

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV

Klinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

Maschinelles Sehen als Hilfsmittel in der Differentialdiagnostik des Cushing-Syndroms

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Kathrin Hannah Popp

aus
München

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Harald J. Schneider

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Caroline Jung-Sievers, MSc

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 08.02.2018

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
1.1	Hintergrund und Zielsetzung.....	5
1.2	Cushing-Syndrom.....	6
1.2.1	Geschichte des Cushing-Syndroms	6
1.2.2	Pathophysiologie und Klinik des Cushing-Syndroms	6
1.2.3	Aktuelle Diagnoseleitlinien.....	9
1.2.4	Therapiemöglichkeiten.....	11
1.2.5	Ausblick auf die aktuelle Forschung zur Diagnostik	13
1.3	Das metabolische Syndrom.....	13
1.3.1	Pathophysiologie und Klinik.....	13
1.3.2	Diagnoseleitlinie.....	14
1.3.3	Therapieleitfaden.....	15
1.3.4	Diagnostische Herausforderung im Bezug zum Cushing-Syndrom.....	15
1.4	Eigenanteil an der vorgelegten Arbeit und Zielsetzung	15
2.	Material und Methoden	17
2.1	Studiendesign	17
2.2	Ethikkommission und Datenschutz.....	17
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien	17
2.3.1	Einschlusskriterien	17
2.3.2	Ausschlusskriterien	18
2.4	Probandenkollektiv.....	19
2.5	Studienablauf, Studiendurchführung.....	24
2.5.1	Fotografie	24
2.5.2	Fotografie-Vorgaben	25
2.5.3	Bearbeitung der Bilddaten.....	25
2.6	Analyseverfahren	25
2.6.1	Klassifikationsanwendung: Facial Image Diagnostic Aid - FIDA.....	25
2.6.2	Anwendung zur Klassifikation.....	29

2.6.2.1	Mathematische Verfahren zur Klassifikation.....	29
2.6.2.2	Klassifikation und Auswertung.....	31
3.	Ergebnisse.....	33
3.1	Demographie.....	33
3.2	Auswertung.....	33
3.2.1	Auswertung der Frauen.....	33
3.2.2	Auswertung der Männer.....	33
3.3	Auswertung nach Ätiologie.....	34
4.	Diskussion.....	36
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	36
4.2	Stärken.....	36
4.3	Limitationen.....	37
4.3.1	Ausschluss Untersucher-Bias.....	37
4.3.2	Probandenpopulation.....	37
4.3.3	Kontrollpopulation.....	38
4.3.4	Unverblindete Platzierung des Graphen durch Studienpersonal.....	38
4.3.5	Limitation der Diagnoseverfahren.....	38
4.4	Weitere Anwendungen der automatischen Gesichtserkennung in Forschung und Industrie.....	40
4.5	Ausblick.....	43
	Quellenverzeichnis.....	45
	Verzeichnis der Abkürzungen und Begriffsdefinitionen.....	51
	Danksagung.....	52
	Veröffentlichungen.....	53
	Anhang.....	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Symptome des Cushing-Syndroms mit Angabe der jeweiligen Häufigkeit	9
Tabelle 2	Diagnoseleitlinien des metabolischen Syndroms	14
Tabelle 3	Flussdiagramm Probandenselektion.....	21
Tabelle 4	Flussdiagramm Kontrollselektion	22
Tabelle 5	Übersicht über Rekrutierungszentren.....	23
Tabelle 6	Probandenkollektiv.....	24
Tabelle 7	Probandenkollektiv aus der Vorstudie	24
Tabelle 8	Altersverteilung der Population.....	33
Tabelle 9	Erkennungsraten.....	34
Tabelle 10	Auswertung nach Ätiologie und Geschlecht.....	34
Tabelle 11	Auswertung nach Entität und Geschlecht	35

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Gesichtsmorphologische Veränderungen beim Cushing-Syndrom.....	8
Abb. 2	Bildschirmauszug der Programmoberfläche FIDA	26
Abb. 3	Optimierter Klassifikationsgraph	27
Abb. 4	Bildschirmauszug des Graph-Editors.....	28
Abb. 5	Auszüge einer Ausgabedatei der LOO- Kreuzvalidierung mit Berechnungen	32

1. Einleitung

1.1 Hintergrund und Zielsetzung

Das Cushing-Syndrom ist eine endokrinologische Krankheit, die sich unter anderem mit Veränderungen der Gesichtsmorphologie manifestiert. Trotz Verbesserungen der biochemischen und radiologischen Diagnoseverfahren wird das endogene Cushing-Syndrom mit einer Latenz von vier bis zehn Jahren diagnostiziert und behandelt (1,2). Dies liegt unter anderem an einem schleichenden Krankheitsverlauf, an subtilen und unspezifischen Symptomen, die multiple Organsysteme betreffen, sowie an der niedrigen Prävalenz der Erkrankung. In diesem Intervall kann es zu irreversiblen systemischen Komplikationen kommen, die durch eine rechtzeitige Diagnosestellung und Therapie potentiell vermeidbar wären. Unbehandelt liegt die standardisierte Mortalitätsrate noch immer bei bis zu 9,3. Diese kann sich jedoch bei erfolgreicher Therapie normalisieren. (3,4) Jährlich erkranken in Deutschland etwa 5-10 Menschen pro einer Million Einwohner am endogenen Cushing-Syndrom (5). Damit leben derzeit etwa 3000 Patienten mit einem endogenen Cushing-Syndrom in Deutschland (6). In den letzten Jahren mehren sich Hinweise, wonach die Erkrankung bei vielen Betroffenen häufig nicht korrekt diagnostiziert wird. Studien mit Screeningverfahren weisen auf eine deutlich höhere Prävalenz hin. (7)

Ein vielversprechender Ansatz besteht im Einsatz Software-gestützter Methoden zur Früherkennung. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine computerbasierte Analyse und Klassifikation digitaler Fotografien von Patienten zur Diagnosestellung mit guten Ergebnissen eingesetzt werden kann (8-12). Seit 2009 arbeitet die Studiengruppe um Prof. Dr. med. Harald Schneider an softwarebasierten Diagnoseverfahren für die Erkrankungen Akromegalie und Cushing-Syndrom, welche auf der Analyse von Fotografien des Gesichtes von betroffenen Patienten basieren. Erste Studien zur Erkennung dieser Erkrankungen, die beide mit pathognomonischen Veränderungen des Gesichtes einhergehen, waren vielversprechend (11-16). Das Ziel dieser Forschungsprojekte ist es, ein Screeningverfahren zu etablieren, mit dem einfach und kostengünstig eine frühe Diagnosestellung erreicht werden kann. Die Vorstudie der Arbeitsgruppe zum Cushing-Syndrom war eine Pilotstudie, in der eine gesunde Kontrollgruppe einer Gruppe mit Cushing-Syndrom gegenübergestellt und mit der genannten Methode untersucht wurde. Die Ergebnisse waren positiv und aussichtsreich (11), sodass eine erweiterte Folgestudie begonnen wurde, die Gegenstand dieser Dissertation ist.

Das Ziel der vorgelegten Studie war die Evaluation und Weiterentwicklung der digitalen Gesichtserkennung als diagnostisches Instrument bei Cushing-Syndrom, mit der besonderen

Frage nach der Genauigkeit bei einer nach geschlechts- und BMI-gematchten Kontrollgruppe, welche die Bedingungen in der medizinischen Praxis widerspiegeln soll. Im Vergleich zur Vorstudie (11) wurde in der Folgestudie ein anderes Probandenkollektiv sowie eine im Rahmen einer weiteren Vorstudie aus der Arbeitsgruppe optimierte Variante der Analysemethode verwendet.

Für die Bildanalyse und Klassifikation wurde die Software FIDA (Facial Image Diagnostic Aid) verwendet. Dieses Programm wurde von der Arbeitsgruppe um Privatdozent Dr. Rolf P. Würtz und seinen Mitarbeitern im Institut für Neuroinformatik an der Ruhr-Universität Bochum entwickelt und bereitgestellt. Eine detaillierte Beschreibung der Software und der zugrunde liegenden Prozesse folgt im Kapitel 2.6.

1.2 Cushing-Syndrom

1.2.1 Geschichte des Cushing-Syndroms

Die Bezeichnung „Cushing-Syndrom“ geht auf den US-amerikanischen Neurologen und Chirurgen Harvey Williams Cushing zurück, der im Jahr 1932 erstmals den Symptomkomplex in dem Review *The basophilic adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations* beschrieb. In Russland wurde schon 1924 von Nikolai Mikhailovich Itsenko der Fall einer adipösen Patientin mit Hypophysenvergrößerung beschrieben. Dort wird bis heute vom „Itsenko-Cushing Syndrom“ gesprochen. (17)

1.2.2 Pathophysiologie und Klinik des Cushing-Syndroms

Man unterscheidet zwischen einem ACTH-abhängigen, einem ACTH-unabhängigen sowie einem iatrogenen Cushing-Syndrom. Am häufigsten ist das iatrogene Cushing-Syndrom (18). Dieses tritt in der Regel dann auf, wenn ein Patient aufgrund von verschiedenen rheumatologischen Erkrankungen Steroidhormone in einer hohen Dosierung einnehmen muss. Durch das Überschreiten der sogenannten *Cushing-Schwelle* von 0,1 mg Prednisolon pro Kilogramm Körpergewicht über einen Zeitraum von mehreren Monaten oder einer Äquivalenzdosis anderer Steroidhormone entwickelt der Betroffene die Symptome eines Cushing-Syndroms, in deren Folge seine Nebennierenrinde atrophiert. Die Medikation muss aufgrund der sekundären Nebenniereninsuffizienz schrittweise reduziert werden. Dabei sind die Symptome meist rückläufig.

Unter den ACTH-abhängigen Formen tritt das hypophysäre Cushing-Syndrom, der Morbus Cushing, mit 80 % der Erkrankungen am häufigsten auf (18,19). Davon sind 90 % Mikroadenome mit einem Durchmesser von maximal 10 mm und 10 % Makroadenome, die

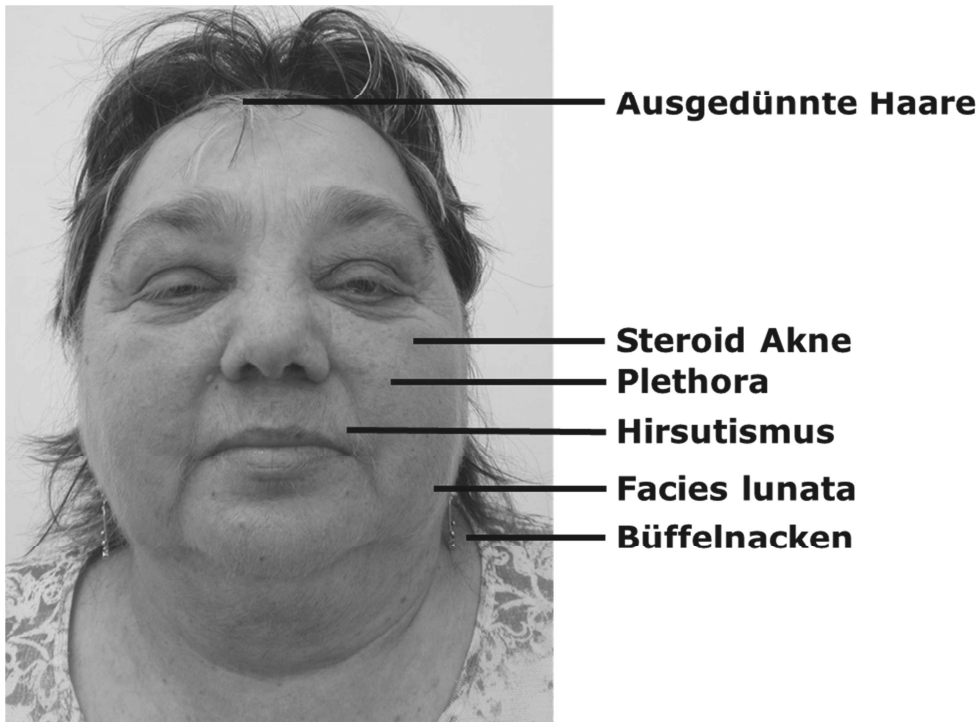
über die Sella turcica hinausgehen. Wenige davon wachsen lokal infiltrativ. Diese Tumore sezernieren autonom ACTH, entkoppeln den CRH-ACTH-Cortisol Regelkreis und heben die zirkadiane Rhythmik der Cortisolproduktion auf. Dadurch wird die Nebenniere dauerhaft stimuliert, was zu einem erhöhten Plasmacortisolspiegel führt. (20)

Das ektope Cushing-Syndrom wird meist durch kleinzellige Bronchialkarzinome, aber auch durch Phaeochromozytome, Pankreas-Inselzellkarzinome, Thymuskarzinome oder Nebennierenrindenzellkarzinome ausgelöst (18). Hier produziert der Tumor ektop und paraneoplastisch ACTH, was ebenso zu einem Hypercortisolismus mit dem entsprechenden Symptomkomplex führt. In seltenen Fällen sezernieren ektope Tumore nicht nur Glukokortikoide oder ACTH, sondern auch CRH oder bilden Vasopressin-Rezeptoren aus (21).

ACTH-unabhängig kommt es in 40 % der Fälle durch ein Karzinom oder in 60 % der Fälle durch ein Adenom der Nebenniere zu einer autonomen Cortisolproduktion, welche die zentrale ACTH-Produktion hemmt. Die ACTH-abhängige Form des Cushing-Syndroms ist mit 75-80 % der Fälle häufiger als die ACTH-unabhängige Form. (18)

Durch die Vielzahl der durch Glukokortikoide beeinflussten Gewebe kommt es bei der Erkrankung zu Effekten in verschiedenen Organsystemen. Als erstes Symptom wird von den Patienten häufig eine ernährungsunabhängige Gewichtszunahme beschrieben, die vor allem das Gesicht, den Nacken und den Körperstamm betreffen. Die Hemmung der Insulinsensitivität in der distalen Muskulatur und die Atrophie der Extremitätenmuskulatur führen zu einer Muskelschwäche, vor allem in der unteren Extremität. (3) Die Veränderungen im Gesicht werden als „facies lunata“ bezeichnet und umfassen die Fettansammlungen im Bereich der Wangen und des Kinns. An diesen Stellen sowie an weiteren lichtexponierten Stellen wie dem vorderen Hals- und Brustbereich findet man typischerweise eine Plethora sowie Steroidakne. Im Bereich des Nackens lagert sich zerviko-dorsal Fett ein, was den typischen „Büffelnacken“ und eine optische Verkürzung und Verdickung des Halses zur Folge hat. Abbildung 1 zeigt typische cushingoid Veränderungen des Gesichts- und Nackenbereiches.

Abb. 1 Gesichtsmorphologische Veränderungen beim Cushing-Syndrom



Typische Veränderungen des Gesicht und Nackenbereichs bei einer Patientin mit floridem Hypercortisolismus

Am gesamten Körper atrophiert die Haut und lässt Blutgefäße durchscheinen. Sie reißt leicht ein und ist anfällig für subkutane Hämatome. Durch Dehnung der atrophierten Haut und Erweiterung der subcutanen Venenplexus sowie durch Extravasate, die sich bei starker Gewichtszunahme im subkutanen Fettgewebe entwickeln, entstehen breite Striae rubrae an Abdomen, Mammae und Oberschenkeln. (22)

Frauen entwickeln aufgrund eines sekundären Hypogonadismus eine sekundäre Amenorrhoe. Der Androgenexzess führt zu einem Hirsutismus, Akne und teigiger, fettiger Haut. Durch die Cortisol-induzierte Suppression des Immunsystems kann es zu oralen Kandidosen, submammären und genitalen Mykosen sowie vermehrten systemischen Infektionen bis hin zu einem septischen Schock mit letalem Verlauf kommen. (23)

Die durch den Glukokortikoid-Exzess gesteigerte Glukoneogenese sowie die Beeinträchtigung der Beta-Zell-Funktion des Pankreas kann von einer gestörten Glukosetoleranz bis hin zu einer Insulinresistenz mit Diabetes Mellitus führen (3). Oft entwickeln Patienten eine therapierefraktäre Hypertonie, die durch eine gesteigerte periphere Sensitivität gegenüber adrenergen Stimuli sowie durch eine vermehrte Synthese von Angiotensinogen in der Leber bedingt sein kann (3). Bei vielen Patienten besteht eine Hyperkoagulabilität, was zu Thrombembolien sowie zu Thrombophlebitiden führen kann. Man diskutiert hierbei eine Plasmakonzentrationserhöhung von Gerinnungsfaktoren, wie dem von-Willebrand-Faktor

(vWF) oder dem Faktor 8 bei gleichzeitiger supprimierter fibrinolytischer Aktivität durch Induktion des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors (3). Der gestörte Kalziumstoffwechsel begünstigt eine Osteoporose-Entstehung, die zu Wirbelkörperkompressionsfrakturen oder anderen pathologischen Knochenbrüchen führen kann. Ursächlich hierfür sind Vitamin D-Mangel, verminderter Knochenaufbau, gesteigerter Knochenabbau sowie eine verminderte Kalziumrückresorption. Die Hyperkalziurie begünstigt eine Nierensteinbildung. (24)

Patienten entwickeln häufig vielseitige psychiatrische Symptome, die von einer emotionalen Labilität über Schlafstörungen bis hin zu Depressionen mit Suizidalität und Paranoia gehen können (3). Neuropsychiatrische und kognitive Defizite persistieren häufig auch lange nach Remission der Erkrankung (25,26). Tabelle 1 zeigt die Symptome des Cushing-Syndroms mit den Häufigkeiten verschiedener Publikationen.

Tabelle 1 Symptome des Cushing-Syndroms mit Angabe der jeweiligen Häufigkeit

Symptome	Häufigkeit				
	Pivonello 2015	Susmeeta 2015	Nieman 2014	Newell-Price 2006	Boscaro 2001
Dyslipidämie	38-71 %	70 %	70 %	-	-
Glukoseintoleranz	20-64 %	45-70 %	75 %	60 %	80 %
Hämorrhagische Diathese	54 %	35-65 %	-	65 %	-
Hautatrophie	-	60-82 %	35 %	85 %	62 %
Hirsutismus	-	75 %	75 %	75 %	72 %
Hypertonie	55-85 %	70-85 %	85 %	75 %	68 %
Hypogonadismus	-	-	70-85 %	90 %	74 %
Muskelschwäche	-	60-82 %	65 %	60 %	64 %
Osteoporose	-	40-70 %	80 %	50 %	38 %
Plethora	-	70-90 %	70 %	90 %	-
Psychiatrische Symptome	54-81 %	70-85 %	85 %	70 %	58 %
Stammfettsucht	21-48 %	70-95 %	90 %	95 %	96 %
Vollmondgesicht	-	81-90 %	-	90 %	82 %

Übersicht über die Symptome des Cushing-Syndroms mit Häufigkeitsangaben verschiedenen Publikationen

1.2.3 Aktuelle Diagnoseleitlinien

Das Screeningverfahren bei Verdacht auf ein Cushing-Syndrom beginnt mit dem Sammeln des Urins über 24 Stunden. Durch spezielle Immunoassays wird das freie Cortisol gemessen. Dieses

Integral der Cortisol-Ausschüttung besitzt bei korrekter Anwendung eine hohe Sensitivität und Spezifität. (27) Steigende Bedeutung hat die Untersuchung des „Midnight salivary Cortisol“, dem freien Cortisol in einer Speichelprobe, die um 23 Uhr abgegeben wird. Diese Untersuchung dient dem Nachweis der beim Cushing-Syndrom aufgehobenen zirkadianen Rhythmik der Cortisolsekretion und kann ambulant erfolgen. (28) Als wegweisender Test wird der 1-mg Dexamethason-Hemmtest durchgeführt. Dabei nimmt der Patient um 23 Uhr eine einmalige Dosis von einem Milligramm des Steroidhormons Dexamethason ein. Dies führt physiologisch zu einer Suppression der morgendlichen Cortisol-Ausschüttung. Bei einer autonomen Produktion ist diese Suppression meist beeinträchtigt. Dieser Test besitzt eine hohe Sensitivität, jedoch niedrige Spezifität. (29)

Wenn durch diese Untersuchungen ein Hypercortisolismus nachgewiesen wird, muss dessen Ursache identifiziert werden. Eine ACTH-Abhängigkeit kann durch die Bestimmung des ACTH-Wertes untersucht werden. Bei einer ektopen ACTH-Produktion ist der Spiegel dieses Hormons im Blut leicht erhöht, während er bei einem Morbus Cushing oft normwertig ist. Bei einem ACTH-unabhängigen Cushing-Syndrom liegt der ACTH-Wert oft unterhalb der Nachweisgrenze. (21,29)

Zur Abgrenzung eines Morbus Cushing von einer ektopen ACTH-Produktion nutzt man einen hochdosierten Suppressionstest. Der Patient nimmt um 23 Uhr des Vortages acht Milligramm Dexamethason ein. Eine Suppression des morgendlichen Cortisols um über 50 % lässt mit hoher Spezifität auf einen Morbus Cushing schließen. Bei einer ektopen ACTH-Produktion hingegen wird der Cortisolspiegel bei dieser Untersuchung kaum supprimiert. Alternativ kann der CRH-Test zur Feststellung der Genese des Cushing-Syndroms herangezogen werden. Hierbei wird der Anstieg von hypophysärem ACTH und adrenalem Cortisol nach Gabe von CRH im Plasma gemessen. Bei einem corticotropen Hypophysenadenom stimuliert CRH die ACTH- und Cortisol-Ausschüttung, während es bei einer ektopen ACTH-Produktion zu geringerem oder keinem Anstieg von CRH und ACTH kommt. (21)

Nach Klärung der Genese wird eine Kernspintomographie der Sellaregion in koronaren Schichten nach Gabe von Gadolinium angefertigt. Bei vielen Patienten können kleine Adenome jedoch nicht dargestellt werden. (18,21,30) In solchen Fällen wird eine Sinus-petrosus-Katheter-Untersuchung (BIPSS) mit selektiven Entnahmen venöser Proben durchgeführt. Dadurch kann eine zentrale Genese von einer peripheren unterschieden werden. Diese Untersuchung sollte jedoch nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. (21)

Wenn im CRH-Test keine ACTH Simulation, im 8 mg Dexamethason-Hemmtest keine Cortisol-Suppression und im Sinus-petrosus Katheter kein ACTH-Gradient festgestellt wird, besteht der Verdacht auf eine ektope ACTH-Produktion. In diesem Fall wird eine Computertomographie oder eine Magnetresonanztomographie des Halses, des Thorax oder des

Abdomens durchgeführt, um kleinzellige Bronchialkarzinome, ACTH-produzierende Thymuskarzinome, Pankreaskarzinome, medulläre Schilddrüsenkarzinome oder Nebennierenrindenzellkarzinome zu detektieren. In seltenen Fällen ist eine Szintigraphie mit einem Somatostatin-Analogon (Octreotidszintigraphie) nötig, um okkulte ACTH-seziernde Tumore zu identifizieren. (21)

Physiologisch können einem biochemischen Hypercortisolismus ohne Stigmata des Hypercortisolismus unter anderem eine Schwangerschaft, Mangelernährung, Depression oder ein metabolisches Syndrom zugrunde liegen. (29)

1.2.4 Therapiemöglichkeiten

Neben einer symptomatischen Therapie, die beispielsweise die Behandlung des Hypertonus oder des Diabetes mellitus umfasst, ist eine kurative operative Therapie die Methode der ersten Wahl. Beim Morbus Cushing erfolgt hier eine Resektion des Hypophysenadenoms in der Sella turcica über einen transsphenoidalen Zugang. Ziel der Operation ist es, die Hypersekretion von ACTH zu beenden und gesundes Drüsengewebe zu erhalten. (3,31-33) Bei Kontraindikationen für die mikrochirurgische Methode oder im Falle sehr großer Tumore erfolgt meist eine transkraniale pterionale, supraorbitale oder subfrontale Adenektomie (34). Gelingt eine totale Tumorsektion nicht, wird durch Volumenreduktion versucht, die Kompressionssymptome, wie etwa Gesichtsfeldausfälle, zu lindern (35). Die perioperative Mortalität liegt je nach Erfahrung des Operateurs zwischen 0,2 und 1,5 % (36). Die offene Tumorsektion ist weitaus komplikationsträchtiger und geht mit einer erhöhten Rate von postoperativen Funktionsstörungen der hypophysären Hormonachsen einher. Bis zu 5 % der Patienten entwickeln dauerhaft einen Diabetes insipidus. Auch Liquorfisteln sind mögliche Komplikationen. (36,37) Nach erfolgreicher Operation kann schon nach einigen Stunden ein Abfall der ACTH- und Cortisolwerte im Serum festgestellt werden. Die daraus resultierende sekundäre Nebenniereninsuffizienz erfordert eine passagere Hydrocortison-Substitution, die bereits perioperativ eingeleitet wird. Die Substitution wird im Mittel über 6-18 Monate nach der Operation fortgeführt. (18) Die Remission der Symptome dauert bis zu einem Jahr. Zur Kontrolle des Therapieerfolges dient langfristig die Bestimmung von Mitternachts-Speichelcortisol, die Cortisolmessung im 24-Stunden-Sammelurin und der niedrig dosierte Dexamethason-Hemmtest. Selbst nach Jahrzehnten kann es noch zu einem Rezidivtumor kommen. In der Literatur wird von einer Rezidivrate von 10-15 % nach 10 Jahren gesprochen. (3,33,38) Bei einem postoperativ persistierenden Hypercortisolismus kann eine bilaterale Adrenalektomie als weitere operative Maßnahme erfolgen. Auch ein adrenales Cushing-Syndrom wird mittels Adrenalektomie operativ therapiert. (3) Eine Reaktion auf die bilaterale

Adrenalektomie ist bei 8–43 % der Patienten das Nelsonsyndrom. (39) Hierbei kommt es zu einem reaktiven starken Wachstum der basophilen kortikotropen Zellen der Hypophyse. Patienten zeigen eine starke Hyperpigmentierung der Haut, massive ACTH-Sekretion und ein kortikotropes Hypophysenadenom. Therapie der Wahl ist eine transspheoidale Hypophysenresektion. Falls diese nicht möglich sein sollte, stehen Methoden wie Strahlentherapie, Radiochirurgie oder eine medikamentöse Therapie mittels Temozolomid, Octreotid oder Pasireotid zur Verfügung. (40)

Falls der Hypophysentumor bei Morbus-Cushing inoperabel ist, invasiv wächst oder die Erkrankung nach operativer Intervention persistiert, die Quelle jedoch biochemisch lokalisiert ist, stehen verschiedene Methoden der Radiochirurgie zur Verfügung, um eine Tumorschrumpfung zu erzielen. In speziellen Zentren werden Bestrahlungen mittels Gamma-Knife, Cyberknife und LINAC angeboten. Sie unterscheiden sich durch verschiedene Strahlungsquellen und die Art der Strahlungsapplikation. In verschiedenen Studien werden Remissionsraten zwischen 35 und 83 % sowie Rezidivraten um 20 % beschrieben. (41-43) Als Langzeitfolgen der Cyberknife-Therapie werden Sehstörungen, vor allem im Bereich der Sehschärfe und Okulomotorik, geschildert (44). Ferner wurde berichtet, dass Patienten eine partielle anteriore bis hin zu einer kompletten Hypophyseninsuffizienz 12 bis 72 Monate nach einer Strahlentherapie entwickelten. Als unmittelbare Folge der Therapie können vorübergehend Kopfschmerzen, Schwindel und Trigeminusneuralgien auftreten. (42) (43)

Eine medikamentöse Therapie kann eingeleitet werden, um den Zeitraum bis zu einer Operation zu überbrücken, zwischen einer erfolglosen Operation und der Radiochirurgie, bei hochmalignen Tumoren oder bei Ablehnung einer operativen oder radiologischen Intervention durch den Patienten. Präoperativ dient sie zur Senkung des Operationsrisikos und des Risikos postoperativer Komplikationen. Hierzu stehen verschiedene Substanzklassen zur Verfügung. Häufig werden Hemmstoffe der Steroidbiosynthese wie beispielsweise Ketokonazol, Etomidat und Metyrapon, auch im Off-Label-Use, eingesetzt. Diese können bei allen Formen des Cushing-Syndroms angewendet werden und durch Hemmung verschiedener Schlüsselenzyme auch untereinander kombiniert werden. Das Somatostatinanalogon Pasireotid ist seit 2009 eines der wenigen zugelassenen Medikamente zur Behandlung des Cushing-Syndroms (45). Mit einer Kombination aus Cabergolin, Ketokonazol und Pasireotid kann eine Remissionsrate von 53 % (Pasireotid + Cabergolin) und 88 % (Pasireotid + Cabergolin + Ketokonazol) erzielt werden (46). Weitere eingesetzte Medikamente sind der Glukokortikoidrezeptorantagonist Mifepriston, die Dopaminagonisten Cabergolin und Bromocriptin sowie die adrenotoxische Substanz Mitotan, die jedoch nur bei Nebennierenrindenzinomen eingesetzt wird (3).

1.2.5 Ausblick auf die aktuelle Forschung zur Diagnostik

Eine neue Methode der Cortisol-Messung ist die Bestimmung von Cortisol im Kopfhaar (47-49). Hierbei ist es möglich, den zeitlichen Verlauf des Cortisolspiegels über Monate bis Jahre darzustellen. Ein Zentimeter Haar entspricht dabei zeitlich ungefähr einem Monat. Dies soll zukünftig auch die schwierige Diagnose des zyklischen Cushing-Syndroms erleichtern. Mittels Immunoassay oder Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung wurde zur Diagnostik des Cushing-Syndroms eine Sensitivität von 86 % und eine Spezifität von 98 % erreicht. Sie sind somit vergleichbar mit den aktuellen Diagnoseverfahren der Messung des freien Cortisols im 24-Stunden-Sammelurin, der 23-Uhr-Speichel-Cortisol-Messung und des niedrig dosierten Dexamethason-Hemmtests. (47) Die Erkrankungsaktivität korrespondiert dabei mit der Höhe des gemessenen Cortisolwertes in den Haaren.

1.3 Das metabolische Syndrom

Das metabolische Syndrom ist ein Symptomkomplex, der in den letzten Jahrzehnten durch Hyperalimentation und Adipositas stark an Bedeutung gewonnen hat. Es ist gekennzeichnet durch Dyslipidämie, gestörten Glukosestoffwechsel, Adipositas und arterielle Hypertonie und geht mit einem hohen Risiko metabolischer Komplikationen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen einher. Die Symptome des Cushing-Syndroms überschneiden sich zum Teil mit denen des metabolischen Syndroms. Letzteres ist jedoch mit einer Häufigkeit von 12 – 25 % sehr viel häufiger (50,51). Dies führt in der klinischen Praxis zu falschen Diagnosen.

1.3.1 Pathophysiologie und Klinik

Hyperalimentation und Bewegungsmangel führen zu Adipositas und vermehrtem viszeralem Fett, Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, endothelialer Dysfunktion und Inflammation (52). Hypertrophierte Adipozyten sezernieren Entzündungsmediatoren (TNF-alpha, IL 6) und hemmen Adiponektin. Die Leber produziert vermehrt VLDL, LDL-Cholesterin nimmt zu, HDL-Cholesterin nimmt ab. (53) Ein metabolisches Syndrom führt bei 84 % der Männer mit einem Bauchumfang von mehr als 120 cm zu einem sekundärer Hypogonadismus mit erektiler Dysfunktion und Testosteronmangel (54). Adipozyten sezernieren Leptin, welches den Testosteronspiegel senkt. Dem Testosteronmangel geht ein Mangel an Dehydroepiandrosteron (DHEA) und IGF1 einher (55). Dies führt langfristig zur Anämie, Sarkopenie, Osteopenie, dem Verlust der Körperbehaarung sowie psychiatrischen Symptomen wie Depressionen und Fatigue-Symptomen (56).

1.3.2 Diagnoseleitlinie

1999 veröffentlichte die WHO erstmals einen Diagnoseleitfaden zur Diagnostik des metabolischen Syndroms. Dieser wurde 2005 von der *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) erweitert und angepasst. Aktueller Standard der Diagnostik ist die Konsensus-Definition der *International Diabetes Federation* (IDF) von 2005. Ziel ist eine Identifizierung von Patienten mit hohem Risiko kardiovaskulärer Komplikationen. (57) Tabelle 2 zeigt eine Auflistung der Diagnoseleitlinien.

Tabelle 2 Diagnoseleitlinien des metabolischen Syndroms

	Kriterien	Prävalenz (58)
Diagnosekriterien nach WHO (1998) (57)		
Hauptkriterium	Insulinresistenz mit Typ 2 Diabetes oder erhöhtem Nüchtern glukosewert oder pathologischer Glukosetoleranz	23,2 %
Plus ≥ 2 Kriterien	Arterielle Hypertonie: $\geq 140/90$ mmHg Erhöhte Triglyzeridwerte: ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) oder erniedrigtes HDL-Cholesterin: Männer: < 35 mg/dl; Frauen: < 39 mg/dl Adipositas: BMI >30 kg/m ² oder Taille-Hüft-Verhältnis $> 0,90$ (Männer), $> 0,85$ (Frauen) Mikroalbuminurie ≥ 20 μ g/min oder Albumin/Kreatinin-Quotient ≥ 30 μ g/mg	
Diagnose nach NCEP-ATP III (2005) (59,60)		
≥ 2 Kriterien	Viszerales Fett: Bauchumfang ≥ 102 cm (Mann) und ≥ 88 cm (Frau) Erhöhte Triglyzeridwerte: ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) oder Therapie mittels Lipidsenker Erniedrigtes HDL-Cholesterin: Männer: ≤ 40 mg/dl (1,05 mmol/l); Frauen: < 50 mg/dl (1,25 mmol/l) Arterielle Hypertonie: systolisch ≥ 130 mmHg oder diastolisch ≥ 85 mmHg oder Therapie mittels Antihypertensivum Erhöhte Nüchtern glukosewerte: ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) oder bereits diagnostizierter Typ 2 Diabetes	18,30 %
IDF Definition (2005) (59)		
Hauptkriterium	Viszerales Fett (Bauchumfang ≥ 94 cm (Mann) und ≥ 80 cm (Frau))	25,80 %
Plus ≥ 2 Kriterien	Erhöhte Triglyzeridwerte: ≥ 150 mg/dl bzw. 1,7 mmol/l) oder Therapie mittels Lipidsenker Erniedrigtes HDL-Cholesterin: Männer: < 40 mg/dl bzw. 1,03 mmol/l; Frauen: < 50 mg/dl bzw. 1,29 mmol/l Arterielle Hypertonie: systolisch ≥ 130 mmHg oder diastolisch ≥ 85 mmHg oder Therapie mittels Antihypertensivum Erhöhte Nüchtern glukosewerte: ≥ 100 mg/dl bzw. 5,6 mmol/l oder bereits diagnostizierter Typ 2 Diabetes	

Übersicht über die verschiedenen Diagnose-Algorithmen des metabolischen Syndroms unter Berücksichtigung der Insulinresistenz, des Body-Mass-Indexes (BMI), der Triglyzeridwerte, der Cholesterinwerte und der arteriellen Hypertonie mit Angaben zur jeweiligen Prävalenz

1.3.3 Therapieleitfaden

Das metabolische Syndrom wird nach Abklärung primärer Ursachen symptomatisch therapiert. Zunächst sollte eine Lebensstilintervention erfolgen. Ziel ist eine Normalisierung des Körpergewichts, des Blutdrucks, der Insulinresistenz sowie der Lipidwerte.

Eine Statintherapie ist als Sekundärprophylaxe nach stattgehabten Ereignissen (nach einem Apoplex oder einem Myokardinfarkt), bei persistent erhöhtem kardiovaskulärem Risiko oder bei einem koronaren Kalknachweis mittels Computertomographie indiziert (61,62).

Seit 2015 ist Liraglutid als Medikament gegen Adipositas zugelassen. Als GLP-1 Analogon ist es seit 2009 zur Therapie des Typ 2 Diabetes bekannt (63).

1.3.4 Diagnostische Herausforderung im Bezug zum Cushing-Syndrom

Durch symptomatische Überschneidungen und häufige morphologische Ähnlichkeiten ist eine Unterscheidung des Cushing-Syndroms vom metabolischen Syndrom nicht ganz einfach. Bei dem Verdacht auf ein metabolisches Syndrom erfolgt in der klinischen Routine oft keinerlei Abklärung bezüglich des Cushing-Syndroms. Dies führt in der Praxis oft zu einer langen Diagnoselatenz und einer vermutlich höheren Prävalenz (1,2,7,64).

Einige Studien an Risikopatienten zeigten einen asymptomatischen Hypercortisolismus bei 0,5–1 % der Patienten mit Hypertonie (65,66), 2–3 % der Patienten mit schlecht eingestelltem Diabetes mellitus (67,68) und 11 % der Patienten mit Osteoporose und vertebrealen Frakturen (69).

1.4 Eigenanteil an der vorgelegten Arbeit und Zielsetzung

Neben der schriftlichen Erstellung dieser Doktorarbeit bestand der Betrag der Doktorandin Kathrin Popp in der Planung dieser Studie, in der Mitwirkung bei der Rekrutierung von Patienten und Kontrollen an der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der Universität München und der neuroendokrinen Ambulanz von Prof. Dr. med. Günter K. Stalla des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie München sowie bei der Erhebung von Studiendaten, bei der Pflege einer umfassenden Datenbank und bei der Durchführung der Analyse.

In regelmäßigen Besprechungen und Schulungen der Arbeitsgruppe wurde die Qualität der Datenaufnahme und Auswertung sichergestellt.

In Custodes Treffen am 25. Mai 2012 und 05. April 2013 in der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der Ludwig-Maximilians-Universität München wurden alle Zentren, die planen, eine standardisierte Cushing Sprechstunde im Rahmen des NeoExNET-Projektes zu etablieren, auch über diese Studie aufgeklärt und bezüglich der standardisierten Bildaufnahmemodalitäten

geschult. Eine SOP der Registerschulung vom 05. April 2013 zur biochemischen Diagnostik und Sicherung des Cushing-Syndroms befindet sich im Anhang.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine nicht-interventionelle, diagnostische Querschnittsstudie mit prospektivem Anteil. Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum vom Januar 2013 bis zum November 2015.

2.2 Ethikkommission und Datenschutz

Gemäß des Weltärztebundes zu ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen, der Deklaration von Helsinki mit ihrer Novellierung von Somerset West 1996, wurde diese Studie von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität bewilligt.

Die Speicherung der Patientendaten und Fotografien erfolgte codiert unter einem Pseudonym gemäß den Vorgaben der neuroendokrinen Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. Harald J. Schneider und Prof. Dr. med. Jochen Schopohl. Bei der Codierung wurden weder Initialen noch Geburtsdaten der Probanden verwendet. Eine Speicherung der Daten erfolgte ausschließlich auf klinikeigenen Datenträgern im Netzwerk des Klinikums der Universität München. Ein Zugriff auf die Daten erhielten nur speziell für die Auswertung identifizierte Personen.

Mit Ausnahme der Gesichtsfotografie, des Geschlechts, des Alters, des Body-Mass-Indexes und der Laborwerte wurden keine personenbezogenen Daten in der Auswertung verwendet.

Die Probanden, die auf den Illustrationen in dieser Arbeit zu sehen sind, gaben zusätzlich zur Studienteilnahme ihr gesondertes Einverständnis zur Veröffentlichung der Fotografien in Fachpublikationen und Kongressbeiträgen.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

2.3.1 Einschlusskriterien

Nur Patienten, die alle im Folgenden genannten Einschlusskriterien erfüllten, durften an der Studie teilnehmen:

- Alter: 18 Jahre oder älter
- Geschlecht: weiblich und männlich
- BMI zwischen 20 kg/m² und 50 kg/m²

-
- Schriftliche Einverständnis zur Studienteilnahme nach Aufklärung und Aushändigung des Informationsmaterials
 - Ausgeschlossene Schwangerschaft
 - Gegebene Geschäftsfähigkeit

Zum Einschluss als Proband mussten zusätzlich folgende Kriterien erfüllt sein:

- Präoperative Diagnostik bei adrenalem und hypophysärem Cushing-Syndrom mit pathologischen Ergebnissen in mindestens zwei der genannten Untersuchungen: 23-Uhr-Speichelcortisol-Wert, 1 mg Dexamethason-Hemmtest, freies Cortisol im 24-Stunden-Sammelurin.
- Bei Vorliegen eines iatrogenen Cushing-Syndroms musste eine Pharmakotherapie über der Cushing-Schwelle (über 0,1 mg/kgKG/Tag Prednisolon oder einer Äquivalenzdosis) für mindestens drei Monate zum Zeitpunkt der Fotografie erfolgt sein.
- Nicht länger als drei Monate nach einer transsphenoidalen Hypophysen-Operation mit biochemischer Remission oder Adrenalectomie.

Zum Einschluss als Kontrollproband mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Vorliegen des metabolischen Syndroms mit indiziertem Screening auf eine endokrinologische Erkrankung, die im Verlauf laborchemisch ausgeschlossen wurde.
- Normwertiges 23-Uhr-Speichelcortisol oder normwertiger Dexamethason-Hemmtest oder normaler Cortisolwert im 24-Stunden-Sammelurin. Mindestens ein Funktionstest musste durchgeführt worden sein. Bei mehreren Funktionstests mussten mindestens zwei der drei Tests ohne pathologischen Befund gewesen sein.

2.3.2 Ausschlusskriterien

Allgemeine Ausschlusskriterien:

- Minderjährigkeit
- Fehlende Geschäftsfähigkeit
- BMI unter 20 kg/m² und über 50 kg/m²

Zum Ausschluss als Proband musste Folgendes vorliegen:

- Normale Laborwerte zum Zeitpunkt der Gesichtsfotografie
- Bei Vorliegen eines iatrogenen Cushing-Syndroms erfolgt ein Ausschluss, wenn die Medikation unterhalb der Cushing-Schwelle (weniger als 0,1 mg/KgKG/Tag Prednisolon oder einer Äquivalenzdosis) oder eine Einnahme für weniger als drei Monate zum Zeitpunkt der Gesichtsfotografie erfolgt ist.
- Die Diagnose eines subklinischen Cushing-Syndroms

Zum Ausschluss als Kontrollproband musste Folgendes vorliegen:

- Bei mehreren Funktionstests erfolgt ein Ausschluss bei zwei oder mehr pathologischen Testergebnissen.
- Wurde nur ein Funktionstest durchgeführt, erfolgt ein Ausschluss schon bei einem pathologischen Testergebnis.

2.4 Probandenkollektiv

Von allen Studienteilnehmern wurden folgende Daten erfasst: Alter, Größe, Gewicht, Vor- und Begleiterkrankungen, Laborergebnisse, Medikation zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Von den Cushing-Probanden wurde zusätzlich das Datum der Erstdiagnose und der Rezidive, das Therapieverfahren und der aktuelle Krankheitsaktivitätszustand erfasst.

Das Probandenkollektiv wurde aus folgenden Zentren rekrutiert:

1. Wenige Probanden aus der Vorstudie (11)
2. Spezielle Cushing-Sprechstunde der endokrinologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der Ludwig-Maximilians-Universität München
3. Spezielle Cushing-Sprechstunde der neuroendokrinologischen Ambulanz von Prof. Dr. med. Günter K. Stalla im Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München
4. Rheumaeinheit der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der Ludwig-Maximilians-Universität München
5. Endokrinologie in Charlottenburg, Berlin
6. Medizinische Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Würzburg

Von allen Studienprobanden mussten 26 Probanden (18 Frauen und 8 Männer) ausgeschlossen werden, da sie ein subklinisches Cushing-Syndrom aufwiesen. 3 Probanden hatten mehr als eine Visite mit aktivem subklinischem Cushing-Syndrom.

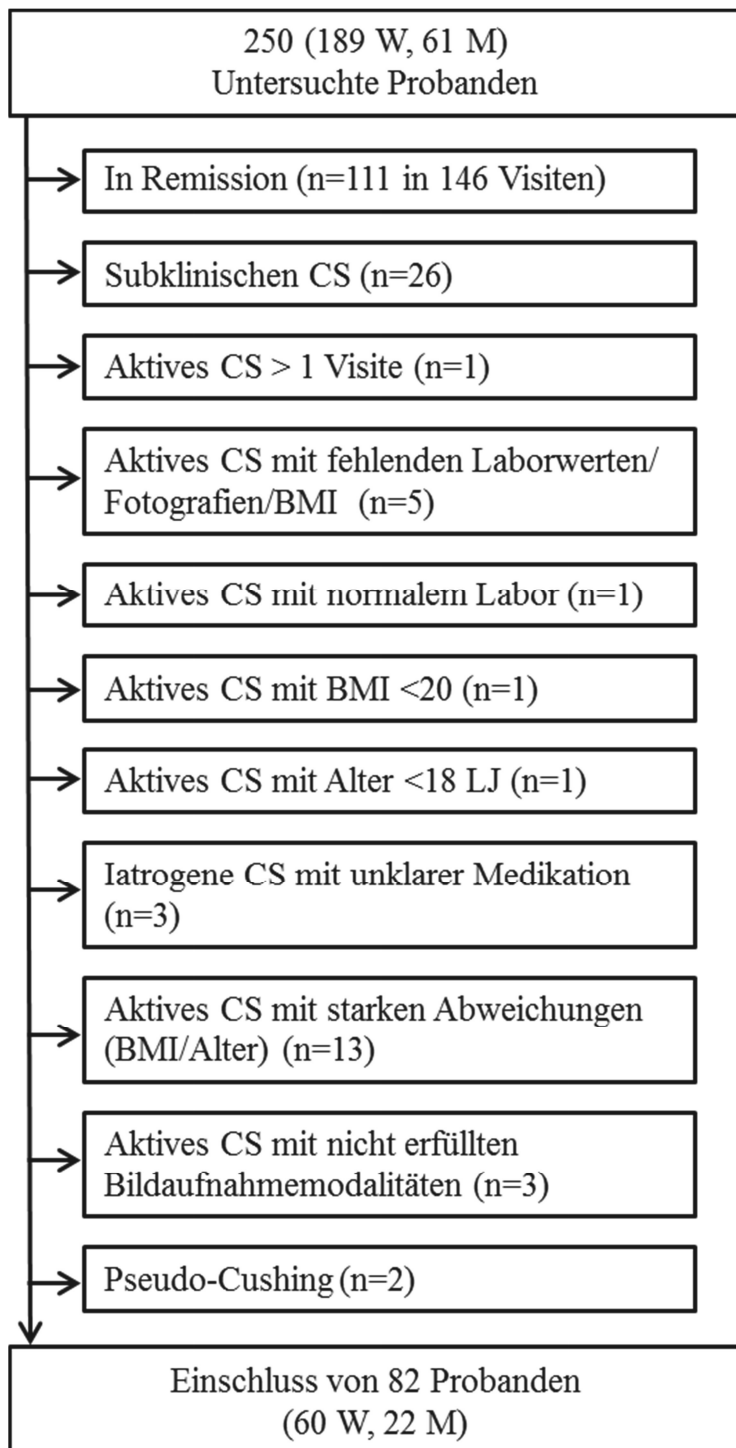
111 Probanden (90 Frauen, 21 Männer) wurden in 146 Visiten ausgeschlossen, da sie klinisch und biochemisch in Remission waren. Davon hatten 77 einen Morbus Cushing (60 Frauen, 17 Männer), 22 Probanden ein adrenales Cushing-Syndrom (21 Frauen, ein Mann) und 12 ein ektopes Cushing-Syndrom (9 Frauen, 3 Männer). Von diesen Probanden wurden schon 10 (5 Frauen und 5 Männer) in vorherigen Visiten mit einem aktiven Cushing-Syndrom eingeschlossen. Vier Probanden (2 Frauen und 2 Männer), die mit einem aktiven Cushing-Syndrom ausgeschlossen wurden, waren in späteren Visiten in Remission.

31 Probanden (21 Frauen und 10 Männer) mussten trotz aktivem Cushing-Syndrom ausgeschlossen werden. Davon hatten 13 Probanden einen Morbus Cushing (7 Frauen und 6 Männer), 7 Probanden hatten ein iatrogenes Cushing-Syndrom (5 Frauen und 2 Männer), 4 Probanden ein adrenales Cushing-Syndrom (2 Frauen und 2 Männer), 4 weibliche Probanden ein ektopes Cushing-Syndrom, eine weibliche Probandin ein zyklisches Cushing-Syndrom und 2 weibliche Probanden ein Pseudo-Cushing-Syndrom.

Bei zwei weiblichen Probanden wurde in der ersten Visite ein Cushing-Syndrom ausgeschlossen und in der zweiten Visite ein subklinisches Cushing-Syndrom diagnostiziert. Ein männlicher Proband war in der ersten Visite in Remission und hatte in einer Folgevisite ein subklinisches Rezidiv.

Tabelle 3 zeigt in einem Flussdiagramm die Probandenselektion. Bei 6 Probanden gab es mehr als ein Ausschlusskriterium. Bei zwei weiblichen Probanden fehlte der BMI-Wert, bei drei weiblichen Probanden fehlten die Laborwerte, eine weibliche Probandin hatte normale Laborwerte, trotz aktivem Cushing-Syndrom, bei drei weiblichen Probanden wurden die Bildaufnahmemodalitäten nicht erfüllt, bei einer weiblichen Probandin war nur eine Fotografie verfügbar, ein männlicher Proband war unter 18 Jahre alt, eine weibliche Probandin hatte einen BMI unter 20 kg/m². Bei drei Probanden (2 Frauen und ein Mann) mit iatrogenem Cushing-Syndrom war die Medikation unklar, 13 Probanden (7 Frauen und 6 Männer) wurden ausgeschlossen, da sie im Vergleich zur Kontrollgruppe starke Abweichungen in BMI und Alter aufwiesen, ein männlicher Proband mit aktivem Cushing-Syndrom wurde schon in einer vorherigen Visite eingeschlossen

Tabelle 3 Flussdiagramm Probandenselektion

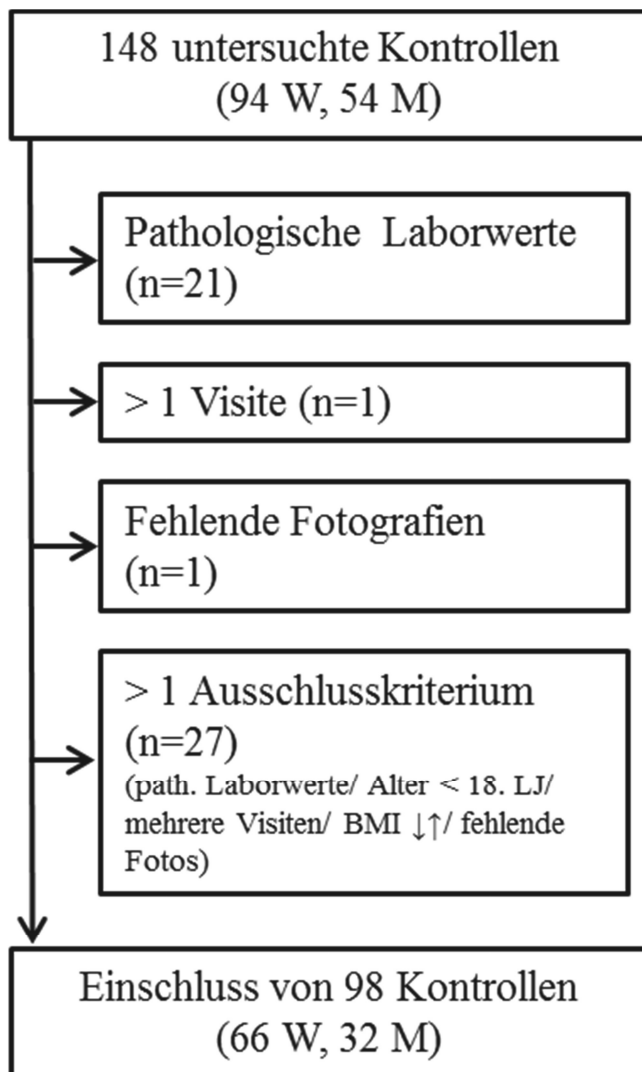


CS=Cushing-Syndrom, n=Anzahl, W=Frauen, M=Männer, LJ=Lebensjahr, BMI=Body-Mass-Index

Tabelle 4 zeigt in einem Flussdiagramm die Kontrollselektion. Von allen untersuchten Kontrollprobanden wurden 50 Kontrollen ausgeschlossen, davon 28 Frauen und 22 Männer. Bei 24 der Kontrollen gab es mehr als ein Ausschlusskriterium. Bei zwei Probanden waren es drei

Ausschlusskriterien. 11 Probanden (8 Frauen und 3 Männer) wurden schon in der Visite 1 als Kontrolle eingeschlossen. Fünf Probanden (3 Männer und 2 Frauen) wurden in Visite 1 und Visite 2 als Kontrollen ausgeschlossen. 43 Probanden (22 Frauen, 21 Männer) hatten pathologische Laborwerte. Acht Probanden waren jünger als 18 Jahre (7 Männer und eine Frau). Bei drei Probanden (2 Frauen, ein Mann) fehlten bis zur Auswertung die Laborwerte. Bei drei weiblichen Probanden fehlte mindestens ein Foto. Eine weibliche Probandin hatte einen BMI unter 20 kg/m², zwei männliche Probanden hatten einen BMI über 50 kg/m².

Tabelle 4 Flussdiagramm Kontrollselektion



BMI=Body-Mass-Index, n=Anzahl, W=Frauen, M=Männer, LJ=Lebensjahr

Tabelle 5 zeigt eine Übersicht über die Ätiologie der Probanden, die von den verschiedenen Zentren rekrutiert wurden.

Tabelle 5 Übersicht über Rekrutierungszentren

Rekrutierungszentren	Ätiologie	Männer	Frauen
MKI München	Morbus Cushing	8	23
	Adrenales CS	7	6
	Ektopes CS	1	6
	Iatrogenes CS	2	0
MPI München	Morbus Cushing	0	11
	Adrenales CS	0	2
	Ektopes CS	1	0
Rheumaeinheit München	Iatrogenes CS	1	3
Würzburg	Morbus Cushing	0	2
	Adrenales CS	1	5
	Ektopes CS	1	1
Berlin	Morbus Cushing	0	1

CS=Cushing-Syndrom, MPI=Max-Planck-Institut, MKI=Medizinische Klinik der Innenstadt

Tabelle 6 zeigt das finale Untersuchungskollektiv, bestehend aus 82 Probanden (60 weiblich, 22 männlich) mit gesichertem Cushing-Syndrom. Von allen 45 Probanden mit einem Morbus Cushing hatten 31 ein Mikroadenom und 6 ein Makroadenom. Bei 8 Probanden war diese Information nicht erfasst. Von allen Probanden waren insgesamt 20 Cushing-Rezidive (17 Frauen, 3 Männer), 40 Cushing Neudiagnosen (26 Frauen, 14 Männer) und 12 iatrogene Cushing-Syndrome (9 Frauen, 3 Männer) vorhanden. Aus Würzburg waren diese Informationen nicht dokumentiert.

Die Kontrollgruppe setzt sich aus 98 Probanden zusammen (66 weiblich, 32 männlich) und wurde aus Rekrutierungsquelle 1 und 2 gewonnen. In der Medizinischen Klinik der Universität München wurden 28 männliche Probanden und 57 weibliche Probanden rekrutiert. In der neuroendokrिनologischen Ambulanz des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie wurden 9 weibliche und 4 männliche Probanden rekrutiert. Bei allen wurde ein Cushing-Syndrom biochemisch ausgeschlossen.

Tabelle 6 Probandenkollektiv

Probandenzugehörigkeit	Ätiologie	Anzahl weiblich	Anzahl männlich	Anzahl gesamt
Cushing Syndrom	Morbus Cushing	37	8	82
	Adrenales CS	13	8	
	Ektopes CS	1	3	
	Iatrogenes CS	9	3	
Kontrollen		66	32	98

CS = Cushing-Syndrom

Aus der Vorstudie konnten 13 Probanden, welche die erweiterten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, in die aktuelle Studie eingeschlossen werden. Da in der Vorstudie ein gesundes Kontrollkollektiv untersucht wurde, wurden keine Kontrollprobanden aus dieser Gruppe eingeschlossen. Die Zusammensetzung dieser Gruppe nach Ätiologie ist in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7 Probandenkollektiv aus der Vorstudie

Probandenzugehörigkeit	Ätiologie	Anzahl weiblich	Anzahl männlich	Anzahl gesamt
Cushing Syndrom	Morbus Cushing	3	0	13
	Adrenales CS	4	0	
	Iatrogenes CS	5	1	
Kontrollen		0	0	0

CS=Cushing-Syndrom

2.5 Studienablauf, Studiendurchführung

2.5.1 Fotografie

Es wurden von allen Probanden Fotografien mit einer herkömmlichen, kompakten Digitalkamera in Frontal- und Seitenansicht angefertigt. Hierfür wurde das Modell Canon IXUS 125 HS mit 16,1 Megapixel verwendet.

2.5.2 Fotografie-Vorgaben

Aus den Vorstudien (11-13) ist bekannt, dass die Ergebnisse einer korrekten Klassifizierung von bestimmten Aufnahmemodalitäten abhängen. Zu den Faktoren mit deutlichen Einflüssen zählen:

- Winkel der Kopfhaltung in Seit- und Frontalansicht
- Bartwuchs
- Kopfbedeckung und Augenbedeckung
- Mimik (Lächeln, offener Mund, geschlossene Augen)
- Hintergrund (Gegenstände, Farbe)
- Schatten

Um optimale Bedingungen für die Bildanalyse zu erreichen, ist es notwendig, die Bilder unter standardisierten Bedingungen aufzunehmen. Die Erstellung der Front- und Seitenaufnahmen sollte möglichst vor neutralem weißem oder hellgrauem Hintergrund erfolgen. Kopfbedeckungen, Brillen und anderen Schmuck im Kopf- und Halsbereich sollten die Patienten wenn möglich ablegen. Die Augen sollten geöffnet sein, die Mimik möglichst neutral und der Mund geschlossen gehalten werden. Um Schatten zu vermeiden, wurden die Bilder mit Blitzlicht angefertigt. Die Studiengruppe hat für die Projekte ein Protokoll zu diesen Aufnahmemodalitäten angefertigt, um den Einfluss auf das Studienergebnis durch unterschiedliche Aufnahmeverfahren zu minimieren. Dieses Protokoll wurde den jeweiligen Rekrutierungszentren zur Verfügung gestellt. Es befindet sich im Anhang.

2.5.3 Bearbeitung der Bilddaten

Die Bearbeitung der pseudonymisierten Front- und Seitenaufnahmen erfolgte von der Doktorandin in Kenntnis der Diagnose. Jede Aufnahme wurde vor der Analyse auf eine Größe von 1500 x 1000 Pixel skaliert.

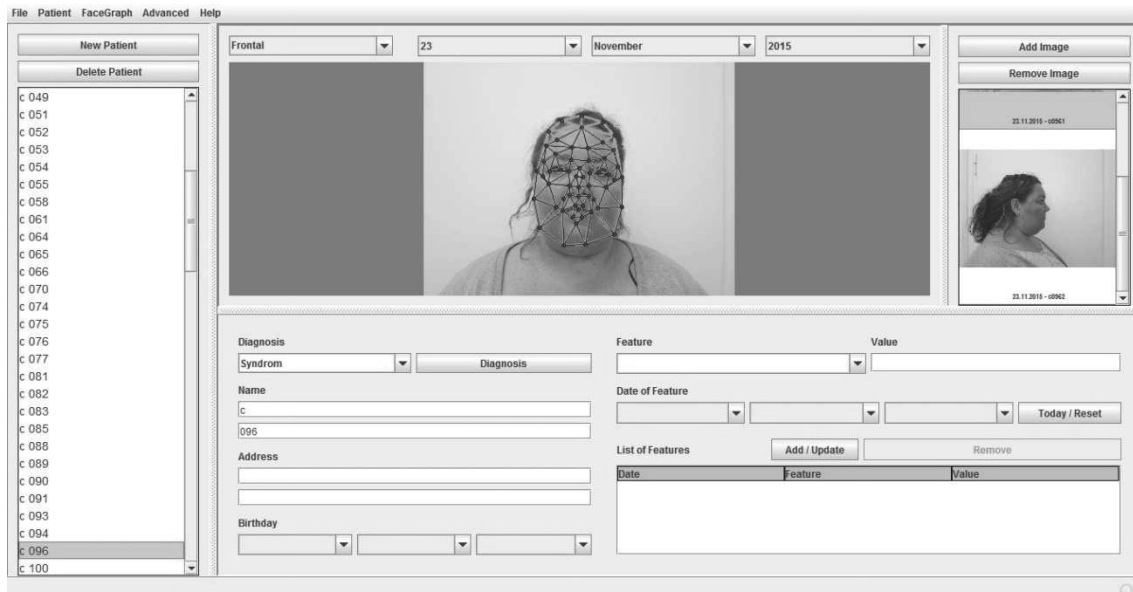
2.6 Analyseverfahren

2.6.1 Klassifikationsanwendung: Facial Image Diagnostic Aid - FIDA

In dieser Studie wurde für die Untersuchung der erhobenen Bilddaten eine Computeranwendung namens FIDA (Facial Image Diagnostic Aid) eingesetzt. FIDA ist eine graphische Oberfläche zur Verwaltung von Patientendaten und Initiierung der Analysen. Bei diesen Analysen können durch verschiedene mathematische Verfahren auf digitalen Gesichtsfotografien Unterschiede detektiert und im Anschluss klassifiziert werden. In dieser Studie dient es als diagnostisches Mittel zur Gesichtsklassifikation.

Die Analysesoftware wurde von PD Dr. Rolf P. Würtz und seinen Mitarbeitern der Neuroinformatik der Ruhr-Universität Bochum entwickelt, bereitgestellt und programmtechnisch erweitert. Das Programm besteht aus einer JAVA-basierten Benutzeroberfläche, sowie einer in C++ programmierten Programmlogik zur mathematischen Analyse. Abbildung 2 zeigt einen Bildschirmauszug der Programmoberfläche von FIDA.

Abb. 2 Bildschirmauszug der Programmoberfläche FIDA



Frontalaufnahme einer Probandin mit dem darübergelegten Klassifikationsgraph. Die Knotenpunkte sind auf vordefinierte, markante Stellen des Gesichtes platziert. Verbindungslinien und Knoten bilden den Graphen. Grün dargestellt ist der ursprünglich entwickelte Graph, schwarz dargestellt ist der optimierte Graph, der in dieser Auswertung verwendet wurde.

Die Bedienoberfläche zeigt zudem ergänzende Informationen zum Probande, z.B. *Diagnosis*: Zuordnung des Studienteilnehmers zu Syndrom oder Kontrolle; *Name*: Pseudonym des Probanden.

FIDA verarbeitet graphische Daten in digitaler Form. In dieser Studie waren es digitale 2D-Fotografien. In anderen Studien der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. med. Harald Schneider wurden zudem auch digitale Scans von Händen durch FIDA analysiert. Die Software wurde mit anderen Datensätzen in weiteren Studien schon sehr erfolgreich auf die Akromegalie angewendet. (12,14)

FIDA umfasst folgende Funktionen: (15)

1. Aufbau und Verwaltung einer Probandendatenbank
2. Bearbeitung von Frontal- und Seitenaufnahmen mit automatischer Platzierung des Graphen
3. Manuelle Nachjustierung des Graphen
4. Entwicklung und Modifikation von Klassifikationsgraphen
5. LOO-Analyse einer Probandenpopulation
6. Klassifizierung von Probanden nach Training durch eine Trainingspopulation

Der ursprüngliche Graph wurde von der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. med. Harald Schneider hinsichtlich der Akromegalie überarbeitet und optimiert, indem irrelevante Knotenpunkte, vor allem das Hinterhaupt betreffend, weggelassen wurden. Mit diesem Graphen, der sich vor allem auf die Gesichtsregion konzentriert, wurde auch bei dieser Auswertung gearbeitet. (14) Der finale Graph ist in Abbildung 3 dargestellt.

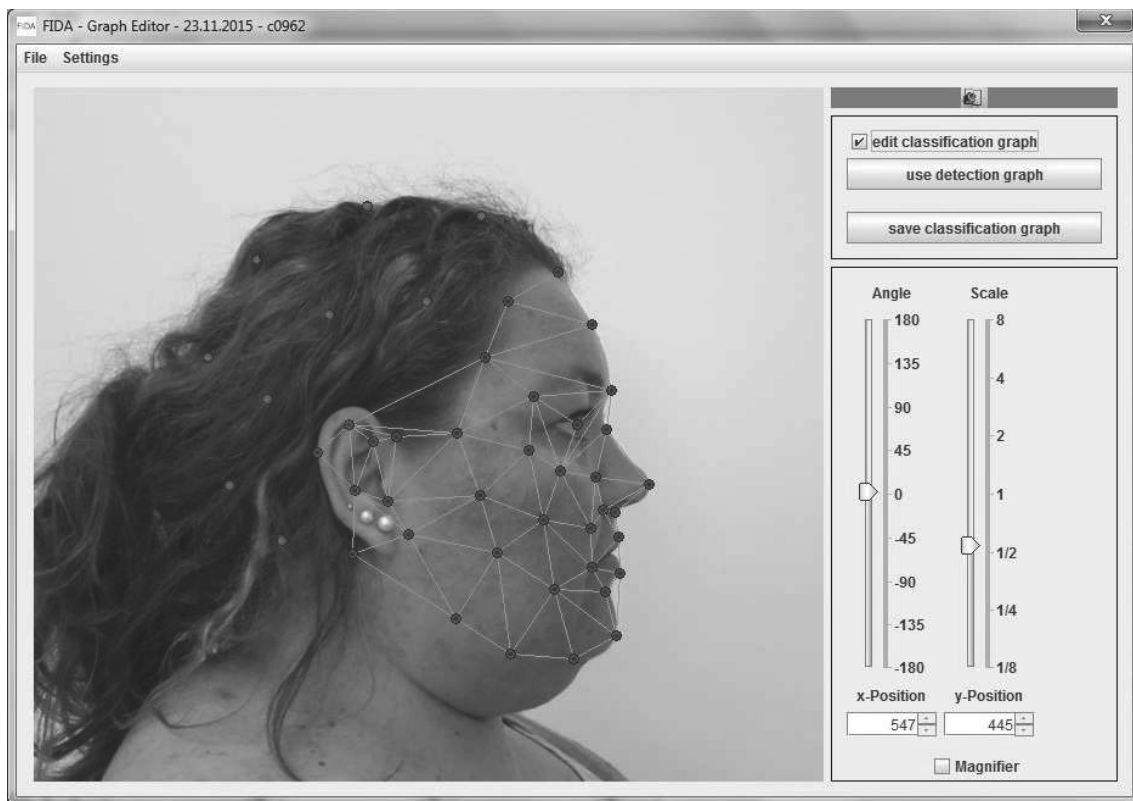
Abb. 3 Optimierter Klassifikationsgraph



Frontal- und Seitenaufnahme eines Probanden mit dem darübergelegten Klassifikationsgraph

Abbildung 4 zeigt einen Bildschirmauszug aus dem Graph-Editor, mit welchem der Klassifikationsgraph modifiziert und verändert werden kann.

Abb. 4 Bildschirmauszug des Graph-Editors



Seitenaufnahme einer Probandin mit dem darübergelegten Klassifikationsgraph. Rote Knotenpunkte ohne Verbindungslinien wurden von der Arbeitsgruppe in vorangegangenen Arbeiten als irrelevant identifiziert und modifiziert (14). Grüne Verbindungslinien stellen mit den roten Knotenpunkten den optimierten Graphen dar.

Für eine Klassifikation benötigt die Software FIDA eine Trainingsdatenbank, sowohl für die weiblichen als auch für die männlichen Probanden. In den nach Geschlecht getrennten Datenbanken sind die Datensätze in die Kategorien „Kontrolle“ (Cushing-Syndrom biochemisch ausgeschlossen) und „Syndrom“ (Cushing-Syndrom zum Zeitpunkt der Fotografie biochemisch aktiv) aufgeteilt. Die Datensätze enthalten jeweils das Pseudonym, die Diagnose, die digitalen Front- und Seitenaufnahmen und den zugehörigen Graphen, der aus Knoten und Verbindungsvektoren besteht. Mit dieser Datenbank „lernt“ FIDA Informationen aus den Daten abzuleiten. Dieser Arbeitsschritt wurde als „Trainieren der Software“ bezeichnet. Es wurden zwei geschlechtsspezifische Trainingsdatenbanken erstellt. Aus der Zuordnung zu einer diagnostischen Kategorie und den Daten über die Topologie der Knotenumgebung und der geometrischen Positionen der Knoten zueinander ergibt sich die Referenzbasis für die Klassifikation.

2.6.2 Anwendung zur Klassifikation

2.6.2.1 Mathematische Verfahren zur Klassifikation

- **Elastic Bunch Graph Matching**

Das Elastic Bunch Graph Matching ist ein Algorithmus zur Erkennung gleicher Objektklassen, in diesem Fall Gesichter, analysiert in einem einheitlichen Graphen, der auf geometrischer Umgebungsinformation und optischen Merkmalen beruht, die auf der Gabor-Wavelet-Funktion basiert.

- **Gabor-Wavelet-Funktion**

Die Gabor-Wavelet-Funktion ist eine mathematische Funktion zum Finden des Gesichts im Bilde und zur Gesichtsklassifikation. Sie orientiert sich an markanten Bildstrukturen und wertet die Umgebungsinformation, also die Bildstruktur im Umfeld des ausgewählten Punktes aus. Die zur Analyse verwendeten Formeln für die Texturanalyse mittels Gabor Jets und Geometrie-Analyse finden sich auf der folgenden Seite.

- **Maximum Likelihood Classifier**

Der Maximum Likelihood Classifier ist eine statistische Methode und ein parametrisches Schätzverfahren. Mittels Maximum Likelihood Classifier werden unbekannte Gesichtsfotografien analysiert, um die gesuchten Gesichtsbereiche der neuen Fotografien zu identifizieren. Zusammen mit den Gabor Jets dient es zum Finden des Gesichts im Bilde.

- **Leave-One-Out-Kreuzvalidierung**

Die Leave-One-Out-Kreuzvalidierung ist ein Verfahren der k-fachen Kreuzvalidierung. Hier werden eine bestimmte Anzahl an Einzeldurchläufen durchgeführt, deren Ergebnis als Mittelwert angegeben wird. Dieses Verfahren erfordert eine hohe Rechenleistung.

Mit dem Leave-One-Out-Kreuzvalidierungs-Verfahren wurde mithilfe von FIDA ein Klassifikationsergebnis ermittelt. Hierbei wird mit der gesamten Trainingsdatenbank mit Ausnahme eines einzelnen Probanden gearbeitet. Bei n Probanden wurde ein Proband weggelassen. Mit den n-1 verbliebenen Probanden erfolgt ein Softwaretraining und aus dem Ergebnis erfolgt eine Klassifizierung des weggelassenen Probanden, der im Training nicht berücksichtigt wurde. Dieser Prozess wird wiederholt, bis jeder Proband beim Softwaretraining einmal ausgeschlossen und klassifiziert wurde. Als Ergebnis dieser Analyse wird von FIDA eine Textdatei erstellt, in der für jeden Probanden ein numerischer Wert angegeben wird, der im Bezug zur festgestellten Ähnlichkeit bezüglich der Vergleichsgruppen (Syndrom und Kontrolle) steht. In dieser LOO-Ausgabedatei erfolgt ein Eintrag für jede analysierte Frontal- und

Seitenansicht, sowie für jede verwendete Methode zur Analyse der Textur und Geometrie. Die Zahlenwerte hierbei sind numerische Ähnlichkeitswerte bezüglich der zu analysierenden Gruppen. In Microsoft Excel wurden die Zahlenwerte weiterverarbeitet, bis für jeden Probanden ein Klassifikationsergebnis vorlag.

- **Mathematische Methoden**

FIDA enthält fünf mathematische Methoden zur Analyse der Textur mittels Gabor Jets und vier mathematische Funktionen für die geometrische Analyse des Graphen.

Fünf mathematische Funktionen für Gabor Jets:

A (scalar product):
$$S_A(J, J') = \sum_{j=1}^{40} a_j a'_j$$

P (scalar product including phase):
$$S_P(J, J') = \sum_{j=1}^{40} a_j a'_j \cos(\varphi_j - \varphi'_j)$$

C (Canberra similarity):
$$S_C(J, J') = 1 - \frac{1}{40} \sum_{j=1}^{40} \frac{|a_j - a'_j|}{a_j + a'_j}$$

M (modified Manhattan similarity):
$$S_M(J, J') = 1 - \frac{\sum_{j=1}^{40} |a_j - a'_j|}{(\sum_{j=1}^{40} |a_j|)(\sum_{j=1}^{40} |a'_j|)}$$

D (disparity similarity):
$$S_D(J, J') = \sum_{j=1}^{40} a_j a'_j \cos(\varphi_j - \varphi'_j - \vec{d}^T \vec{k}_j)$$

Vier mathematische Funktionen für die geometrische Analyse des Graphen:

E (edge length difference):
$$S_E(E, E') = -|\vec{x}^2 - \vec{x}'^2|$$

L (edge difference length):
$$S_L(E, E') = -\|\vec{x} - \vec{x}'\|^2$$

H (edge vector difference):
$$S_H(E, E') = -|x_1 - x'_1| \text{ und } -|x_2 - x'_2|$$

N (node position distance):
$$S_N(N, N') = -\|N - N'\|$$

In der Vorstudie (12,14,70) wurden die besten Ergebnisse durch Kombination von jeweils einer Funktion der Gabor Jets sowie einer Funktion der Geometrie erzielt. Auch in dieser Studie

lieferte die Kombination von P und L (scalar product including phase und edge difference length) die genaueste Klassifikationsrate.

2.6.2.2 Klassifikation und Auswertung

Es erfolgt eine Auswertung des Bildmaterials anhand der Knotenumgebung und der geometrischen Lage. Um die graphischen Informationen auszuwerten wurde über jede Frontal- und Seitenaufnahme ein virtueller Graph, der aus einzelnen Knoten und Verbindungslinien besteht, gelegt. Dieser Klassifikationsgraph wurde mittels o.g. mathematischer Verfahren ausgewertet, um Informationen für die Klassifikation zu gewinnen. Es wurde sowohl die Umgebungsinformation (Textur) als auch die Lageinformation (Geometrie) aus jedem Knoten und der dazugehörigen Verbindungslinien zu anderen Knoten des Graphen ausgewertet. Durch Vergleichswerte erfolgte mittels Leave-One-Out-Kreuzvalidierung eine Zuordnung der Frontal- und Seitenaufnahmen zu „Syndrom“ oder „Kontrolle“.

Die LOO-Ausgabedatei wurde vom Untersucher in einer Kalkulationstabelle von Microsoft Excel übertragen und ergab durch verschiedene Rechnungen das jeweilige Klassifikationsergebnis.

Es erfolgte eine Addition der Werte von jeder Frontal- und Seitenansicht aus der Textur- und Geometrieanalyse, in dieser Analyse von P (scalar product including phase) und L (edge difference length), von jeder verwendeten Frontal- und Seitenansicht.

Die korrekt erkannten Kontrollen und Syndrome wurden als *Correct recognition rate* in % ausgewiesen.

Beispiel für die weibliche Stichprobe wurden folgende Werte ausgegeben:

Für die Frontalansicht:

- Texturerkennung (Frontal + P) der Frontalansicht lag bei 0,595 (60 %).
- Geometrieerkennung (Frontal + L) der Frontalansicht lag bei 0.579 (58 %).

Für die Seitenansicht wurden folgende Werte ausgegeben:

- Texturerkennung (Seite +P) der Seitenansicht lag bei 0,548 (55 %).
- Geometrieerkennung (Seite + L) der Seitenansicht lag bei 0.571 (57 %).

Das Klassifikationsergebnis jedes Probanden wird berechnet aus dem Verhältnis der Textur- zur Geometrieerkennung. Zu jedem Probanden gibt es Ähnlichkeitswerte zu allen Kontrollen und Syndromen. Die einzelnen Werte jeder Ansicht werden jeweils für P und L addiert. Kombi-P und Kombi-L werden ebenfalls addiert. Für die Kontrollen berechnet man das Ergebnis, indem man den P+L-Wert der Kontrollen von dem P+L-Wert der Syndrome abzieht. Ist der Wert positiv, erfolgte eine korrekte Zuordnung. Ist das Ergebnis negativ, erfolgte eine falsch-negative Zuordnung. Für die Syndrome wurde hingegen der P+L-Wert der Syndrome von dem P+L-Wert der Kontrollen abgezogen. Ist das Ergebnis positiv, erfolgte eine korrekte Klassifikation. War das Ergebnis hingegen negativ, wurde der Proband als falsch-negativ zu den Kontrollen zugeordnet. Abbildung 5 zeigt dieses Berechnungsverfahren zur Zuordnung der einzelnen Probanden.

Abb. 5 Auszüge einer Ausgabedatei der LOO- Kreuzvalidierung mit Berechnungen

#	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1		Kombi P		Kombi L			P+L				
2	file	Kontrolle	Syndrom	Kontrolle	Syndrom		Kontrolle	Syndrom	Syndrom-Kontrolle	Richtig erkannt	
3	c00111(Syndrom)	-0,1465282	-0,11676409	-0,4129966	-0,5679618		-0,5595248	-0,68472589	-0,12520109	0	
4	c00221(Syndrom)	-2,102982	-2,161682	-0,0539648	-0,04365063		-2,1569468	-2,20533263	-0,04838583	0	
5	c00311(Syndrom)	-0,890879	-0,622898	-0,660385	-0,4049		-1,551264	-1,027798	0,523466	1	
6	c00411(Syndrom)	-0,987341	-0,7954844	-0,1792521	-0,12248369		-1,1665931	-0,91796809	0,24862501	1	
7	c00911(Syndrom)	-1,101685	-1,113688	-0,7896493	-0,4277371		-1,8913343	-1,5414251	0,3499092	1	
8	c01211(Syndrom)	-0,26729	-0,2296522	-0,329874	-0,1475145		-0,597164	-0,3771667	0,2199973	1	
9	c01311(Syndrom)	0,004004	0,0326897	-0,2604473	-0,26013846		-0,2564433	-0,22744876	0,02899454	1	
10	c01711(Syndrom)	-0,1341314	-0,1652794	-0,25196365	-0,06068046		-0,38609505	-0,22595986	0,16013519	1	
11	c01911(Syndrom)	-0,380133	-0,3653019	-0,270325	-0,1835095		-0,650458	-0,5488114	0,1016466	1	
12	c02211(Syndrom)	-0,45335	-0,248678	-0,3399465	-0,1827427		-0,7932965	-0,4314207	0,3618758	1	
13	c02411(Syndrom)	-0,4137447	-0,2059579	-0,227509	-0,1131447		-0,6412537	-0,3191026	0,3221511	1	
14	c02711(Syndrom)	-0,3606731	-0,4057332	-0,374611	-0,2276961		-0,7352841	-0,6334293	0,1018548	1	
15	c02911(Syndrom)	-0,318308	-0,1886275	-0,1867519	-0,087196		-0,5050599	-0,2758235	0,2292364	1	
16	c03511(Syndrom)	-0,064423	-0,1626047	-0,1352161	-0,2455615		-0,1996391	-0,4081662	-0,2085271	0	
17	c03711(Syndrom)	-0,0002568	-0,0118136	-0,05824381	-0,09419423		-0,05850061	-0,10600783	-0,04750722	0	
18	c04011(Syndrom)	-0,1752914	-0,098346	-0,03402773	-0,034404238		-0,20931913	-0,132750238	0,076568892	1	
19	c04111(Syndrom)	-0,337794	-0,3323852	-0,1264636	-0,03636631		-0,4642576	-0,36875151	0,09550609	1	
20	c04611(Syndrom)	0,2328844	0,17199026	-0,03204003	-0,05729897		0,20084437	0,11469129	-0,08615308	0	

Die Abbildung zeigt das Berechnungsverfahren zur Zuordnung eines Probanden zu „Syndrom“. Gelb markiert sind falsch-negative Zuordnungen.

#	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1		Kombi P		Kombi L			P+L				
2	file	Kontrolle	Syndrom	Kontrolle	Syndrom		Kontrolle	Syndrom	Kontrolle-Syndrom	Richtig erkannt	
3	ck00221(Kontrolle)	-0,24019	-0,279094	-0,554298	-0,569557		-0,794488	-0,848651	0,054163	1	
4	ck00711(Kontrolle)	-0,1762749	-0,1515136	-0,2640428	-0,10578179		-0,4403177	-0,25729539	-0,18302231	0	
5	ck01011(Kontrolle)	-0,1027636	-0,0525505	-0,06570823	-0,0984033		-0,16847183	-0,1509538	-0,01751803	0	
6	ck01111(Kontrolle)	-0,2700004	-0,2953756	-0,1534448	-0,2622369		-0,4234452	-0,5576125	0,1341673	1	
7	ck01211(Kontrolle)	-0,259304	-0,361024	-0,0313432	-0,1223328		-0,2906472	-0,4833568	0,1927096	1	
8	ck01311(Kontrolle)	0,2670385	0,163467514	-0,02145373	-0,1086312		0,24558477	0,054836314	0,190748456	1	
9	ck01611(Kontrolle)	-0,380518	-0,306401	-0,0751852	-0,1859659		-0,4557032	-0,4923669	0,0366637	1	
10	ck01911(Kontrolle)	0,1120944	-0,0037991	-0,03116456	-0,03119676		0,08092984	-0,03499586	0,1159257	1	
11	ck02011(Kontrolle)	-0,310798	-0,387969	-0,1000994	-0,311812		-0,4108974	-0,699781	0,2888836	1	
12	ck02311(Kontrolle)	-0,1729062	-0,398871	-0,332656	-0,407773		-0,5055622	-0,806644	0,3010818	1	
13	ck02411(Kontrolle)	0,0747235	-0,083208428	-0,2823848	-0,2184127		-0,2076613	-0,301621128	0,093959828	1	
14	ck02611(Kontrolle)	-0,168233837	-0,1908346	-0,0490079	-0,026684		-0,217241737	-0,2175186	0,000276863	1	
15	ck02711(Kontrolle)	0,1512456	0,07519452	-0,05149894	-0,0269235		0,09974666	0,04827102	0,05147564	1	
16	ck02811(Kontrolle)	-0,1557354	-0,36433	-0,366153	-0,510469		-0,5218884	-0,874799	0,3529106	1	
17	ck03211(Kontrolle)	-0,26304	-0,16505	-0,3082277	-0,2463564		-0,5712677	-0,4114064	-0,1598613	0	
18	ck03311(Kontrolle)	-0,0025597	-0,0611721	-0,1474649	-0,0972984		-0,1500246	-0,1584705	0,0084459	1	
19	ck03411(Kontrolle)	-0,0093594	-0,02282287	-0,5385564	-0,3117914		-0,5479158	-0,33461427	-0,21330153	0	
20	ck03611(Kontrolle)	0,0654536	0,07829627	-0,25647564	-0,21557617		-0,19102204	-0,1372799	-0,05374214	0	

Die Abbildung zeigt das Berechnungsverfahren zur Zuordnung eines Probanden zu „Kontrolle“. Gelb markiert sind falsch-negative Zuordnungen. Auf die Berechnungsverfahren wird weiter oben im Text genauer eingegangen.

3. Ergebnisse

3.1 Demographie

Die demographischen Kennzahlen der untersuchten Population sind in Tabelle 8 dargestellt. Die Untersuchungen wurden nach Geschlecht stratifiziert durchgeführt. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Probanden und Kontrollprobanden hinsichtlich Alter und BMI. Ein p-Wert kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikant erachtet.

Tabelle 8 Altersverteilung der Population

		Kontrolle M	Proband M	Kontrolle W	Proband W
		n= 32	n= 22	n= 66	n= 60
BMI	Mittelwert	30,88	28,71	32,51	30,25
	SD	5,08	3,65	7,44	6,31
	p-Wert	0,095		0,071	
Alter	Mittelwert	47,15	53,35	46,07	50,24
	SD	14,96	12,89	15,38	7,44
	p-Wert	0,127		0,105	

M=Männer, W=Frauen, n=Anzahl, SD=Standartabweichung, BMI=Body-Mass-Index, p-Wert im T-Test ermittelt

3.2 Auswertung

3.2.1 Auswertung der Frauen

56,7 % der weiblichen Probanden konnten korrekt als Cushing-Patienten klassifiziert werden. 65,2 % der weiblichen Kontrollen konnten mittels FIDA korrekt zur gesunden Gruppe zugeordnet werden.

3.2.2 Auswertung der Männer

45,5 % der männlichen Probanden konnten korrekt als Cushing-Patienten klassifiziert werden. 81,3 % der männlichen Kontrollen konnten korrekt zum gesunden Kollektiv zugeordnet werden.

In Tabelle 9 sind die Erkennungsraten von FIDA nach Geschlecht aufgelistet.

Tabelle 9 Erkennungsraten

Datenbank		n	Korrekte Erkennungsrate (%)
Probanden		82	53,7
Kontrollen		98	70,4
Probanden	Frauen	60	56,7
	Männer	22	45,5
Kontrollen	Frauen	66	65,2
	Männer	32	81,3

n=Anzahl

3.3 Auswertung nach Ätiologie

In der Einzelauswertung der Probanden mit einem Morbus Cushing wurden 48,6 % der Frauen und 50 % der Männer korrekt klassifiziert. In der Einzelauswertung der Probanden mit einem adrenalen Cushing-Syndrom wurden 53,8 % der Frauen und 37,5 % der Männer korrekt klassifiziert. In der Einzelauswertung der Probanden mit einem iatrogenen Cushing-Syndrom wurden 88,9 % der Frauen und 66,7 % der Männer korrekt klassifiziert. Aufgrund der geringen Probandenanzahl erfolgte keine Einzelauswertung der Probanden mit ektope Cushing-Syndrom. Die Zusammenfassung ist in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10 Auswertung nach Ätiologie und Geschlecht

Getrennt nach Ätiologie und Geschlecht	Frauen		Männer	
	n	Korrekte Erkennungsrate (%)	n	Korrekte Erkennungsrate (%)
Alle	126	61,1	54	66,7
Probanden (<i>Sensitivität</i>)	60	56,7	22	45,5
Endogenes CS	50	50,0	16	43,8
<i>Morbus Cushing</i>	37	48,6	8	50
<i>Adrenales CS</i>	13	53,8	8	37,5
Iatrogenes CS	9	88,9	3	66,7
Kontrollen (<i>Spezifität</i>)	66	65,2	32	81,3

n= Anzahl

In der Einzelauswertung der 40 Probanden, deren Cushing-Syndrom neu diagnostiziert wurde, wurden 38,5 % der weiblichen und 35,71 % der männlichen Probanden korrekt erkannt. In der Einzelauswertung der 20 Probanden, die ein Rezidiv des Cushing-Syndroms hatten, wurden 64,7 % der weiblichen und 66,7 % der männlichen Probanden korrekt erkannt. Die Einzelauswertungen nach Entität und Geschlecht sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11 Auswertung nach Entität und Geschlecht

Getrennt nach Entität und Geschlecht	Frauen		Männer	
	n	Korrekte Erkennungsrate (%)	n	Korrekte Erkennungsrate (%)
Alle	126	61,1	54	66,7
Probanden (<i>Sensitivität</i>)	60	56,7	22	45,5
Neudiagnostiziertes CS	26	38,5	14	35,7
<i>CS Rezidive</i>	17	64,7	3	66,7
Kontrollen (<i>Spezifität</i>)	66	65,2	32	81,3

n = Anzahl

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der hier vorgelegten Studie wurde die diagnostische Genauigkeit der computergestützten Bildanalyse bei Unterscheidung von Probanden mit Cushing-Syndrom und Probanden mit dem metabolischen Syndrom untersucht, was eine praxisnahe und methodisch fortgeschrittene Frage darstellt. Es wurde gezeigt, dass mit Hilfe der softwaregestützten Gesichtserkennung unter den hier gegebenen Bedingungen nur bedingt zwischen den genannten Krankheitsformen unterschieden werden kann. Jedoch ist die Erkennungsrate in manchen Untergruppen besser. Das iatrogene Cushing-Syndrom wurde vor allem bei der weiblichen Population sehr gut erkannt. Auch die männlichen Kontrollen sowie die männliche Population mit iatrogenem Cushing-Syndrom wurden gut klassifiziert.

Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Klassifikationsgenauigkeit der Methode bei einem Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe deutlich höher liegen würde, was bereits in der Vorstudie aus der Arbeitsgruppe gezeigt wurde. (11,12)

4.2 Stärken

Die automatische Gesichtserkennung ist ein neues, innovatives Verfahren, um Erkrankungen die mit morphologischen Veränderungen einhergehen, kostengünstig und nichtinvasiv diagnostizieren zu können. Daher ist eine Forschung auf diesem Gebiet zukunftsweisend. Daten könnten für solche Studien multizentrisch im Rahmen der klinischen Routine erfasst werden. Auch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit, etwa mit Neuroinformatikern, ist in der heutigen Zeit mehr und mehr gefordert.

Die Methoden der automatischen Gesichtserkennung werden auch heute schon vielfach in der freien Wirtschaft und Industrie eingesetzt und weiterentwickelt, und sind daher eine aktuelle und zukunftsweisende Forschungsmethode. Dieser Aspekt wird im Kapitel 4.4 näher erläutert.

In dieser Studie wurden die Entitäten und Ätiologie der Erkrankungen der Probanden exakt differenziert. Somit konnten Unterschiede in der Klassifikationsgenauigkeit, die möglicherweise durch die spezifische Ätiologie bedingt sind, genauer erfasst werden.

Da die Kontrollstichprobe aus Probanden mit metabolischem Syndrom bestand, ist hier ein klinisch relevantes Problem thematisiert, denn die Differenzierung zwischen dem

Metabolischen Syndrom und dem Cushing-Syndrom stellt ein aktuelles diagnostisches Problem dar.

Im Vergleich zu den Vorstudien (11,12,14) enthält diese Studie eine größere Probanden- und Kontrollstichprobe. Sie ist die erste Studie, die eine endokrinologische Erkrankung mit einem Symptomkomplex einer anderen Erkrankung vergleicht.

4.3 Limitationen

4.3.1 Ausschluss Untersucher-Bias

Die Platzierung des Graphen erfolgte nicht willkürlich, da die Knotenpunkte standardisiert auf die Fotografien platziert wurden. Dies ist in einer SOP dokumentiert. Die Arbeitsgruppe um Prof. Dr. med. Harald J. Schneider hat gezeigt, dass eine verblindete Platzierung des Graphen keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis oder die Auswertung hat. Dies wurde nachgewiesen, indem die Graphensetzung durch eine Studienassistentin und eine Doktorandin erfolgte und die Ergebnisse verglichen wurden. (15)

4.3.2 Probandenpopulation

Diese Studie hat einige Limitationen hinsichtlich der Probandenpopulation. Hier wurde zwar eine relativ große Population untersucht, in der Einzelauswertung und in den Unterkategorien Ätiologie und Entität waren es jedoch nur kleine Stichproben, die einer Kontrollgruppe mit metabolischem Syndrom gegenübergestellt wurden. Es ist zu erwarten, dass bei einem selbstlernenden Programm wie FIDA die Klassifikationsergebnisse bei einem größeren Probandenkollektiv und bei gesunden Probanden besser ausfielen, zumal hinsichtlich einer präziseren Unterscheidung der Probanden in den Unterkategorien.

In dieser Studie wurden nur Fotografien von Kaukasiern mit weißer Hautfarbe analysiert. Die Anwendbarkeit auf andere Ethnien und Hautfarben ist daher zu hinterfragen. Die Geschlechtsverteilung der Probanden, 66 Frauen und 32 Männer, ist ungleich, entspricht jedoch annähernd der epidemiologischen Geschlechterverteilung des Cushing-Syndroms (Frau:Mann 3-8:1) (71). Es wurden verhältnismäßig viele männliche Probanden untersucht.

Der Großteil der Probanden wurde in spezialisierten Zentren für endokrinologische Erkrankungen rekrutiert. Hier wurden Patienten bei einem Verdacht auf ein Cushing-Syndrom gezielt untersucht. In spezialisierten Sprechstunden kann durch gezielte Nachsorge frühzeitig ein Rezidiv detektiert werden, ohne dass die Stigmata stark ausgeprägt waren. Patienten mit Verdacht auf eine sekundäre Hypertonie wurden im Rahmen einer speziellen Conn-

Sprechstunde in der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der Ludwig-Maximilians-Universität München in der klinischen Routine auf das Cushing-Syndrom untersucht.

Aufgrund der verfügbaren Diagnosemethoden mussten einige Probanden und Kontrollen formal ausgeschlossen werden, da einige Testergebnisse bei Kontrollen falsch hohe Cortisolwerte und bei Probanden mit aktivem Cushing-Syndrom falsch niedrige Cortisolwerte aufwiesen und daher den Einschlusskriterien nicht genügten.

4.3.3 Kontrollpopulation

Es wurden ausschließlich Probanden rekrutiert, bei denen klinisch der Verdacht auf ein Cushing-Syndrom bestand. Diese wurden infolgedessen gezielt untersucht. Nur in konkreten Verdachtsfällen wurde ein 23-Uhr-Speichel-Cortisol abgenommen oder ein Dexamethason-Hemmtest veranlasst.

Zu den klinischen Verdachts-Symptomen gehören neben den Symptomen des metabolischen Syndroms auch morphologische Symptome wie Plethora, Stiernacken, Mondgesicht und Steroidakne.

4.3.4 Unverblindete Platzierung des Graphen durch Studienpersonal

Die Platzierung des Graphen wurde durch die Studienassistentinnen Sandra Rutz und Svetlana Dragic sowie durch die Doktorandin Kathrin Popp vorgenommen. Hierbei waren dem Studienpersonal die Zuordnung zu Syndrom und Kontrolle bekannt. Die Graphensetzung erfolgte hinsichtlich der Diagnose nicht verblindet. Eine unverblindete Platzierung des Graphen durch Externe oder anderes Studienpersonal war aus ressourcengründen nicht möglich.

4.3.5 Limitation der Diagnoseverfahren

Die aktuellen Verfahren zur Diagnose des Cushing Syndrom weisen diagnostische Lücken bei Patienten mit bipolarer Erkrankung (72) und Adipositas (73-75) auf.

Murri et al. (72) analysierte 41 Studien und fand bei Patienten mit bipolaren Erkrankungen ein signifikant erhöhtes basales Cortisol, signifikant erhöhtes basales ACTH sowie erhöhtes Cortisol im Tagesprofil. Auch nach einem Dexamethason-Hemmtest waren die Cortisol-Werte der Patienten mit bipolaren Erkrankungen im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant erhöht. Es gab jedoch keinen Unterschied der basalen CRH-Werte im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Baid et al. (73) analysierte 2009 die gängigen diagnostischen Verfahren, den 23-Uhr-Speichel-Cortisol-Wert, den 24-Stunden-Sammelurincortisol-Wert sowie den 1 mg Dexamethasonhemmtest bei 369 adipösen Patienten (73 % Frauen, 27 % Männer) mit einem BMI von $38,8 \pm 7,5 \text{ kg/m}^2$. Keiner der Probanden hatte, trotz typischer klinischer Zeichen, ein Cushing-Syndrom. Die Spezifität der Tests lag beim 24-Stunden-Sammelurin Cortisolwert mit 96 % am höchsten. Im 1 mg Dexamethasonhemmtest lag diese bei 90 %, beim 23-Uhr-Speichel-Cortisol-Wert mittels RIA nur bei 84 %. Wurde der 23-Uhr-Speichel-Cortisol mittels Massenspektrometrie bestimmt, war die Spezifität mit 92 % besser.

Ellis et al. (75) untersuchte 2012 wie Baid et al. (73) die Spezifität der gängigen Testverfahren, des 23-Uhr-Speichel-Cortisol-Wertes, des 24-Stunden-Sammelurincortisol-Wertes, sowie des 1 mg Dexamethasonhemmtests an 40 adipösen Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus, die keinerlei cushingoide Stigmata aufwiesen. Der mediane BMI lag bei 37 kg/m^2 . Die Spezifität des 24-Stunden-Sammelurin-Cortisols war auch hier mit 90 % am besten. Schlechter war sie beim 1-mg-Dexamethasonhemmtest mit 72 % und beim 23-Uhr-Speichel-Cortisol mit 70 %.

Belaya et al. (74) analysierte 2012 die Genauigkeit des 23-Uhr-Speichel-Cortisols an einer Population mit 123 cushingoiden, adipösen Probanden mit einem BMI von $36,3 \pm 6,6 \text{ kg/m}^2$ und 98 gesunden Kontrollen. Durch die gängigen Testverfahren konnte bei 45 Probanden ein Cushing-Syndrom diagnostiziert werden (40 Morbus Cushing, 4 adrenale Cushing-Syndrome, ein ektopes Cushing-Syndrom). Speichelproben wurden um 23 Uhr an zwei unterschiedlichen Tagen abgenommen, in deren Anschluss ein 1-mg-Dexamethason-Hemmtest erfolgte. Analysiert wurde jeweils mittels ECLIA und ALISA. Der Speichel-Cortisol-Wert war bei den adipösen Probanden signifikant höher als bei den normalgewichtigen Kontrollprobanden. Es wurde eine Sensitivität von 84,4 % und eine Spezifität bei adipösen Patienten von 92,3 % erreicht. Die Spezifität bei den Kontrollprobanden lag bei 97,9 %. Falsch negativ waren die Testergebnisse bei 11,9 %, falsch positiv bei 9,7 % der adipösen Probanden und 6,6 % bei der Kontrollgruppe. Verbessert wurde die diagnostische Genauigkeit durch Kombination des Dexamethason-Hemmtests mit dem 24-Stunden-Sammelurin-Cortisol-Wertes.

Die aktuellen Testverfahren führen zu zahlreichen falsch pathologischen Testergebnissen und damit zu einer Belastung des Patienten und des Gesundheitssystems, wenn im Anschluss weitere Analysen zur Abklärung erfolgen müssen. Auch in unserem Probandenkollektiv mussten wir zahlreiche Probanden und Kontrollen aufgrund von falsch positiven oder falsch negativen Testergebnissen ausschließen (siehe 2.4).

4.4 Weitere Anwendungen der automatischen Gesichtserkennung in Forschung und Industrie

Wie bereits in einer Übersichtsarbeit (13) unserer Arbeitsgruppe dargestellt, wird die automatische Gesichtserkennung auch in anderen Teilbereichen der Forschung und Industrie weiterentwickelt und erprobt. Im Folgenden werden diese Anwendungen noch einmal detaillierter dargestellt.

Die Arbeitsgruppe rund um die Neuroinformatik der Universität Bochum (10,76-78) publizierte von 2003 bis 2011 einige Arbeiten zur computer-basierten Diagnostik dysmorpher genetischer Erkrankungen. Im Jahr 2003 wurden Patienten, die unter 5 verschiedenen genetischen Syndromen litten, untersucht und zu 76 % korrekt klassifiziert. Ärzte, denen diese Fotografien vorgelegt wurden, klassifizierten nur 62 % der Patienten korrekt. (77) 2006 erweiterten sie das Spektrum dysmorphischer Erkrankungen, und analysierten zusätzlich 5 weitere Syndrome. Die korrekte Klassifikation lag je nach Syndrom zwischen 80 % und 99 %. (10) 2007 wurden die zu analysierenden Syndrome um weitere 4 auf insgesamt 14 ergänzt. Die Analysen wurden durch Seitenaufnahmen sowie durch die Gabor-wavelet-Transformation ergänzt. Es wurden standardisierte Landmarks gesetzt und eine einheitliche statistische Auswertung mittels Linearer Diskriminanzanalyse (LDA), Support Vector Machine (SVM) sowie k-Nearest-Neighbor-Algorithmus (kNN) etabliert. Während sich an der Klassifikationsrate durch Ergänzung der Seitenaufnahmen nichts änderte (76 %), stieg die Erkennungsrate bei einer Kombination von Geometrie und Textur mittels Gabor Wavelet Transformation auf 93 %. (78) 2011 wurde versucht, diese Ergebnisse in den klinischen Alltag zu übertragen. Es wurden nicht standardisierte Fotos von Patienten verwendet, die in der klinischen Routine angefertigt wurden. Jedoch wurde nur eine Klassifikationsrate von 21 % erreicht. Man plant, den Kliniken diese Fotografie-Datensatzerweiterung zur Verfügung zu stellen, um weitere Forschung auf diesem Gebiet zu unterstützen. (76)

Einige folgende Arbeitsgruppen beschäftigen sich mit der Diagnostik des Down Syndroms mittels digitaler Gesichtserkennung.

Die Arbeitsgruppe um Saraydemir et al. (79) analysierte 15 Gesichtsfotografien von Kindern mit dem Down-Syndrom und 15 gesunden Kontrollen im Alter zwischen ein und 12 Jahren. Sie erreichten mittels Gabor-Wavelet-Transformation und Support Vector Machine (SVM) über die lineare Kernel-Funktion eine Klassifikationsrate von 97,3 %. Mittels K-Nearest Neighbor (kNN) wurde eine Klassifikationsrate von 96 % erreicht.

2014 veröffentlichte diese Arbeitsgruppe (80) eine Arbeit über verschiedene Trainingssets mit statistischen Klassifikationsverfahren zur Erkennung dysmorpher Gesichter. Sie benutzten die Gabor-Wavelet Transformation zur Merkmalerkennung und die K-Nearest-Neighbor (kNN), sowie die Support-Vector-Machines (SVM) zur statistischen Klassifikation. Es wurden 480 verschiedene Gesichtsfotografien, 240 mit Down-Syndrom und 240 gesunde Kontrollen in 5 Trainingsdatenbanken analysiert. Diese wurden nach verschiedenen Körperhaltungen eingeteilt. Die beste Klassifikationsrate von 97,5 % wurde mittels Principal Component Analysis (PCA) der Gabor-Wavelet Transformation (GWT) und der Radial-Basisfunktion (rbf) des Kernel-Algorithmus der Super-Vector-Machines (SVM) erzielt.

Eine Forschungsarbeit von Burcin et al. (81) beschäftigte sich mit der Gesichtsklassifikation des Down-Syndroms mit einem Bildverarbeitungsverfahren mittels Local binary patterns. Sie analysierten 51 Gesichtsfotografien von Probanden mit dem Down-Syndrom und 56 Fotografien von gesunden Kontrollen im Alter zwischen 0 und 50 Jahren unterschiedlicher Ethnien aus dem Internet. Mittels „Changed Manhattan distance“ wurde eine Klassifikationsrate von über 90 % erreicht.

Die Arbeitsgruppe um Zhao et al. (82) veröffentlichte 2013 eine Arbeit zur Detektion des Down Syndroms bei 50 erkrankten Kindern und 50 gesunden Kontrollen von 0 bis 10 Jahren mittels automatischer Gesichtserkennung, basierend auf nicht-standardisierten Gesichtsfotografien. Die Klassifikation erfolgte auf Basis von Landmarks, independent Component Analysis (ICA) sowie Geometrie und Textur und local binary pattern (LBP) Histogramme. Mittels Leave-one-out Verfahren konnte eine Klassifikationsrate von 94,6 % erreicht werden.

2014 veröffentlichte diese Arbeitsgruppe (83) einen Folgeartikel, in welchem 50 Kinder mit Down-Syndrom und 80 gesunde Kontrollen untersucht wurden. Sie erreichten durch Kombination von Merkmalen und Linearer Diskriminanzanalyse eine Klassifikationsrate von 96,7 %. Hierfür wurde eine neue automatische Methode zur Detektion der Landmarks genutzt.

Die Arbeitsgruppe um Douglas et al. veröffentlichte 2010 eine Studie (84) zur morphometrischen Analyse und Gesichtsklassifikation des fetalen Alkoholsyndroms. Dieses Syndrom ist assoziiert mit morphologischen Veränderungen des Gesichts, z.B. einem Mikrozephalus mit schmalen Philtrum, einer Maxillahypoplasie, einer Makrostomie mit vergrößerten Diastemata sowie Augenveränderungen mit Blepharophimose, Ptosis und Epikanthus. 34 Probanden im Alter von 5 und 12 Jahren wurden untersucht, 17 mit einem fetalen Alkoholsyndrom im Durchschnittsalter von 10,9 Jahren und 17 gesunde Kontrollen mit

einem Durchschnittsalter von 8,0 Jahren. Mittels der Leave-One-Out-Kreuzvalidierung konnten 96 % der 5 Jährigen und 80 % der 12 Jährigen korrekt Klassifiziert werden.

Die Arbeitsgruppe um Professor D.P. Wall (85) der Universität Stanford entwickelte mit Hilfe einer elektronischen Brille ein Programm, mit dem autistischen Kindern geholfen werden soll, Gesichtsausdrücke zu erkennen und richtig zu deuten. Die Brille berechnet den Gesichtsausdruck und bewertet diesen in Echtzeit und unterstützt den Patienten visuell und akustisch, das eigene Verhalten anzupassen. Die Brille enthält eine nach außen gerichtete Kamera, welche die Gesichter der Interaktions-Partner aufnimmt, ein Mikrophon, einen nach innen gerichteten Infrarot-Eye-Tracker und einen Analyserechner. Die Auswertung wird auf dem Head-Up-Display der Brille für den Träger angezeigt und enthält Informationen über Gesichtsausdrücke sowie eine Analyse der Blickkontakte. Die Gesichtsausdruckssoftware erreicht eine Klassifikationsgenauigkeit von 97 % für acht Emotionen.

In der freien Wirtschaft wird die Gesichtsklassifikation nicht zur Detektion von Krankheiten erforscht und weiterentwickelt, sondern vielmehr als Variante zur schnellen und gezielten Personenerkennung. Es werden daher die Muster hinsichtlich der Identität und nicht hinsichtlich einer Erkrankung untersucht. Hier werden zum Teil sehr gute Ergebnisse erzielt, da die Forscher über ein großes Budget sowie über eine große, öffentliche Bilder-Datenbank verfügen. Die Arbeitsgruppe um Zhang et al. (86) von der Firma Facebook veröffentlichte 2015 eine Arbeit über die Identifikation von Menschen mittels automatischer Gesichtserkennung. Sie sammelten 63 188 nicht standardisierte Fotos von 2 356 Individuen aus öffentlichen Fotoalben von der Fotografie-Plattform Flickr und analysierten daraus 6442 Bilder von 581 Individuen. Am erfolgreichsten war die Methode PIPER („Pose Invariant Person Recognition Method“). Hier wurde der „Poselet-Level Person Recognizer“ mit einem „Global Recognizer“ und einem Gesichtserkennungskombiniert. Damit wurde eine Erkennungsrate von 83 % erreicht.

Die Firma Apple hat Anfang 2016 das Startup-Unternehmen Emotient Inc. aufgekauft, welches sich auf die Analyse der Emotionen durch Gesichtserkennung spezialisiert hat. Schon 2014 wurde ein Patent für eine Software durch Apple angemeldet, welche die Stimmung der Menschen analysiert und identifizieren soll. (87)

Schroff et al. (88) von Google Inc. veröffentlichte 2015 eine Arbeit zu einem Gesichtserkennungssystem namens FaceNet, welches sich selbstständig weiterentwickelt. Mit dem Faces in the Wild (LFW)-Datensatz, einer akademischen Testdatenbank zur Gesichtserkennung, konnte eine Klassifikationsgenauigkeit von 99,63 % erreicht werden. Mit

einer anderen Bilderdatenbank, dem YouTube-Gesichts-Datensatz konnte eine Identifizierungsgenauigkeit von 95,15 % erreicht werden.

4.5 Ausblick

Durch Vergrößerung der Trainingsdatenbank könnte zukünftig eine genauere Klassifikation erfolgen. Denkbar wäre zudem eine Einbindung öffentlicher Datenbanken, welche schon heute der Wissenschaft zur Verfügung stehen, wie etwa dem Faces in the Wild (LFW)-Datensatz (88).

Langfristiges Ziel wäre eine Vollautomatisierung der Diagnose endokrinologischer Erkrankungen, etwa des Cushing-Syndroms, welche durch moderne, echtzeitbasierte Methoden zielgerichtet analysiert und detektiert werden können. Denkbar wäre hierfür eine telemedizinische Einbindung spezialisierter Zentren, die als Ansprechpartner und Verwalter einsetzbar wären.

Durch eine Weiterentwicklung der Software und mathematischer Methoden könnten zukünftig die feinen optischen Unterschiede zwischen dem metabolischen Syndrom und dem Cushing-Syndrom zielgerichteter analysiert und detektiert werden und dadurch eine exaktere Diagnosestellung erreicht werden.

Die Arbeitsgruppe um Prof. Dr. med. Harald Schneider entwickelte zusammen mit der Arbeitsgruppe um PD Dr. Rolf Würtz eine browserbasierte Web Applikation, VIDISTO (Visual-Diagnostic-Tool), zur Analyse von Gesichtsfotografien bei Verdacht auf eine akromegale Erkrankung. Über diese sollte dem Einsender medizinisches Personal zur Analyse von Patientenfotografien bereitgestellt werden, um eine richtungsweisende Diagnose mittels Gesichtsfotografien zu erhalten. Im Verlauf hätte man die Trainingsdatenbanken um weitere Diagnosen erweitern können, um somit ein gezieltes, nichtinvasives Screening auf andere seltene endokrinologische Erkrankungen durchführen zu können. Ein weiteres Ziel ist es, in der Zukunft ein Tool zur Verfügung zu haben, welches sowohl metabolische als auch endokrinologische Erkrankungen mittels technischer Unterstützung zeitnah und gezielt diagnostizieren kann, unabhängig vom Wissensstand des Untersuchers. Dieses Tool sollte in der Lage sein, den Patienten nichtinvasiv gleichzeitig auf mehrere Erkrankungen zu untersuchen. Dennoch sollte die automatische Gesichtsklassifikation nie ein Verfahren darstellen, welches die biochemische Diagnostik ersetzt. Vielmehr soll ein einfaches Screening-Verfahren etabliert werden, welches eine Früherkennung kostengünstig und nichtinvasiv unterstützen soll und einer biochemischen Diagnostik vorangestellt werden kann.

In der klinischen Routine erfolgt derzeit bei Diagnosestellung des metabolischen Syndroms oft kein gezieltes Screening auf das Cushing-Syndrom. Da in einigen Studien (7) bereits gezeigt wurde, dass die Prävalenz des Cushing-Syndroms weitaus höher ist als derzeit bekannt, wäre eine Browser-basierte Web-Applikation zum gezielten, nicht-invasiven Screening nach sekundären Ursachen des metabolischen Syndroms sinnvoll, um ebendiese Dunkelziffer zu verringern.

In der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. med. Harald J. Schneider führen weitere Doktoranden Untersuchungen durch, ob sich eine Akromegalie mittels Fotografien und Scans von Händen diagnostizieren lässt und wie hoch die Prävalenz der nicht diagnostizierten Akromegalie-Patienten unter Patienten mit dem Schlaf-Apnoe-Syndrom ist.

Der Einsatz der automatischen Gesichtserkennung in der Industrie und freien Wirtschaft wird sich in der Zukunft verstärkt mit personalisierter Werbung präsentieren. Auch im öffentlichen Sicherheitsbereich wird diese Technik vermehrt Anwendung finden.

Quellenverzeichnis

1. Psaras T, Milian M, Hattermann V, Freiman T, Gallwitz B, Honegger J. Demographic factors and the presence of comorbidities do not promote early detection of Cushing's disease and acromegaly. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 2011; 119:21-25
2. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, Hagen C, Jorgensen J, Kosteljanetz M, Kristensen L, Laurberg P, Schmidt K, Weeke J. Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001; 86:117-123
3. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The Treatment of Cushing's Disease. *Endocrine reviews* 2015; 36:385-486
4. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Roelfsema F, van Aken MO, Voormolen JH, Romijn JA. Mortality in patients treated for Cushing's disease is increased, compared with patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007; 92:976-981
5. Allolio B, Buchfelder M, Reincke M, Klingmüller D. et al. Informationsbroschüre Cushing-Syndrom. 2014; http://www.glandula-online.de/fileadmin/krankheitsbilder_broschueren/Cushing.pdf, 04.11.2016.
6. Siebenand S. Morbus Cushing Cortisol-Exzess beenden. 2012; <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/?id=41865>, 03.11.2016.
7. Guaraldi F, Salvatori R. Cushing syndrome: maybe not so uncommon of an endocrine disease. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM* 2012; 25:199-208
8. Learned-Miller E, Lu Q, Paisley A, Trainer P, Blanz V, Dedden K, Miller R. Detecting acromegaly: screening for disease with a morphable model. *Medical image computing and computer-assisted intervention : MICCAI International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention* 2006; 9:495-503
9. Boehringer S, van der Lijn F, Liu F, Gunther M, Sinigerova S, Nowak S, Ludwig KU, Herberz R, Klein S, Hofman A, Uitterlinden AG, Niessen WJ, Breteler MM, van der Lugt A, Wurtz RP, Nothen MM, Horsthemke B, Wiczorek D, Mangold E, Kayser M. Genetic determination of human facial morphology: links between cleft-lips and normal variation. *European journal of human genetics : EJHG* 2011; 19:1192-1197
10. Boehringer S, Vollmar T, Tasse C, Wurtz RP, Gillessen-Kaesbach G, Horsthemke B, Wiczorek D. Syndrome identification based on 2D analysis software. *European journal of human genetics : EJHG* 2006; 14:1082-1089
11. Kosilek RP, Schopohl J, Grunke M, Reincke M, Dimopoulou C, Stalla GK, Wurtz RP, Lammert A, Gunther M, Schneider HJ. Automatic face classification of Cushing's syndrome in women - a novel screening approach. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 2013; 121:561-564
12. Schneider HJ, Kosilek RP, Gunther M, Roemmler J, Stalla GK, Sievers C, Reincke M, Schopohl J, Wurtz RP. A novel approach to the detection of acromegaly: accuracy of diagnosis by automatic face classification. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011; 96:2074-2080
13. Kosilek RP, Frohner R, Wurtz RP, Berr CM, Schopohl J, Reincke M, Schneider HJ. Diagnostic use of facial image analysis software in endocrine and genetic disorders: review, current results and future perspectives. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2015; 173:M39-44
14. Frohner R, Würtz R, Kosilek R, Schneider H. Optimierung der Gesichtsklassifikation bei der Erkennung von Akromegalie. *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel-Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013; 6:20-24

15. Frohner R. Optimierungsstrategien für Gesichtsklassifikation bei der softwaregestützten Erkennung von Akromegalie, Imu; 2016.
16. Frohner R, Kosilek R, Reinholz C, Hackenberg G, Gogas D, Lammert A, Reincke M, Schopohl J, Wuertz R, Grieben R. Using face classification for detecting acromegaly in a web-based environment. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2015; 123:P04_04
17. Medvei VC. The history of Cushing's disease: a controversial tale. *J R Soc Med*:363–366.
18. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet (London, England)* 2006; 367:1605-1617
19. Eckstein N, Haas B, Hass MD, Pfeifer V. Systemic therapy of Cushing's syndrome. *Orphanet journal of rare diseases* 2014; 9:122
20. Raff H, Carroll T. Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care. *The Journal of physiology* 2015; 593:493-506
21. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, Findling JW, Gaillard RC, Grossman AB, Kola B, Lacroix A, Mancini T, Mantero F, Newell-Price J, Nieman LK, Sonino N, Vance ML, Giustina A, Boscaro M. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003; 88:5593-5602
22. F. G-B. *Pathologische Physiologie*. Vol 2: Springer Verlag
23. Sarlis NJ, Chanock SJ, Nieman LK. Cortisolemic indices predict severe infections in Cushing syndrome due to ectopic production of adrenocorticotropin. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000; 85:42-47
24. Trementino L, Appolloni G, Ceccoli L, Marcelli G, Concettoni C, Boscaro M, Arnaldi G. Bone complications in patients with Cushing's syndrome: looking for clinical, biochemical, and genetic determinants. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2014; 25:913-921
25. Pereira AM, Tiemensma J, Romijn JA. Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010; 92 Suppl 1:65-70
26. Forget H, Lacroix A, Cohen H. Persistent cognitive impairment following surgical treatment of Cushing's syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2002; 27:367-383
27. Deutschbein T, Broecker-Preuss M, Hartmann MF, Althoff R, Wudy SA, Mann K, Petersenn S. Measurement of urinary free cortisol by current immunoassays: need for sex-dependent reference ranges to define hypercortisolism. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 2011; 43:714-719
28. Deutschbein T, Unger N, Hinrichs J, Walz MK, Mann K, Petersenn S. Late-night and low-dose dexamethasone-suppressed cortisol in saliva and serum for the diagnosis of cortisol-secreting adrenal adenomas. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2009; 161:747-753
29. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008; 93:1526-1540
30. Sharma ST, Nieman LK, Felders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clinical epidemiology* 2015; 7:281-293
31. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2015; 100:2807-2831
32. Ludecke D, Kautzky R, Saeger W, Schrader D. Selective removal of hypersecreting pituitary adenomas? An analysis of endocrine function, operative and microscopical findings in 101 cases. *Acta neurochirurgica* 1976; 35:27-42
33. Ludecke DK, Flitsch J, Knappe UJ, Saeger W. Cushing's disease: a surgical view. *Journal of neuro-oncology* 2001; 54:151-166

34. Couldwell WT. Transsphenoidal and transcranial surgery for pituitary adenomas. *Journal of neuro-oncology* 2004; 69:237-256
35. Buchfelder M, Kreutzer J. Transcranial surgery for pituitary adenomas. *Pituitary* 2008; 11:375-384
36. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery* 1997; 40:225-236; discussion 236-227
37. Sudhakar N, Ray A, Vafidis JA. Complications after trans-sphenoidal surgery: our experience and a review of the literature. *British journal of neurosurgery* 2004; 18:507-512
38. Hofmann BM, Hlavac M, Martinez R, Buchfelder M, Muller OA, Fahlbusch R. Long-term results after microsurgery for Cushing disease: experience with 426 primary operations over 35 years. *Journal of neurosurgery* 2008; 108:9-18
39. Barber TM, Adams E, Wass JA. Nelson syndrome: definition and management. *Handbook of clinical neurology* 2014; 124:327-337
40. Jimmy Patel, Jean Anderson Eloy, James K. Liu. Nelson's syndrome: a review of the clinical manifestations, pathophysiology, and treatment strategies. *Neurosurgical Focus* 2015; 38:E14
41. Kobayashi T, Kida Y, Mori Y. Gamma knife radiosurgery in the treatment of Cushing disease: long-term results. *Journal of neurosurgery* 2002; 97:422-428
42. Castinetti F, Nagai M, Morange I, Dufour H, Caron P, Chanson P, Cortet-Rudelli C, Kuhn JM, Conte-Devolx B, Regis J, Brue T. Long-term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009; 94:3400-3407
43. Estrada J, Boronat M, Mielgo M, Magallon R, Millan I, Diez S, Lucas T, Barcelo B. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *The New England journal of medicine* 1997; 336:172-177
44. Cho CB, Park HK, Joo WI, Chough CK, Lee KJ, Rha HK. Stereotactic Radiosurgery with the CyberKnife for Pituitary Adenomas. *Journal of Korean Neurosurgical Society* 2009; 45:157-163
45. Public summary of opinion on orphan designation - Pasireotide for the treatment of Cushing's disease. 2015; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006176.pdf, 2017.
46. Feelders RA, de Bruin C, Pereira AM, Romijn JA, Netea-Maier RT, Hermus AR, Zelissen PM, van Heerebeek R, de Jong FH, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ, Lamberts SW. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease. *The New England journal of medicine* 2010; 362:1846-1848
47. Wester VL, van Rossum EF. Clinical applications of cortisol measurements in hair. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2015; 173:M1-10
48. Manenschijn L, Koper JW, van den Akker EL, de Heide LJ, Geerdink EA, de Jong FH, Feelders RA, van Rossum EF. A novel tool in the diagnosis and follow-up of (cyclic) Cushing's syndrome: measurement of long-term cortisol in scalp hair. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012; 97:E1836-1843
49. Thomson S, Koren G, Fraser LA, Rieder M, Friedman TC, Van Uum SH. Hair analysis provides a historical record of cortisol levels in Cushing's syndrome. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 2010; 118:133-138
50. Schaller N, Blume K, Hanssen H, Schuster T, Schmidt-Trucksäss A, Bischof J, Halle M. Prävalenz des Metabolischen Syndroms und seiner Risikofaktoren. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2014; 139:2279-2284
51. Wirth A, Pfeiffer A, Steinmetz A. Das metabolische Syndrom. Empfehlungen für die kardiologische Rehabilitation Teil I. *Herzmedizin* 2006; 23:140-144

52. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107:391-397
53. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation* 2000; 106:473-481
54. Fillo J, Levcikova M, Ondrusova M, Breza J, Labas P. Importance of Different Grades of Abdominal Obesity on Testosterone Level, Erectile Dysfunction, and Clinical Coincidence. *American journal of men's health* 2016;
55. Fillo J LM. Metabolic Syndrome, Testosterone Deficiency Syndrome and Erectile Dysfunction. *Ann Clin Exp Metabol* 1(1): 1009 2016;
56. Dohle GR AS, Bettocchi C, Kliesch S, Punab M, de Ronde W. Leitlinie Männlicher Hypogonadismus. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* 2013; 10 (5-6):279-292
57. Parikh RM, Mohan V. Changing definitions of metabolic syndrome. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2012; 16:7-12
58. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Krauss RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodbard HW, Seibel JA, Smith DA, Wilson PW. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2003; 9:237-252
59. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Disease Models & Mechanisms* 2009; 2:231-237
60. Eisenlohr H. Metabolic syndrome: diagnosis and dietary intervention. *Der Internist* 2005; 46:57-68
61. Leipsic J, Abbara S, Achenbach S, Cury R, Earls JP, Mancini GJ, Nieman K, Pontone G, Raff GL. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2014; 8:342-358
62. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly JDD, DePalma SM, Minissian MB, Orringer CE, Smith JSC. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease RiskA Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Journal of the American College of Cardiology* 2016; 68:92-125
63. Adipositas: Liraglutid zum Abnehmen zugelassen. 2015; <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=57209>, 01.12.2016.
64. J R. Cushing's Syndrome: A Tale of Frequent Misdiagnosis. 2014; <http://center4research.org/medical-care-for-adults/cushings-syndrome-a-tale-of-frequent-misdiagnosis/>. Accessed 01.12.2016.
65. Anderson GH, Jr., Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *Journal of hypertension* 1994; 12:609-615
66. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2004; 27:193-202
67. Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, Ronci-Chaix N, Bex V, Vergnot V, Gin H, Roger P, Tabarin A. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003; 88:5808-5813
68. Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD, Salameh M, Raz I, Cerasi E, Gross DJ. Pre-clinical Cushing's syndrome: an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients. *Clinical endocrinology* 1996; 44:717-722
69. Chiodini I, Mascia ML, Muscarella S, Battista C, Minisola S, Arosio M, Santini SA, Guglielmi G, Carnevale V, Scillitani A. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. *Annals of internal medicine* 2007; 147:541-548

-
70. Günther M, Würtz RP. Face Detection and Recognition using Maximum Likelihood Classifiers on Gabor Graphs. *International Journal of Pattern Recognition and Artificial Intelligence* 2009; 23:433-461
 71. Zilio M, Barbot M, Ceccato F, Camozzi V, Bilora F, Casonato A, Frigo AC, Albiger N, Daidone V, Mazzai L, Mantero F, Scaroni C. Diagnosis and complications of Cushing's disease: gender-related differences. *Clinical endocrinology* 2014; 80:403-410
 72. Belvederi Murri M, Prestia D, Mondelli V, Pariante C, Patti S, Olivieri B, Arzani C, Masotti M, Respino M, Antonioli M, Vassallo L, Serafini G, Perna G, Pompili M, Amore M. The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 63:327-342
 73. Baid SK, Rubino D, Sinaii N, Ramsey S, Frank A, Nieman LK. Specificity of screening tests for Cushing's syndrome in an overweight and obese population. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009; 94:3857-3864
 74. Belaya ZE, Iljin AV, Melnichenko GA, Rozhinskaya LY, Dragunova NV, Dzeranova LK, Butrova SA, Troshina EA, Dedov, II. Diagnostic performance of late-night salivary cortisol measured by automated electrochemiluminescence immunoassay in obese and overweight patients referred to exclude Cushing's syndrome. *Endocrine* 2012; 41:494-500
 75. Ellis E, Chin PK, Hunt PJ, Lunt H, Lewis JG, Soule SG. Is late-night salivary cortisol a better screening test for possible cortisol excess than standard screening tests in obese patients with Type 2 diabetes? *The New Zealand medical journal* 2012; 125:47-58
 76. Boehringer S, Guenther M, Sinigerova S, Wurtz RP, Horsthemke B, Wieczorek D. Automated syndrome detection in a set of clinical facial photographs. *American journal of medical genetics Part A* 2011; 155a:2161-2169
 77. Loos HS, Wieczorek D, Wurtz RP, Malsburg Cvd, Horsthemke B. Computer-based recognition of dysmorphic faces. *European journal of human genetics : EJHG* 0000; 11:555-560
 78. Vollmar T, Maus B, Wurtz RP, Gillessen-Kaesbach G, Horsthemke B, Wieczorek D, Boehringer S. Impact of geometry and viewing angle on classification accuracy of 2D based analysis of dysmorphic faces. *European journal of medical genetics* 2008; 51:44-53
 79. Saraydemir S, Taspinar N, Eroglu O, Kayserili H, Dinckan N. Down syndrome diagnosis based on Gabor Wavelet Transform. *Journal of medical systems* 2012; 36:3205-3213
 80. Saraydemir Ş, Taşpınar N, Eroğul O, Kayserili H. Effects of Training Set Dimension on Recognition of Dysmorphic Faces with Statistical Classifiers. *Image* 2015; 192000:480
 81. Bur K, #231, in, Vasif NV. Down syndrome recognition using local binary patterns and statistical evaluation of the system. *Expert Syst Appl* 2011; 38:8690-8695
 82. Zhao Q, Rosenbaum K, Okada K, Zand DJ, Sze R, Summar M, Linguraru MG. Automated Down syndrome detection using facial photographs. *Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference* 2013; 2013:3670-3673
 83. Zhao Q, Okada K, Rosenbaum K, Kehoe L, Zand DJ, Sze R, Summar M, Linguraru MG. Digital facial dysmorphology for genetic screening: Hierarchical constrained local model using ICA. *Medical image analysis* 2014; 18:699-710
 84. Mutsvangwa TE, Meintjes EM, Viljoen DL, Douglas TS. Morphometric analysis and classification of the facial phenotype associated with fetal alcohol syndrome in 5- and 12-year-old children. *American journal of medical genetics Part A* 2010; 152a:32-41
 85. Washington P, Voss C, Haber N, Tanaka S, Daniels J, Feinstein C, Winograd T, Wall D. 2016 A Wearable Social Interaction Aid for Children with Autism. *Proceedings of the 2016 CHI Conference Extended Abstracts on Human Factors in Computing Systems*; 2016; Santa Clara, California, USA.
 86. Zhang N, Paluri M, Taigman Y, Fergus R, Bourdev L. Beyond frontal faces: Improving Person Recognition using multiple cues. Paper presented at: *Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR), 2015 IEEE Conference on*2015

-
87. Winkler R WD, Dwoskin E. Apple Buys Artificial-Intelligence Startup Emotient 2016; <http://www.wsj.com/articles/apple-buys-artificial-intelligence-startup-emotient-1452188715>, 2016.
 88. Schroff F, Kalenichenko D, Philbin J. Facenet: A unified embedding for face recognition and clustering. Paper presented at: Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition2015

Verzeichnis der Abkürzungen und Begriffsdefinitionen

C++	Programmiersprache
CS	Cushing-Syndrom
Custodes	Cushing syndrome registry: Therapy and outcome in Germany
ECLIA	Elektrochemilumineszenz Immunoassay
FIDA	Facial Image Diagnostic Aid, Gesichtsklassifikations-Software
Geometrie	Lageinformation
Geometrie-Analyse	Mathematische Analyse für die Lage der Knotenpunkte eines Graphen zueinander sowie Längen-und Winkelverhältnisse in FIDA
GH	Growth Hormone, Somatotropin: hypophysäres Wachstumshormon
Graph	Knoten und Verbindungslinien mit Winkel-und Längenverhältnisse in der Software FIDA
GWT	Gabor-Wavelet Transformation
ICA	Independent Component Analysis
IGF-1	Insulin-like growth factor I
Klassifikation	Zuordnung eines Probanden zur Gruppe „Kontrolle“ oder „Syndrom“
kNN	k-Nearest-Neighbor-Algorithmus, mathematischer Analysealgorithmus
Kontrolle	Proband mit der Zugehörigkeit zur Gruppe der Patienten bei denen ein Cushing-Syndrom biochemisch ausgeschlossen wurde.
LBP	Local Binary Pattern Histogramm, visueller Deskriptor
LDA	Lineare Diskriminanzanalyse, Klassifikationsverfahren
LOO	Leave-One-Out-Kreuzvalidierung, mathematisches Analyseverfahren
Maximum Likelihood Classifier	Parametrisches Schätzverfahren, bei der ein Pixel mit maximaler Wahrscheinlichkeit in eine Klasse klassifiziert wird
PCA	Principal Component Analysis, statistisches Verfahren
Proband	Studienteilnehmer
Rbf	Radial-Basisfunktion
RIA	Radioimmunoassay
SOP	Standard Operating Procedure, Arbeitsanweisung
SVM	Support Vector Machine, diskriminierender Klassifikator
Syndrom	Proband mit der Zugehörigkeit zur Gruppe der Patienten mit einem aktiven Cushing-Syndrom
Textur	Umgebungsinformation
Textur-Analyse	Mathematische Analyse mittels Gabor Jets zur Umgebung eines Knotenpunktes eines Graphen in FIDA
Trainingsdatenbank	Probandenstichprobe zum Training der Analysesoftware FIDA
VIDISTO	Visual-Diagnostic-Tool, Web Applikation zur Analyse von Gesichtsfotografien bei V.a. eine endokrinologische Erkrankung

Danksagung

Mein Dank gilt vor allem meinen Eltern, Familie, Freunden und Bekannten, die mich während der Entstehung und Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Harald J. Schneider und der Arbeitsgruppe der Medizinischen Klinik IV des Klinikums der LMU München für die Überlassung des Themas und Betreuung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt zudem der Forschungsgruppe Neuroinformatik an der Universität Bochum, insbesondere Herrn PD. Dr. Rolf Würtz für die Entwicklung und Bereitstellung der Software FIDA.

Zudem möchte ich mich bei Frau Sandra Rutz für die intensive organisatorische Unterstützung und bei Herrn Yannick Popp und Herrn Dr. med. Robert P. Kosilek für die Unterstützung beim Lektorat meiner Doktorarbeit bedanken.

Ich möchte mich zuletzt besonders bei den Patienten und Probanden aller beteiligter Zentren für ihre Teilnahme an dieser Studie bedanken.

Veröffentlichungen

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden in Teilen auf Postern auf folgenden Kongressen vorgestellt und als Abstract veröffentlicht:

1. **K. H. Popp**^{1,2}, R. P. Kosilek¹, G. K. Stalla², M. Stieg², C. M. Berr¹, M. Reincke¹, M. Witt¹, R. P. Würtz³, H. J. Schneider¹
Computer vision technology in the diagnosis of Cushing's syndrome – advanced studies with a cohort matched by Body-Mass-Index.
ECE Kongress 2016 München
2. **K. H. Popp**^{1,2}, R. P. Kosilek¹, G. K. Stalla², M. Stieg², C. M. Berr¹, M. Reincke¹, M. Witt¹, R. P. Würtz³, H. J. Schneider¹
Computer vision technology in the diagnosis of Cushing's syndrome – advanced studies with a cohort matched by Body-Mass-Index.
D.A.CH 2016 Tagung München
3. **K. H. Popp**^{1,2}, R. P. Kosilek¹, G. K. Stalla², M. Stieg², C. Berr¹, M. Reincke¹, M. Witt¹, R. P. Würtz³, H. J. Schneider¹
Face classification technology as a new diagnostic tool for Cushing's syndrome – preliminary results.
DGE Jahrestagung 2015 Lübeck

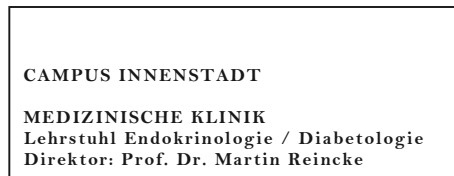
¹Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland

²Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München, Deutschland

³Ruhr-Universität, Bochum, Deutschland.

Anhang

1. Patientenaufklärung "Gesichtsmorphometrie bei Akromegalie und Cushing-Syndrom"
2. Patientenaufklärung „Exzellenz-Netzwerks für neuroendokrine Tumoren München (NeoExNET)“
3. Ethikvotum "Gesichtsmorphometrie bei Akromegalie und Cushing-Syndrom"
4. Ethikvotum „Exzellenz-Netzwerks für neuroendokrine Tumoren München (NeoExNET)“
5. SOP Registerschulung 05. April 2013
6. Ein-und Ausschlusskriterien
7. Anleitung Bilderstellung und Preselektionskriterien
8. FIDA Funktionen
9. Referenzbereiche der einzelnen Zentren
10. Abstracts und Poster
11. Eidesstattliche Versicherung



Hauptprüfer: Dr. med. H. Schneider, Tel: 089-5160-2111

Patienteninformation und Einverständniserklärung

"Gesichtsmorphometrie bei Akromegalie und Cushing-Syndrom"

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie bitten, an einer Untersuchung zur fotografischen Dokumentation von Veränderungen im Gesicht bei Patienten mit Cushing-Syndrom teilzunehmen. Wir bitten Sie, dieses Informationsblatt durchzulesen und werden Sie gerne über Zielsetzung und Durchführung der Untersuchungen noch einmal ausführlich mündlich aufklären.

Allgemeine Informationen

Cushing-Syndrom: Durch eine erhöhte Ausschüttung von Cortisol kommt es zu Zunahme des Bauchfetts, Veränderungen im Gesicht, an der Haut und weiteren Störungen des Stoffwechsels.

Ziel der Untersuchung

Durch die erhöhte Ausschüttung von Cortisol kann es zu einer Verbreiterung des Gesichts (Vollmondgesicht), und des Halses (Stiernacken) sowie zu einer Gesichtsrötung (Plethora) kommen. Dies kann sich durch eine Behandlung des Cushing-Syndroms wieder zurückbilden. Wir möchten mithilfe einer Spezialkamera dreidimensionale Aufnahmen sowie mit einer konventionellen Digitalkamera Fotografien von Ihrem Gesicht (falls möglich) vor und nach Einleitung der Therapie anfertigen um die Therapieeffekte zu dokumentieren. Zusätzlich möchten wir diese Aufnahmen verwenden, um mit einem Computerprogramm die charakteristischen Unterschiede der Gesichtsform von Patienten mit Cushing-Syndrom und Personen ohne Cushing-Syndrom zu untersuchen.

Durchführung der Untersuchung

1.) Im Rahmen der ambulanten Vorstellungen in unserer endokrinologischen Ambulanz werden die üblichen klinischen und biochemischen Parameter erhoben (Anamnese, körperliche Untersuchung, Blutentnahme). Es werden in diesem Zusammenhang nur Ergebnisse von Untersuchungen erfasst, die ohnehin bei Ihnen im Rahmen der Behandlung/Diagnostik durchgeführt werden.

2.) Zusätzlich wird eine Fotografie Ihres Gesichts mit einer konventionellen Digitalkamera sowie eine dreidimensionale Fotografie mit einer Spezialkamera erstellt. Die konventionelle Fotografie wird ein der endokrinologischen Ambulanz durchgeführt. Die dreidimensionale Fotografie wird ein der Klinik für Dermatologie, Frauenlobstr. 11, 80336 München, durchgeführt. Die Dauer der dreidimensionalen Fotografie beträgt nur wenige Sekunden wie bei einer konventionellen Aufnahme. Es besteht keine Strahlenbelastung.

Vertraulichkeit der Daten und Freiwilligkeit der Teilnahme

Alle erhobenen Daten und Befunde werden vertraulich behandelt und unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten werden Dritten unzugänglich gelagert. Alle Daten werden mit Hilfe einer Zahlencodierung verschlüsselt und somit pseudonymisiert ausgewertet.

Es steht Ihnen völlig frei, an dieser Studie teilzunehmen. Sie können Ihr Einverständnis jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen und die Untersuchungen unterbrechen, ohne daß Ihnen hieraus irgendwelche Nachteile entstehen. Beim Widerruf Ihrer Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, habe Sie das Recht, die Löschung aller Ihrer bis dahin gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen.

Im Rahmen der Erhebung erfolgen Aufzeichnungen von Krankheitsdaten, die von der zuständigen Überwachungsbehörde eingesehen werden können. Ihre Daten werden jedoch vertraulich behandelt. Eine Kopie des Informationsblattes wird Ihnen ausgehändigt.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. Harald J. Schneider
Internist, Endokrinologe und Diabetologe
Assistenzarzt

Priv.-Doz. Dr. med. Jochen Schopohl
Internist, Endokrinologe und Diabetologe
Oberarzt

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Gesichtsmorphometrie bei Akromegalie und Cushing-Syndrom

Ich, (Name des Patienten), wurde von meinem Arzt vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der o.g. Untersuchung aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie.

Ich weiß, dass die Teilnahme freiwillig ist und dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf die spätere Behandlung durch meinen Arzt auswirken wird. Beim Widerruf meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, habe ich das Recht, die Löschung aller meiner bis dahin gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen.

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und dieser Einwilligungserklärung erhalten.

Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an der beschriebenen Untersuchung.

Ort und Datum

Unterschrift des Patienten

Ort und Datum

Unterschrift des aufklärenden Arztes

Aufzeichnung und Weitergabe von Krankheitsdaten

Im Rahmen der Studie können Aufzeichnungen von Krankheitsdaten erfolgen, die in pseudonymisierter (verschlüsselter) Form an die zuständige Überwachungsbehörde weitergegeben werden können. Ihre Daten werden aber vertraulich behandelt. Die an dem Projekt beteiligten Ärzte unterliegen der Schweigepflicht. Die Auswertung der Daten erfolgt anonym (mittels Codenummer).

Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden

Ort und Datum

Unterschrift des Patienten





EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Ich, bin einverstanden, dass die von mir aufgenommenen Fotos auf wissenschaftlichen Kongressen oder in wissenschaftlichen Fachpublikationen veröffentlicht werden. Ich kann diese Zustimmung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Ort und Datum

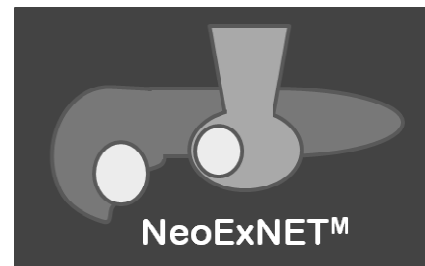
Unterschrift des Patienten



 Ludwig Maximilians- Universität München	Med. Klinik und Poliklinik IV Ziemssenstr. 1 80336 München Prof. Dr. F. Beuschlein Prof. Dr. J. Schopohl	Med. Klinik und Poliklinik II, Marchioninstr. 15 81377 München PD Dr. C. Auernhammer
 MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT	Max-Planck-Institut für Psychiatrie Abteilung für Neuroendokrinologie Kraepelinstr. 10 80804 München Prof. Dr. G.K. Stalla	

Patienteninformation

zur Studienteilnahme im Rahmen des Exzellenz-Netzwerks für neuroendokrine Tumoren München (NeoExNET[™])



Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

dieses Merkblatt soll Sie, zusätzlich zum Aufklärungsgespräch mit Ihrem Arzt, über die Ziele, die Struktur und Datensicherheit des **Exzellenz-Netzwerkes für neuroendokrine Tumoren München** aufklären.

Studienziel

Neuroendokrine Tumoren des gastro-entero-pankreatischen Systems und Hypophysenadenome sind seltene endokrine Tumorerkrankungen, also Geschwülste, die vom Verdauungssystem bzw. der Hirnanhangsdrüse ausgehen und eine Ausschüttung von Hormonen in Ihren Körper bewirken können. Die Auswirkungen dieser Hormonausschüttung und damit auch die klinische Behandlung können bei diesen Tumoren sehr unterschiedlich ausfallen, je nachdem welche Hormone dabei betroffen sind. Das Exzellenz-Netzwerk für neuroendokrine Tumoren München möchte systematisch die Beschwerden, Symptome, Folgeerkrankungen sowie die Sterblichkeit dieser verschiedenen neuroendokrinen Tumoren untersuchen. Neben einem Patientenregister sammelt unser Netzwerk außerdem Blut-, Urin-, und Tumorproben, um zukünftig die Diagnostik für neuroendokrine Tumoren zu verbessern und die Voraussetzung zu schaffen, eine auf den Einzelnen abgestimmte Therapie vorschlagen zu können.

Sie können die Forschungsarbeit an neuroendokrinen Tumoren unterstützen, indem Sie sich bereit erklären, Ihre während der ärztlichen Behandlung erhobenen Untersuchungsdaten und Probenmaterial dem Exzellenz-Netzwerk für neuroendokrine Tumoren München zur Verfügung zu stellen. Die Sammlung krankheitsbezogener Daten wird daher langfristig dazu beitragen, die Behandlungsmöglichkeiten Ihrer Erkrankung zu verbessern.

Erhebung von Patientendaten für die Studie

Innerhalb des Registers sollen Daten wie Zeitpunkt und erste Symptome der Erkrankung, Zeitpunkt der Diagnose, Untersuchungsbefunde zum Zeitpunkt der Diagnose und im weiteren Verlauf der Erkrankung (Bildgebung, Gesichtsfelduntersuchung bei Hypophysenpatienten), laborchemische Befunde zum Zeitpunkt der Diagnose und im weiteren Verlauf der Erkrankung (Hormonwerte, Leberwerte, Blutfettwerte, Entzündungswerte), Befunde der körperlichen Untersuchung zum Zeitpunkt der Diagnose und im weiteren Verlauf der Erkrankung (Größe, Gewicht, BMI, Hüftumfang, Taillenumfang), und durchgeführte Therapien (Operation, Bestrahlung, medikamentös). Zusätzlich werden mit einer konventionellen Digitalkamera Fotografien von Ihnen und Fotokopien Ihrer Hände erstellt. Die Fotografien werden mit einer Analysesoftware untersucht um so die automatisierete Früherkennung von

Hormonerkrankungen zu verbessern. Darüber hinaus werden Daten zu Begleiterkrankungen zum Zeitpunkt der Diagnose und im weiteren Verlauf der Erkrankung erhoben.

Forschung an körpereigenen Materialien/Gewebeentnahme für Studienzwecke

Über die Entstehung und Entwicklung neuroendokriner Tumoren ist derzeit sehr wenig bekannt. Ziel des Exzellenz-Netzwerkes für neuroendokrine Tumoren München ist es daher, biologische Merkmale im Blut, Urin, Speichel, Haar oder Tumorgewebe herauszufinden, die Prognose und Ansprechen auf die Therapie vorhersagen lassen oder als Verlaufsp Parameter dienen können. Um solche Merkmale der Erkrankung untersuchen zu können, werden Proben möglichst vieler Patienten mit dieser Erkrankung benötigt.

Sie können mit Ihrer Probe dazu beitragen, indem im Rahmen der Routineprobenentnahmen in der Klinik zusätzlich bei jeder Follow-up-Untersuchung 2 Blutröhrchen (10 ml Serum und 10 ml Vollblut) sowie eine 1 Urinmonovette (10 ml) abgenommen und aufbewahrt werden. Bei endokrinen Erkrankungen können Hormonveränderungen häufig auch im Speichel und im Haar nachgewiesen werden. Im Speichel können Hormone häufiger gemessen werden, um so etwa einen Tagesrhythmus einer Hormonausschüttung darzustellen. Im Haar können hingegen die Information über veränderte Hormonkonzentrationen über einen längeren Zeitraum (je nach Haarlänge und Stabilität des Hormons im Haar) gespeichert werden. Dadurch könnte es zum Beispiel gelingen eine Aussage über die Dauer der bestehenden hormonellen Veränderungen zu machen.

Speichelproben werden durch kurzes Kauen auf speziellen Watterollen gesammelt. Für die Haaranalyse wird Ihnen durch den Studienarzt/die Studienärztin am Hinterkopf wenige Millimeter über dem Haaransatz eine Haarsträhne etwa in Stricknadel-bis Bleistiftstärke so abgeschnitten, dass es hinterher nicht sichtbar ist.

Falls aus klinischen Gründen eine Operation oder ein diagnostischer Eingriff vorgesehen ist, bei dem Tumormaterial anfällt und es nicht für die klinische Routinediagnostik erforderlich ist, wird zusätzlich ein Teil des Tumorgewebes aufbewahrt. Aus dem Material sind Analysen von Hormonen und Stoffwechselprodukten geplant. An eventuell vorhandenem Tumormaterial sollen außerdem Techniken zum Einsatz kommen, die erworbene Veränderungen in der Erbinformation (DNA) des Tumors (Mutationen) aufdecken können. Als Vergleichsprobe soll DNA aus einer der Blutproben genutzt werden. Die gewonnenen genetischen und Stoffwechsel-Merkmale sollen zukünftig eine Vorhersage z.B. der Wachstumsgeschwindigkeit, der Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs oder der Hormonaktivität und des Ansprechens auf eine spezifische Therapie ermöglichen und die Grundlage für individualisierte Therapieentscheidungen darstellen.

Sollten Sie sich nach der Aufklärung durch den Studienarzt gegen eine Erbinformations-basierende Untersuchung entscheiden, können Sie trotzdem durch Teilnahme an dem Krankenregister oder durch Ihre Erlaubnis für Stoffwechseluntersuchungen an der Studie teilnehmen.

Datensicherheit und Datenschutz

Ihre Proben, Ihre unmittelbar identifizierenden Daten (z.B. Name, Geburtsdatum, Wohnort etc.) und Ihre Krankheitsdaten (z.B. Diagnose, Symptome, Blutwerte etc.) werden an unterschiedlichen Stellen mit jeweils eigenen Verantwortlichkeiten gespeichert bzw. gelagert.

Die über Sie gespeicherten medizinischen Daten sind nur durch einen Code gekennzeichnet (De-Identifikation und Pseudonymisierung). Für die Codierung werden weder das Geburtsdatum noch die Initialen Ihres Namens genutzt. Eine persönliche Zuordnung ist nur über eine separate, von einem unabhängigen Treuhänder verwaltete Datenbank möglich. Nur speziell autorisierte, zur Vertraulichkeit verpflichtete Personen können einen Bezug zu Ihrer Person herstellen.

Ihre Blutprobe / Gewebeprobe wird vom verantwortlichen Arzt lediglich mit einem Code gekennzeichnet, Ihr Name wird nicht genannt.

In der Biobank an den beteiligten Zentren erfolgt für Ihre Blutprobe/Gewebeprobe eine erneute Kodierung, d.h. es findet eine zweistufige bzw. doppelte Kodierung (Pseudonymisierung und De-Identifikation) statt. Die Datenbank, die diesen zweiten Bezug wiederherstellen kann, wird von einem weiteren, unabhängigen Treuhänder separat verwaltet.

Ihre kodierten (de-identifizierten) medizinischen Daten und die doppelt kodierten (de-identifizierten) Daten der Proben sowie die Analyseergebnisse werden in gesicherten und getrennten Datenbanken gespeichert.

Nur speziell autorisierte, zur strikten Vertraulichkeit verpflichtete Personen an der LMU oder am MPI können die doppelt kodierte Daten zuordnen.

Die von uns erstellten Fotografien und Fotokopien werden nicht veröffentlicht. Sie können jedoch gesondert Ihr Einverständnis für eine Veröffentlichung der Bilder für wissenschaftliche Zwecke oder für Ausbildungszwecke für medizinisches Fachpersonal geben.

Die Studienergebnisse werden ohne Bezug zu Ihrer Person veröffentlicht.

Weitergehende Informationen erhalten Sie bei dem für die Datenverarbeitung verantwortlichen Leiter des Forschungsvorhabens Prof. Dr. med. Felix Beuschlein.

Wie können Sie zu diesem Projekt beitragen?

Bitte lesen Sie sich diesen Aufklärungsbogen in Ruhe durch. Wenn Sie sich zur Mitarbeit entschließen, hält Ihr Arzt eine Einverständniserklärung für Sie bereit. Bringen Sie bitte die unterschriebene Einverständniserklärung zum nächsten Termin mit. Bitte fragen Sie uns nach allem, was Ihnen wichtig erscheint. Diese Aufklärungsinformation mit Ihrer Einverständniserklärung wird in Ihrer Akte abgelegt werden. Darüber hinaus erhalten Sie eine Kopie der Aufklärung und der Einverständniserklärung für Ihre Unterlagen. Mit Ihrer Unterschrift dokumentieren Sie, dass Sie mit der zusätzlichen Probenentnahme und der Erfassung und Verarbeitung Ihrer Krankheitsdaten einverstanden sind. Andererseits versichern wir Ihnen, dass Ihre Proben und Daten pseudonymisiert d.h. verschlüsselt werden, nicht an Dritte weitergegeben werden und nur zu den oben beschriebenen Zwecken benutzt werden.

Dieses Forschungsvorhaben wurde durch die zuständige Ethikkommission ethisch geprüft und zustimmend bewertet.

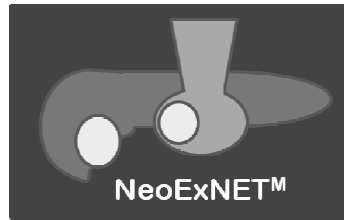
Die Teilnahme an diesem Forschungsvorhaben ist freiwillig und es entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Wenn Sie auf die Teilnahme verzichten, haben Sie keine Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung zu erwarten. Auch zu einem späteren Zeitpunkt können Sie Ihre Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen. Sie können jederzeit Auskunft über Ihre gespeicherten Daten verlangen und Sie haben das Recht, fehlerhafte Daten berichtigen zu lassen. Im Falle Ihres Widerrufs der Einwilligung werden Ihre für die Studie erhobenen Daten gelöscht und Ihr aufbewahrtes Biomaterial vernichtet.

Wir bedanken uns recht herzlich für Ihre wertvolle Mitarbeit.

Prof. Dr. med. Felix Beuschlein

Klinikum der Universität München
Medizinische Klinik und Poliklinik IV
Ziemssenstr. 1
80336 München
Tel.: 089-5160-2110
Fax: 089-5160-4467

**Einverständniserklärung
zur Studienteilnahme im Rahmen des
Exzellenz-Netzwerks für
neuroendokrine Tumoren München (NeoExNET^M)**



Patient/in:

Name: _____ Vorname: _____,
Geburtsdatum: _____
(alternativ: Patientenaufkleber)

Diagnose (soweit bekannt):

- GEP-NET
- (ACTH abh.) Cushing-Syndrom
- Akromegalie
- Prolaktinom
- Inak. Hypophysenad./Kraniophar.

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und Einverständniserklärung ausgehändigt bekommen. Ich habe beide Dokumente gelesen und verstanden. Ich hatte genügend Zeit, um meine Entscheidung zur Studienteilnahme zu überdenken und frei zu treffen. Nach ausführlicher Aufklärung durch die/den unten genannte/n Ärztin/Arzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie und nach Kenntnisnahme der Patienteninformation sind alle mir dazu entstehenden Fragen geklärt worden. Zusätzlich zu der schriftlichen Information wurden folgende Punkte besprochen:

Ich wurde darüber aufgeklärt, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und ich diese jederzeit ohne Angabe von Gründen beenden kann, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen. ja nein

Ich erkläre hiermit meine Teilnahme an der oben genannten Studie. ja nein

Ich wurde über meine Datenschutzrechte informiert und bin mit einer Aufnahme meiner Daten in das Exzellenz-Netzwerk für neuroendokrine Tumoren München und mit der Erhebung, Verarbeitung und Speicherung meiner Daten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.

Ich bin einverstanden, dass die von mir aufgenommenen Fotografien und Fotokopien auf wissenschaftlichen Kongressen oder in wissenschaftlichen Fachpublikationen oder für Ausbildungszwecke für medizinisches Fachpersonal veröffentlicht werden. ja nein

Ich bin mit der zusätzlichen Entnahme von 2 Blutproben, 1 Urinprobe, Speichel und Haarprobe und ggf. Tumorgewebe sowie der Blut-, Urin-, Speichel, Haar- und Tumorgewebeuntersuchung einverstanden. ja nein

Ich bin mit der Gewinnung von Erbsubstanz DNA aus meiner Vollblutprobe und aus ggfs. Tumorgewebe und nachfolgend gendiagnostischen Untersuchungen an dieser DNA einverstanden. ja nein

Ort, Datum: _____ Patient: _____
(Unterschrift)

Ort, Datum: _____ Erziehungsberechtigter: _____
(Unterschrift)

Ort, Datum: _____ Aufklärender Arzt: _____
(Name, Unterschrift)

Prüfleiter

Prof. Dr. med. Felix Beuschlein

PD Dr. med. Harald Schneider

Klinikum der Universität München
Medizinische Klinik und Poliklinik IV
Ziemssenstr. 1
80336 München
Tel.: 089-5160-2110
Fax: 089-5160-4467

Probandeninformation und Einverständniserklärung für die Kontrollgruppe „Gesunde Probanden“

zur Teilnahme an Register und Biobank des Exzellenz-Netzwerks für neuroendokrine Tumoren München (NeoExNET^M)

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

Wir möchten Sie einladen, als Proband an einer Kontrollgruppe für Patienten mit Hormonproduzierenden Tumoren teilzunehmen.

Dieses Merkblatt soll Sie, zusätzlich zum Aufklärungsgespräch mit Ihrem Arzt, über die Ziele, die Struktur und Datensicherheit **des Register und Biobank des Exzellenz-Netzwerkes für neuroendokrine Tumoren München** aufklären.

Studienziel

Neuroendokrine Tumore des gastro-entero-pankreatischen Systems und Hypophysenadenome sind seltene endokrine Tumorerkrankungen, also Geschwülste, die vom Verdauungssystem bzw. der Hirnanhangsdrüse ausgehen und eine Ausschüttung von Hormonen im Körper bewirken können. Die Auswirkungen dieser Hormonausschüttung und damit auch die klinische Behandlung können bei diesen Tumoren sehr unterschiedlich ausfallen, je nachdem welche Hormone dabei betroffen sind. Das Exzellenz-Netzwerk für neuroendokrine Tumoren München möchte systematisch die Beschwerden, Symptome, Folgeerkrankungen sowie die Sterblichkeit dieser verschiedenen neuroendokrinen Tumoren untersuchen.

Sie können die Forschungsarbeit an neuroendokrinen Tumoren unterstützen, indem Sie sich bereit erklären, Ihre Untersuchungsdaten als Proband einer Vergleichsgruppe dem Exzellenz-Netzwerk für neuroendokrine Tumoren München zur Verfügung zu stellen.

Erhebung von Probandendaten für die Studie

Innerhalb des Registers sollen Daten erfasst werden wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und ggf. Diagnose. Zusätzlich werden mit einer konventionellen Digitalkamera Fotografien von Ihnen und Fotokopien Ihrer Hände erstellt. Die Fotografien werden mit

einer Analysesoftware untersucht um so die automatisierte Früherkennung von Hormonerkrankungen zu verbessern.

Datensicherheit und Datenschutz

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert), d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode, weitergegeben.

Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten vernichtet. Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf die Mitarbeiter von NeoExnet beschränkt. Die Unterlagen werden in München bis zum Widerruf aufbewahrt.

Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“). Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.

Weitergehende Informationen erhalten Sie bei dem für die Datenverarbeitung verantwortlichen Leiter des Forschungsvorhabens Prof. Dr. med. Felix Beuschlein bzw. PD Dr. med. Harald Schneider.

Wie können Sie zu diesem Projekt beitragen?

Bitte lesen Sie sich diesen Aufklärungsbogen in Ruhe durch. Wenn Sie sich zur Mitarbeit entschließen, hält Ihr Arzt eine Einverständniserklärung für Sie bereit. Bringen Sie bitte die unterschriebene Einverständniserklärung zum nächsten Termin mit. Bitte fragen Sie uns nach allem, was Ihnen wichtig erscheint. Diese Aufklärungsinformation mit Ihrer Einverständniserklärung wird in Ihrer Akte abgelegt werden. Darüber hinaus erhalten Sie eine Kopie der Aufklärung und der Einverständniserklärung für Ihre Unterlagen. Mit Ihrer Unterschrift dokumentieren Sie, dass Sie mit der Erfassung und Verarbeitung Ihrer Daten einverstanden sind.

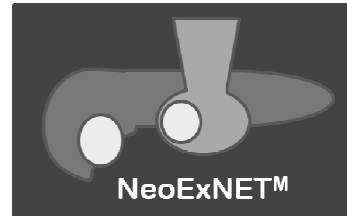
Dieses Forschungsvorhaben wurde durch die zuständige Ethikkommission ethisch geprüft und zustimmend bewertet.

Die Teilnahme an diesem Forschungsvorhaben ist freiwillig und es entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Wenn Sie auf die Teilnahme verzichten, haben Sie keine Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung zu erwarten. Auch zu einem späteren Zeitpunkt können Sie Ihre Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen. Sie können jederzeit Auskunft über Ihre gespeicherten Daten verlangen und Sie haben das Recht, fehlerhafte Daten berichtigen zu lassen. Im Falle Ihres Widerrufs der Einwilligung werden Ihre für die Studie erhobenen Daten gelöscht und Ihr aufbewahrtes Biomaterial vernichtet.

Wir bedanken uns recht herzlich für Ihre wertvolle Mitarbeit.

Prof. Dr. med. Felix Beuschlein
PD Dr. med. Harald Schneider

**Probandeninformation für die Kontrollgruppe
„Gesunde Probanden“ zur Teilnahme an Register
des Exzellenz-Netzwerks für neuroendokrine Tumoren
München (NeoExNET^M)**



Proband/in:

Name: _____ Vorname: _____,
Geburtsdatum: _____
(alternativ: Patientenaufkleber)

Kontrollgruppe:
 Gesunde Probanden

Ich habe eine Kopie der Probandeninformation und Einverständniserklärung ausgehändigt bekommen. Ich habe beide Dokumente gelesen und verstanden. Ich hatte genügend Zeit, um meine Entscheidung zur Studienteilnahme zu überdenken und frei zu treffen. Nach ausführlicher Aufklärung durch die/den unten genannte/n Ärztin/Arzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie und nach Kenntnisnahme der Patienteninformation sind alle mir dazu entstehenden Fragen geklärt worden. Zusätzlich zu der schriftlichen Information wurden folgende Punkte besprochen:

Ich wurde darüber aufgeklärt, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und ich diese jederzeit ohne Angabe von Gründen beenden kann, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen. ja nein

Ich erkläre hiermit meine Teilnahme an der oben genannten Studie. ja nein

Ich wurde über meine Datenschutzrechte informiert und bin mit einer Aufnahme meiner Daten in das Exzellenz-Netzwerk für neuroendokrine Tumoren München und mit der Erhebung, Verarbeitung und Speicherung meiner Daten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.

Ich bin einverstanden, dass die von mir aufgenommenen Fotografien und Fotokopien auf wissenschaftlichen Kongressen oder in wissenschaftlichen Fachpublikationen oder für Ausbildungszwecke für medizinisches Fachpersonal veröffentlicht werden. ja nein

Ort, Datum: _____ Patient: _____
(Unterschrift)

Ort, Datum: _____ Aufklärender Arzt: _____
(Name, Untersch



Klinikum der Universität München · Ethikkommission · Marchioninstraße 15 · 81377 München

Herrn
 Dr. H. J. Schneider
 Medizinische Klinik Innenstadt
 Klinikum der Universität München
 Ziemssenstr. 1
 80336 München

Vorsitzender:
 Prof. Dr. G. Paumgartner
 Telefon +49 (0)89 7095 - 4609
 Telefax +49 (0)89 7095 - 7609
 Ethikkommission@
 med.uni-muenchen.de

<http://ethikkommission.web.med.uni-muenchen.de>

Postanschrift:
 Marchioninstr. 15
 D-81377 München

München, 13.01.2009 GP /sc

Titel:	Gesichtsmorphometrie bei Akromegalie und Cushing-Syndrom
Antragsteller:	Dr. H. J. Schneider
Projekt- Nr.	327-08

Sehr geehrter Herr Kollege Schneider,

besten Dank für Ihr Schreiben vom 24.12.2008 mit der Beantwortung unserer Fragen bzw. Erfüllung der Auflagen und den noch ausstehenden bzw. überarbeiteten Unterlagen (Patienteninformation und Einverständniserklärung).

Die Ethikkommission (EK) kann Ihrer Studie nun die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit zuerkennen.

Vorsorglich möchte ich darauf hinweisen, dass auch bei einer positiven Beurteilung des Vorhabens durch die EK die ärztliche und juristische Verantwortung für die Durchführung des Projektes uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern verbleibt.

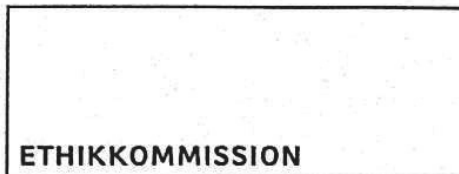
Sie werden gebeten, die EK über alle schwerwiegenden oder unerwarteten Ereignisse im Rahmen der Studie zu unterrichten. Änderungen des Studienprotokolls sind der EK mitzuteilen. Für Ihre Studie wünsche ich Ihnen viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. G. Paumgartner
 Vorsitzender der Ethikkommission

N/ Mitglieder der Ethikkommission

P.S.: Bitte beachten Sie die aktuellen Richtlinien /Erläuterungen zum Antragsformular:
<http://ethikkommission.web.med.uni-muenchen.de>



Klinikum der Universität München · Ethikkommission · Pettenkoferstr. 8 · 80336 München

Herrn
 Prof. Dr. F. Beuschlein
 Med. Klinik Innenstadt
 Schwerpunkt Endokrinologische Forschung
 Ziemssenstr. 1
 80336 München

Vorsitzender:
 Prof. Dr. W. Eisenmenger
 Telefon +49 (0)89 5160 - 5191
 Telefax +49 (0)89 5160 - 5192
 Ethikkommission@
 med.uni-muenchen.de

www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de

Postanschrift:
 Pettenkoferstr. 8a
 80336 München

Hausanschrift:
 Pettenkoferstr. 8
 80336 München
 München, 02.08.2010 EM /sc

Titel:	Exzellenz- Netzwerk für neuroendokrine Tumoren NeoExNET
Antragsteller:	Prof. Dr. F. Beuschlein
Projekt- Nr.	152 -10

Sehr geehrter Herr Kollege Beuschlein,

besten Dank für Ihr Schreiben vom 19.07.2010 mit der Beantwortung unserer Fragen bzw. Erfüllung der Auflagen und den noch ausstehenden bzw. überarbeiteten Unterlagen (EK- Antrag, Studienprotokoll, Patienteninformation und – Einverständniserklärung, Zustimmungserklärung Klinik- bzw. Institutsdirektoren).

Die Ethikkommission (EK) kann Ihrer Studie nun die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit zuerkennen.

Erlauben Sie gleichwohl noch einen Hinweis: Patienteninformation und Einverständniserklärung sollten als *ein* Dokument behandelt werden und die Überschrift entsprechend geändert werden. Die Paginierung sollte, unabhängig vom Antrag, eigens für die Information und Einverständniserklärung erfolgen – mit Angabe der Gesamtseitenzahl. Wünschenswert wäre auch, dass den Patienten die Art der Codierung erklärt würde, also dass weder die Initialen des Namens noch das vollständige Geburtsdatum in die Codierung eingehen. Schließlich wäre es auch wünschenswert, wenn in der Patienteninformation, S. 1, Abs. 2, laienverständlich erklärt würde, was „gastroenteropankreatisches System“ und „Hypophysenadenome“ sind.

Vorsorglich möchte ich darauf hinweisen, dass auch bei einer positiven Beurteilung des Vorhabens durch die EK die ärztliche und juristische Verantwortung für die Durchführung des Projektes uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern verbleibt.

Sie werden gebeten, die EK über alle schwerwiegenden oder unerwarteten Ereignisse im Rahmen der Studie zu unterrichten. Änderungen des Studienprotokolls sind der EK mitzuteilen. Für Ihre Studie wünsche ich Ihnen viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen


 Prof. Dr. W. Eisenmenger
 Vorsitzender der Ethikkommission

Mitglieder der Kommission:
 Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Held (stellv. Vorsitzender), Prof. Dr. G. Paumgartner (stellv. Vorsitzender),
 PD Dr. Th. Beinert, Prof. Dr. H. U. Gallwas, Prof. Dr. D. Kunze, Dr. V. Mönch, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. K. Hahn, Prof. Dr. K. Pfeifer,
 Dr. Ch. Zach



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

ETHIKKOMMISSION BEI DER LMU MÜNCHEN



Ethikkommission · Pettenkoferstr. 8 · 80336 München

Herrn
Prof. Dr. F. Beuschlein
Med. Klinik Innenstadt
Schwerpunkt Endokrinologische
Forschung
Ziemssenstr. 1
80336 München

Vorsitzender:
Prof. Dr. W. Eisenmenger
Telefon+49 (0)89 5160 - 5191
Telefax+49 (0)89 5160 - 5192
Ethikkommission@
med.uni-muenchen.de

www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de

Postanschrift:
Pettenkoferstr. 8a
D-80336 München

Hausanschrift:
Pettenkoferstr. 8
D-80336 München

München, 27.03.2012 Hb /sc

Titel:	Exzellenz- Netzwerk für neuroendokrine Tumoren NeoExNET
Antragsteller:	Prof. Dr. F. Beuschlein
Projekt- Nr.	152 -10

Sehr geehrter Herr Kollege Beuschlein,

besten Dank für Ihr Schreiben (Eingang 20.03.2012) mit einem Amendment zu der o. g. Studie.

Zur Bewertung haben folgende Unterlagen vorgelegen:

- Patienteninformation und Einverständniserklärung.

Vor dem Hintergrund Ihrer Stellungnahme bestehen keine ethisch-rechtlichen Bedenken gegen dieses Amendment, so dass die schon ausgesprochene ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit weiter Gültigkeit hat.

Ich wünsche Ihrer Studie weiterhin einen guten Verlauf.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. W. Eisenmenger
Vorsitzender der Ethikkommission



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

ETHIKKOMMISSION BEI DER LMU MÜNCHEN



Ethikkommission · Pettenkoferstr. 8 · 80336 München

Herrn
Prof. Dr. F. Beuschlein
Med. Klinik Innenstadt
Schwerpunkt Endokrinologische
Forschung
Ziemssenstr. 1
80336 München

Vorsitzender:
Prof. Dr. W. Eisenmenger
Telefon+49 (0)89 5160 - 5191
Telefax+49 (0)89 5160 - 5192
Ethikkommission@
med.uni-muenchen.de

www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de

Postanschrift:
Pettenkoferstr. 8a
D-80336 München

Hausanschrift:
Pettenkoferstr. 8
D-80336 München

München, 16.08.2012 Hb /sc

Titel:	Exzellenz- Netzwerk für neuroendokrine Tumoren NeoExNET
Antragsteller:	Prof. Dr. F. Beuschlein
Projekt- Nr.	152 -10

Sehr geehrter Herr Kollege Beuschlein,

besten Dank für Ihr Schreiben vom 08.08.2012 mit einem Amendment zu der o. g. Studie.

Zur Bewertung haben folgende Unterlagen vorgelegen:

- Patienteninformation u. Einverständniserklärung für die Kontrollgruppe „Ausschluss Cushing Syndrom bei Metabolischem Syndrom“.

Vor dem Hintergrund Ihrer Stellungnahme bestehen keine ethisch-rechtlichen Bedenken gegen dieses Amendment, so dass die schon ausgesprochene ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit weiter Gültigkeit hat.

Ich wünsche Ihrer Studie weiterhin einen guten Verlauf.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. W. Eisenmenger
Vorsitzender der Ethikkommission

SOP biochemische Diagnostik und Sicherung des Cushing-Syndroms

1 Ziel / Zweck

standardisiertes Vorgehen im Rahmen des Custodes-Registers

2 Geltungsbereich, Anwendungsbereich

alle teilnehmenden Zentren

3 Vorgehen

3.1 Anamnese und Untersuchung

- Standardisierte Erfassung von anamnestischen und klinischen Befunden (wird im Cushing-Register CRF definiert)

3.2 biochemische Diagnostik bei begründetem V.a. Cushing Syndrom

- folgende 3 Tests werden bei jedem Patienten durchgeführt (nur bei Patienten ohne schwere Allgemeinerkrankungen oder Schwangerschaft):
 - **Freies Cortisol im 24-h-Urin** (Zentrumsspezifischer Normbereich)
Durchführung der Sammlung: am Morgen des Sammeltages wird zu festgelegter Zeit (z.B. 7.00 Uhr) die Blase entleert und dieser Urin verworfen. Danach wird über 24 Stunden der gesamte Urin einschließlich des Morgenurins am nächsten Tag (in diesem Beispiel bis 7.00 Uhr) in einem braunen Sammelbehälter gesammelt. Das Volumen des 24-h-Urins ist genau zu bestimmen und auf dem Untersuchungsantrag zusammen mit der Sammelzeit anzugeben. Nach Mischen des Urins wird ein Aliquot mit Hilfe einer Saugkanüle in das Standardprobengefäß aufgenommen.
 - **23 Uhr-Speichelcortisol** (Normbereich < 1,5ng/mL)
Durchführung: die standardisierte Sammlung des Speichels erfolgt mit Hilfe einer sogenannten Salivette. Die im Sammelgefäß enthaltene Watterolle wird 1-2 Minuten unter die Zunge gelegt oder leicht gekaut. Dann wird die vollständig eingespeichelte Watterolle wieder in das Transportgefäß zurückgegeben. 30 Minuten vor Abgabe der Speichelprobe soll keine Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme erfolgen.
 - **1mg-Dexamethason-Hemmtest** (Cut-off Cortisol:1,8µg /dL)

Durchführung: Gabe von 1mg Dexamethason per os um 23 Uhr. Am nächsten Morgen zwischen 8 und 9 Uhr Blutabnahme und Cortisolbestimmung im Serum.

Praktisches Vorgehen: 1. Tag: Sammeln von Urin und Speichel, 2. Tag: abends um 23 Uhr Einnahme von 1mg Dexamethason, 3. Tag: Blutentnahme zwischen 8 und 9 Uhr und Abgabe der Speichel- und Urin-Sammlung.

3.3 Interpretation

- Ein Cushing-Syndrom ist ausgeschlossen, wenn alle 3 Tests normal ausfallen.
- Ein Cushing-Syndrom ist nachgewiesen, wenn alle 3 Tests pathologisch sind und eine charakteristische Klinik vorliegt.
- Bei diskrepanten Befunden wird die initiale Diagnostik wiederholt oder zusätzliche Testverfahren und/oder Verlaufskontrollen durchgeführt.

3.4 Cushing Diagnostik Studie

Probenasservierung für das Zentrallabor

Im Rahmen der Custodes Studie „Cushing Diagnostik“ werden folgende Proben gesammelt:

- Von den 3 oben genannten Tests wird jeweils ein Aliquot asserviert:
 - 24h Urin
 - 23h-Speichel
 - Serum nach 1mg Dexamethason-Hemmtest
- Haarprobe zur Hormondiagnostik. Durch Abschneiden mittels einer sauberen Schere direkt oberhalb der Kopfhaut wird eine Haarprobe gewonnen. Es werden an 2-3 Stellen am Hinterkopf (möglichst an einer verdeckten Stelle) Haare abgeschnitten, sodass insgesamt ein ca. bleistiftdickes Büschel entsteht. Das Haarbüschel wird auf einem Alufolienstreifen gelegt und durch Beschriftung wird die Orientierung (Wurzel, Spitze) gekennzeichnet. Die Alufolie kann nun zusammengerollt in einen Briefumschlag, der mit der Pseudonymisierungsnummer des Patienten versehen ist, bei Raumtemperatur bis zum en bloc Versand mehrerer Proben gelagert werden.

Gesichtserkennung

Im Rahmen der Custodes Studie „Cushing Diagnostik“ werden von den Patienten Fotos zur Untersuchung der Reliabilität einer automatisierten Bilderkennungsoftware für das Cushing-Syndrom gemacht:

- ein frontales und ein Bild im Profil

Die Aufnahmen sollen mittels Digitalkamera vor weißem Hintergrund, ohne Brille, mit neutralem Gesichtsausdruck und sichtbaren Ohren und Stirn gemacht werden. Nicht zu nahe Portrait-Aufnahme, ohne Zoom und mit Blitz.

3.5 Biobanking Cushing Register

- Für das Cushing Register per se werden folgende Proben asserviert:
 - 1 großes EDTA-Röhrchen Vollblut (7,5ml)
 - 1 x Serum aus 1 großen Serum-Röhrchen (7,5ml)
 - 1 x Plasma aus 1 großen EDTA-Röhrchen (7,5ml)

4 Zuständigkeiten, Qualifikation

Custodes Principal Investigator und zuständige Studienärzte

6 Aufzeichnungen, Qualitätsnachweise, Dokumentation

Dokumentation im Cushing-CRF und in der Cushing-Register-Datenbank.

7 Leitlinien, Links, www-Adressen

Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, Findling JW, Gaillard RC, Grossman AB, Kola B, Lacroix A, Mancini T, Mantero F, Newell-Price J, Nieman LK, Sonini N, Vance ML, Giustina A, Boscaro M. Diagnosis and Complications of Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(12):5593-5602

Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(5):1526-40

Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel.

Herausgeber: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie. Redaktion: H. Lehnert. 3. Auflage, 2012. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Version: 1

Gültig bis:

Überprüfung ab:

Letzte Änderung: 13.07.2012

Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme

Maschinelles Sehen als Hilfsmittel in der Differentialdiagnostik des Morbus Cushing

1. Allgemeine Einschlusskriterien:

- Alter: 18 Jahre oder älter
- Geschlecht: weiblich und männlich
- BMI zwischen 20 kg/m² und 50 kg/m²
- Schriftliche Einverständnis zur Studienteilnahme (NeoExNet) nach Aufklärung und Aushändigung des Informationsmaterials
- Ausgeschlossene Schwangerschaft
- Gegebene Geschäftsfähigkeit

2. Einschluss als Probande:

Bei **adrenalem**, **ektopem** und **hypophysärem** Cushing-Syndrom:

Präoperative Diagnostik: (mindestens 2 pathologische Werte vorliegend)

- Pathologisches Speichel-Cortisol um 23:00 Uhr
- Pathologischer 1 mg Dexamethason-Hemmtest
- Pathologischer 24 Stunden Sammelurin-Cortisol Wert

Postoperativ:

- Transssphenoidale Hypophysen-Operation mit biochemischer Remission nicht länger als 3 Monate her
- Adrenalektomie nicht länger als 3 Monate her

Bei einem **iatrogenen** Cushing Syndrom:

- Einnahme von > 0,1 mg/KgKG/Tag Prednisolon oder eines Dosisäquivalenten für mindestens 3 Monate

3. Einschluss als Kontrolle:

- BMI 25-50 kg/m²
- Metabolisches Syndrom (Hypertonie, Dyslipidämie, pathologische Insulinresistenz/ Diabetes mellitus)
- Mindestens ein durchgeführter, nicht pathologischer Funktionstest (23-Uhr-Speichel-Cortisol, Dexamethason-Hemmtest, 24 Stunden Sammelurin Cortisol)
- Bei Durchführung mehrere Funktionstests, mussten mindestens 2 von 3 Werten nicht pathologisch sein

4. Allgemeine Ausschlusskriterien

- Minderjährigkeit
- Fehlende Geschäftsfähigkeit
- BMI unter 20 kg/m² und über 50 kg/m²

5. Ausschluss als Proband

- Nicht pathologische Funktionstest (23-Uhr-Speichel-Cortisol, Dexamethason-Hemmtest, 24 Stunden Sammelurin Cortisol) zum Zeitpunkt der Gesichtsfotografie
- Bei iatrogenem Cushing-Syndrom: Ausschluss bei Medikation unterhalb der Cushing-Schwelle (weniger als 0,1 mg/KgKG/Tag Prednisolon oder einer Äquivalenzdosis) oder Einnahmezeitraum von weniger als drei Monate vor dem Zeitpunkt der Gesichtsfotografie
- Diagnose eines subklinischen Cushing-Syndroms

6. Ausschluss als Kontrolle

- Bei Durchführung mehrerer Funktionstests (Funktionstest (23-Uhr-Speichel-Cortisol, Dexamethason-Hemmtest, 24 Stunden Sammelurin Cortisol): Ausschluss bei zwei oder mehr pathologischen Werten
- Erfolgt nur ein Funktionstest: Ausschluss schon bei einem pathologischen Wert

Hinweise zur Bilderstellung für Gesichtsklassifikationsstudien

AG Neuroendokrinologie, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, LMU München, Juli 2015

Im Rahmen von diagnostischen Studien und Registerstudien zu bestimmten endokrinologischen Erkrankungen werden Gesichtsfotografien von Patienten und Probanden erhoben. Die hierfür benötigten Bilder können mit einer herkömmlichen digitalen Kompaktkamera angefertigt werden. Bitte beachten Sie dabei die folgenden Hinweise:

Die wichtigsten Hinweise für standardisierte Bilder in Kürze:

- | | | |
|------------------------|-----------------------|---------------------------|
| 1.) Aktivierter Blitz | 2.) Richtiger Abstand | 3.) Neutraler Hintergrund |
| 4.) Neutraler Ausdruck | 5.) Freies Gesicht | 6.) Gerade Ansicht |

Kameraeinstellungen:

Bildqualität: Bitte wählen Sie im Menü die höchste Auflösung (üblicherweise „L“) und Qualität (üblicherweise „fein“).

Blitz: Bitte aktivieren Sie den eingebauten Blitz der Kamera. Üblicherweise wird hierfür ein Knopf mit einem Blitzsymbol auf der Rückseite der Kamera betätigt, bis auf dem Bildschirm der entsprechende Modus angezeigt wird.

Bilderstellung:

Bitten Sie den Studienteilnehmer bzw. die Studienteilnehmerin, sich in etwa 1/2 Meter Abstand vor einen neutralen Hintergrund zu stellen. Der Hintergrund sollte weiß oder annähernd weiß sein, und keine Muster oder montierte Objekte im Bildausschnitt zeigen. Bitten Sie die Person, die Haare so zu richten, dass die Stirn und die Ohren frei liegen, ggf. die Brille abzunehmen, und einen neutralen Gesichtsausdruck anzunehmen. Positionieren Sie sich so, dass der Bildausschnitt den gesamten Kopf bis zu den Schultern zeigt. Dabei sollten Sie nicht zu nah stehen, und nicht aus größerer Entfernung die Vergrößerung der Kamera benutzen. Um das Bild zu erstellen, drücken Sie den Auslöseknopf der Kamera zunächst bis zur Hälfte durch, um auf das Gesicht zu fokussieren, und anschließend komplett, um auszulösen. Erstellen Sie ein frontales Bild, bei dem die Person gerade in die Kamera blickt. Bitten Sie die Person nun, sich mit dem gesamten Körper nach links und nach rechts zu drehen, so dass Sie jeweils ein Bild in Profilansicht erstellen können. Überprüfen Sie anschließend, ob die Bilder korrekt fokussiert und belichtet sind, und den übrigen Kriterien entsprechen. Es ist nicht nötig, mehr als 1 Bild jeder Ansicht zu speichern.

Beispielbilder:



Kriterien für Pre-Selection zur Optimierung der Trainingsdatenbank

Aus: Frohner R. *Optimierungsstrategien für Gesichtsklassifikation bei der softwaregestützten Erkennung von Akromegalie*, lmu; 2016.

Ziel: Erweiterung/Modifikation der Trainingsdatenbank nach Qualitätskriterien. Erfüllen Probanden Bilder diese Kriterien so werden diese in die Datenbank aufgenommen, trifft eines der genannten Kriterien nicht zu, so ist dies ein Ausschlusskriterium nur für das jeweilige Bild (Front und Seite)

Kriterien Frontansicht:

1. Neutrale Mimik (keine Lächeln das die Bereiche der Lippen relevant verändert, z.bsp. sichtbare Zähne)
2. Beide Ohren müssen (sofern vorhanden) sichtbar sein, nicht zwingend in gleichem Maße.
3. Brillen sind zulässig sofern das Brillengestell nicht ausgeprägt sichtbar ist, wie z.B. bei einer klassischen Hornbrille. Sonnenbrillen sind nicht zulässig
4. Augen dürfen geschlossen sein (wenn auch nicht erwünscht für neu erstelle Bilder)
5. Gesichtsfläche muss vollständig auf dem Bild sichtbar sein (Wangen bis einschließlich Ohren, Kinn mit Halsansatz, Stirn.
Haare im Stirnbereich sind zulässig
6. Bei Bartwuchs müssen die Kinnpartien noch durch die Barthaare sichtbar abgrenzbar sein.
Schnurrbart ist zulässig.
7. Bei Kopfbedeckungen (Kopftücher, Mützen, etc.) darf die gesamte Stirn bis zum Haaransatz nicht verdeckt sein. Teilweises Verdecken durch Haare ist zulässig.
8. Das Bild muss ausreichend hell ausgeleuchtet sein sodass alle Gesichtsdetails deutlich erkennbar sind. Die Ausleuchtung des Gesichtes muss seitengleich sein. Schatten auf einer Gesichtshälfte sind unzulässig.

Beispiel einer idealen Frontansicht



Kriterien Seitenansicht:

9. Ohr muß im Bereich des Tragus sichtbar sein. Bei Haarüberlagerung ist es ausreichend die Kontur des Tragus zu erkennen.
Abb: [1]
10. Bereich hinter dorsalen Ohrhinterrand muss noch um die Strecke Ohrhinterrand - Tragus abgebildet sein. Abb [2]
11. (wenn verdeckt 2 x Strecke Tragus - Ohrunterrand) . Abb [3]
12. Neutrale Mimik (keine Lächeln das die Bereiche der Lippen relevant verändert, z.bsp. sichtbare Zähne)
13. Gesichtsfläche muss bis einschliesslich Stirn abgebildet sein, Haare im Stirnbereich sind zulässig, ebenfalls eng anliegende Kopftücher im stirnbereich, keine Hüte oder vergleichbare aufragende Kopfbekleidung.
14. Kinn mit Halsansatz muss abgebildet sein.
15. Bei Bartwuchs müssen die Kinnpartien noch durch die Barthaare sichtbar abgrenzbar sein. Schnurrbart ist zulässig
16. Bei Kopfbedeckungen (Kopftücher, Mützen, etc.) darf die gesamte Stirn bis zum Haaransatz nicht verdeckt sein. Teilweises Verdecken durch Haare ist zulässig.
17. Das Bild muss ausreichend hell ausgeleuchtet sein sodass alle Gesichtsdetails deutlich erkennbar sind.

Beispiel einer idealen Seitenansicht



FIDA: Description of similarity functions

Gabor jet-based functions compared texture around the nodes by calculating similarities of the Gabor jets J and J' at the node positions in the corresponding facial images. Geometry-based functions compared distances between edges and nodes. The five different Gabor jet-based functions we used were:

- A (scalar product): $S_A(J, J') = \sum_{j=1}^{40} a_j a'_j$
- P (scalar product including phase): $S_P(J, J') = \sum_{j=1}^{40} a_j a'_j \cos(\varphi_j - \varphi'_j)$
- C (Canberra similarity): $S_C(J, J') = 1 - \frac{1}{40} \sum_{j=1}^{40} \frac{|a_j - a'_j|}{a_j + a'_j}$
- M (modified Manhattan similarity): $S_M(J, J') = 1 - \frac{\sum_{j=1}^{40} |a_j - a'_j|}{(\sum_{j=1}^{40} |a_j|)(\sum_{j=1}^{40} |a'_j|)}$
- D (disparity similarity): $S_D(J, J') = \sum_{j=1}^{40} a_j a'_j \cos(\varphi_j - \varphi'_j - \vec{d}^T \vec{k}_j)$

The pair (a_j, φ_j) represents the result of convolving the picture at a node position with the Gabor wavelet with the parameter vector \vec{k}_j ($j = 1, \dots, 40$) with a_j representing the absolute part and φ_j representing the phase. The absolute part contains information about the strength of a particular spatial frequency at the image location, while the phase contains information about the relative location. The Gabor jet is then the aggregation of the responses of all 40 wavelet responses. All Gabor jets were normalized to unit length: $\sum_{j=1}^{40} a_j^2 = 1$. D (disparity) estimates the disparity vector \vec{d} from the given jets J and J' for compensation of the phase difference.

Geometry-based functions compared distances between edges and nodes. The four functions based on geometry are:

- E (Edge Length Difference): $S_E(E, E') = -|\vec{x}^2 - \vec{x}'^2|$

- L (Edge Difference Length): $S_L(E, E') = -\|\vec{x} - \vec{x}'\|^2$

- H (Edge Vector Difference): $S_H(E, E') = -|x_1 - x'_1|$ and $-|x_2 - x'_2|$

- N (Node Position Distance): $S_N(N, N') = -\|N - N'\|$

\vec{x} is the edge vector, representing the directed difference of connected nodes with the horizontal and vertical components x_1 and x_2 , respectively. The functions E and L used one single similarity value per edge, whereas H used two similarity values for horizontal and vertical distance separately. For function N, the Euclidean distance between node positions N and N' was calculated.

Normwerte der einzelnen Rekrutierungszentren

	Basales Cortisol	1 mg Dexamethason-Hemmtest	24 Std. Sammelurin-Cortisol	23 Uhr Speichel-Cortisol
MKI	4,5 – 24,0 µg/dl	<1,8 µg/dl	50-150 µg/24h	< 1,5 ng/ml
MPI	62-194 µg/l	0-40 µg/l	20,9-292,3 µg/24h	
Berlin		<50 nmol/l	36-137 µg/24h	<0,2 µg/dl
Würzburg		0 - 0,18 µg/dl	8-70 µg/24h	0 - 0,15 µg/dl

Prednisolon-Äquivalenzdosis

	Äquivalenzdosis	Cushingschwelle mg/kgKG/d
Prednisolon	1	0,1
Prednison	1	0,1
Cortison	5	0,5
Methylprednisolon	0,8	0,08
Triamcinolon	0,8	0,08
Dexamethason	0,15	0,015
Betamethason	0,12	0,012
Hydrocortison	4,0	0,4

<http://www.globalrph.com/steroid.cgi>

Face classification technology as a new diagnostic tool for Cushing's syndrome – preliminary results

K. H. Popp^{1,2}, R. P. Kosilek¹, G. K. Stalla², M. Stieg², C. Berr¹, M. Reincke¹, M. Witt¹, R. P. Würtz³, H. J. Schneider¹

¹Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Ludwig-Maximilians-Universität, Munich, Germany; ²Max-Planck Institut für Psychiatrie, Munich, Germany; ³Ruhr-Universität, Bochum, Germany.

Introduction

Cushing's syndrome (CS) is a rare disease characterized by a quantity of signs and symptoms that show a morphological similarity to the metabolic syndrome. Currently the diagnosis is established with a delay of 4-6 years.

Pilot studies regarding face classification technology in acromegaly and CS have shown promising results. We evaluate the performance of this tool with a larger cohort and controls with morphological similarity.

Methods

57 (16 m., 41 f.) study subjects and 58 (30 m., 28 f.) controls were included so far. For the control group we screened patients with typical clinical signs (e.g. hypertension, diabetes, metabolic syndrome) but biochemically excluded CS.

We acquired standardized frontal and side-view facial photographs, taken with a regular digital camera. 52 Nodes were then placed on disease-relevant structure of the face and analyzed with the software tool FIDA (facial image diagnostic aid), using a combination of Gabor wavelet transformation and geometry analysis and a maximum likelihood classifier.

Results

70,4% of female patients and 74% of female controls, 68,8% of male patients and 75% of male controls were correctly classified with CS.

Conclusion

We found a satisfying classification accuracy of CS in this preliminary analysis. Further studies need to include a larger patient cohort and a modification of the analysis methods.



Face classification technology as a new diagnostic tool for Cushing's syndrome

Kathrin H. Popp^{1,2}, Robert P. Kosilek¹, Christina Berr¹, Günter K. Stalla², Mareike R. Stieg², Martin Reincke¹, Matthias Witt¹, Rolf P. Würtz³, Harald J. Schneider¹

¹Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Ludwig-Maximilians-Universität, Munich, Germany; ²Max-Planck Institut für Psychiatrie, Munich, Germany; ³Ruhr-Universität, Bochum, Germany.

SUMMARY & CONCLUSION



Thinning of scalp hair
Steroid acne
Plethora
Moon face
Buffalo hump

It has been shown in a pilot study that Cushing's syndrome can be detected by computer software analyzing photographs of the face. In this preliminary evaluation of a larger study cohort matched by age, gender and BMI we achieved a moderate classification accuracy.

Further studies need to include a larger patient cohort and a modification of the analysis methods.

Ex. 1 Facial symptoms of CS

BACKGROUND

- Cushing's syndrome cause typical changes of the face that show a morphological similarity to the metabolic syndrome that can be detected by face classification software.
- CS often remains undiagnosed for extended periods of time causing serious harm to the body.
- Pilot studies regarding face classification technology in acromegaly and CS have shown promising results.
- We evaluated the performance of this tool with a larger study cohort that includes control subjects with morphological similarities.

Ex. 1: Patient



Ex. 2: Control



Set of nodes front and side view

METHODS

- N= 57 (16 m., 41 f.) patients with active Cushing's syndrome (26 newly diagnosed CS, 15 iatrogenic and 16 relapses)
- N= 58 (30 m., 28 f.) age-, gender- and BMI-matched control subjects with typical clinical signs (e.g. obesity, hypertension, diabetes, metabolic syndrome) but biochemically excluded CS.
- Standardized frontal and side-view facial photographs taken with a regular digital camera.
- Placement of 52 nodes on disease-relevant structures of the face and analysis with the software tool FIDA (facial image diagnostic aid), using a combination of Gabor wavelet transformation and geometry analysis and a maximum likelihood classifier.

RESULTS & CONCLUSION

Correct classification rate (%)

	Patients	Controls	combined
Women n= 69	70,4	74,0	72,2
Men n= 46	68,8	75,0	71,9

In this preliminary evaluation we achieved a moderate classification accuracy. Further analyses with a larger study cohort and a modification of the classification method need to follow.

Computer vision technology in the diagnosis of Cushing's syndrome – advanced studies with a cohort matched by Body-Mass-Index.

K. H. Popp^{1,2}, R. P. Kosilek¹, G. K. Stalla², M. Stieg², C. M. Berr¹, M. Reincke¹, M. Witt¹, R. P. Würtz³, H. J. Schneider¹

¹Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Ludwig-Maximilians-Universität, Munich, Germany; ²Max-Planck Institut für Psychiatrie, Munich, Germany; ³Ruhr-Universität, Bochum, Germany.

Introduction

Cushing's syndrome (CS) is a rare disease characterized by clinical features that show similarity with the 'metabolic syndrome'. Pilot studies regarding the use facial image analysis software as a novel diagnostic tool in acromegaly and CS have shown promising results. Distinguishing CS patients from patients that show similar features without true hypercortisolism remains a challenge in clinical practice. To address this particular problem, we evaluated the performance of this tool for CS with a larger cohort and included controls matched by BMI.

Methods

82 (22 m., 60 f.) study subjects with confirmed CS and 98 (32 m., 66 f.) control subjects matched by age, gender and BMI were included. For the control group we screened patients with typical clinical signs (metabolic syndrome) but biochemically excluded CS. Standardized frontal and profile facial photographs were acquired using a regular digital camera. The images were analyzed with the software tool FIDA (facial image diagnostic aid). A grid of nodes was semi-automatically placed on relevant facial structures. Classification was done using a combination of Gabor wavelet transformation and geometrical analysis and a maximum likelihood classifier. Classification accuracy was calculated using a leave-one-one cross-validation procedure.

Results

The mean BMI and age of the study cohort, stratified by gender, did not differ significantly (t-test, $p > 0.05$). The correct classification rates were: 10/22 (45%) for male patients and 26/32 (81%) for of male controls, 34/60 (57%) for female patients and 43/66 (65%) for female controls. The classification rates by etiology of CS were: Adrenal CS 3/8 (m), 7/13 (f); Cushing's disease 4/8 (m), 18/37 (f) and Iatrogenic CS 2/3 (m), 8/9 (f).

Conclusion

Regarding the advanced problem of detecting CS patients within a BMI-matched cohort, we have found a satisfying classification accuracy by facial image analysis. Classification accuracy would most likely be significantly higher in a study cohort with healthy control subjects. Further studies might pursue a different combination of nodes and equations in the analysis for improving the method.

Kathrin H. Popp^{1,2}, Robert P. Kosilek¹, Günter K. Stalla², Mareike R. Stieg², Christina M. Berr¹, Martin Reincke¹, Matthias Witt¹, Rolf P. Würtz³, Harald J. Schneider¹

¹Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Ludwig-Maximilians-Universität, Munich, Germany; ²Max-Planck Institut für Psychiatrie, Munich, Germany; ³Ruhr-Universität, Bochum, Germany



Background

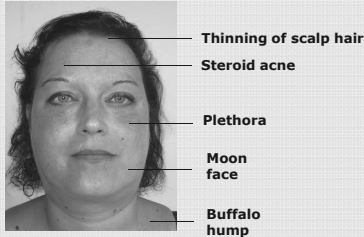


Figure 1: Facial symptoms of CS

- Cushing's syndrome (CS) often remains undiagnosed for extended periods of time causing serious harm to the body. Distinguishing CS patients from patients that show similar features without true hypercortisolism remains a challenge in clinical practice.
- CS causes typical changes of the face that show a morphological similarity to the metabolic syndrome. Pilot studies regarding the use facial image analysis software as a novel diagnostic tool in acromegaly and CS have shown promising results.
- In this follow-up study we evaluated the use of a facial image analysis tool in the diagnosis of CS with a larger cohort and included control subjects matched by BMI.

Aim

To assess the accuracy of computer vision software in the detection of Cushing's syndrome by analyzing digital photographs of the face.

Methods

- Inclusion of n=82 (22 m., 60 f.) patients with confirmed CS (45 Cushing's disease, 21 adrenal CS, 12 iatrogenic CS, 4 ectopic CS)
- Inclusion of n=98 (32 m., 66 f.) control subjects matched by age, gender and BMI, with typical clinical signs (e.g. hypertension, diabetes, obesity) but biochemically excluded CS.
- Standardized frontal and profile facial photographs were acquired using a regular digital camera.
- Placement of 36 nodes on disease-relevant facial structures and analysis with the software tool FIDA (facial image diagnostic aid), using a combination of Gabor wavelet transformation and geometry analysis and a maximum likelihood classifier.
- Classification accuracies were calculated using a leave-one-one cross-validation procedure.

Results

	Women			Men		
	Patients (n=60)	Controls (n=66)	p	Patients (n=22)	Controls (n=32)	p
BMI (kg/m²)	30,3 (sd ± 6,3)	32,5 (sd ± 7,4)	0,071	28,7 (sd ± 3,7)	30,9 (sd ± 5,0)	0,095
Age	50,6 (sd ± 12,9)	46,1 (sd ± 15,4)	0,080	53,35 (sd ± 12,9)	47,2 (sd ± 15,0)	0,127

Table 1: BMI and age of study cohort, mean and SD, compared with t-test.

	Patients	Controls	combined
Women n=126	56,7%	64,2%	61,1%
Men n=54	45,5%	81,3%	66,7%

Table 2: Overall classification results.

	Men	Women	Combined
Cushing's disease n=45	50%	49%	48%
Adrenal CS n=21	38%	54%	49%
Iatrogenic CS n=12	67%	89%	83%

Table 3: Classification results by etiology of Cushing's syndrome. N=4 ectopic CS not separately valuated

Conclusions

- Regarding the advanced problem of detecting CS patients within a BMI-matched cohort, we have found a satisfying overall classification accuracy by facial image analysis.
- Classification accuracy is most likely significantly higher in a study cohort with healthy control subjects.
- Further studies might pursue a different combination of nodes and equations used in the analyses for improving the method.



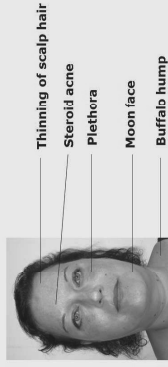
Ex. 1 Patient Set of nodes front and side view

Kathrin H. Popp^{1,2}, Robert P. Kosilek¹, Günter K. Stalla², Mareike R. Stieg², Christina M. Berr¹, Martin Reincke¹, Matthias Witt¹, Rolf P. Würtz³, Harald J. Schneider¹
¹Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Ludwig-Maximilians-Universität, Munich, Germany; ²Max-Planck Institut für Psychiatrie, Munich, Germany; ³Ruhr-Universität, Bochum, Germany

Background

- Cushing's syndrome (CS) often remains undiagnosed for extended periods of time causing serious harm to the body. Distinguishing CS patients from patients that show similar features without true hypercortisolism remains a challenge in clinical practice.
- CS causes typical changes of the face that show a morphological similarity to the metabolic syndrome. Pilot studies regarding the use of facial image analysis software as a novel diagnostic tool in acromegaly and CS have shown promising results.
- In this follow-up study we evaluated the use of a facial image analysis tool in the diagnosis of CS with a larger cohort and included control subjects matched by BMI.

Figure 1:
Facial symptoms of CS



Aim

To assess the accuracy of computer vision software in the detection of CS by analyzing digital photographs of the face.

Figure 2: Patient
Set of nodes
front- and side view



Methods

- Inclusion of n=82 (22 m., 60 f.) patients with confirmed CS (45 Cushing's disease, 21 adrenal CS, 12 iatrogenic CS, 4 ectopic CS)
- Inclusion of n=98 (32 m., 66 f.) control subjects matched by age, gender and BMI, with typical clinical signs (e.g. hypertension, diabetes, obesity) but biochemically excluded CS.
- Standardized frontal and profile facial photographs were acquired using a regular digital camera.
- Placement of 36 nodes on disease-relevant facial structures and analysis with the software tool FIDA (facial image diagnostic aid), using a combination of Gabor wavelet transformation and geometry analysis and a maximum likelihood classifier.
- Classification accuracies were calculated using a leave-one-one cross-validation procedure.

Conclusions

- Regarding the advanced problem of detecting CS patients within a BMI-matched cohort, we have found a satisfying overall classification accuracy by facial image analysis.
- Classification accuracy was better for women and in the subgroup of iatrogenic CS cases, and worse for male patients with adrenal CS. This is most likely due to a varying severity of CS symptoms by etiology.
- Classification accuracy is most likely significantly higher in a study cohort with healthy control subjects.
- Further studies might pursue a different combination of nodes and equations used in the analyses for improving the method.

Results

	Women		Men		p
	Patients (n=60)	Controls (n=66)	Patients (n=22)	Controls (n=32)	
BMI (kg/m ²)	30,3 (sd ± 6,3)	32,5 (sd ± 7,4)	28,7 (sd ± 3,7)	30,9 (sd ± 5,0)	0,095
Age	50,6 (sd ± 12,9)	46,1 (sd ± 15,4)	53,35 (sd ± 12,9)	47,2 (sd ± 15,0)	0,127

Table 1: BMI and age of study cohort, mean and SD, compared with t-test.

	Patients		Controls		Combined
	Women n=126	Men n=54	Women n=22	Men n=32	
Classification accuracy	56,7%	45,5%	64,2%	81,3%	61,1%
Classification accuracy by etiology					
Cushing's disease			50%	49%	48%
Adrenal CS			38%	54%	49%
Iatrogenic CS			67%	89%	83%

Table 2: Overall classification results.

	Patients		Controls		Combined
	Women n=45	Men n=21	Women n=22	Men n=32	
Classification accuracy	50%	38%	49%	54%	48%
Classification accuracy by etiology					
Cushing's disease	50%	38%	49%	54%	48%
Adrenal CS					
Iatrogenic CS					

Table 3: Classification results by etiology of Cushing's syndrome. N=4 ectopic CS not separately evaluated

Eidesstattliche Versicherung

Kathrin Hannah Popp

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Maschinelles Sehen als Hilfsmittel in der Differentialdiagnostik des Cushing-Syndroms

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 13.02.2018

Ort, Datum

Kathrin Popp

Unterschrift Doktorandin/Doktorand