitektur/MRT



# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



Max-Planck-Institut für Psychiatrie

## Max-Planck-Institut für Psychiatrie

### *Klinische Neuroendokrinologie*

- Caroline Jung-Sievers
- Günter Karl Stalla

### *Klinische Psychologie*

- Hildegard Pfister
- Marcus Ising
- Stephany Fulda

## Medizinische Klinik Innenstadt

- Jochen Schopohl
- Martin Reincke
- Felix Beuschlein
- August König
- Roland Gärtner

## Novartis

- Brigitte Seifert

