

Aus dem Lehrstuhl für Endokrinologie und Diabetologie  
der Universität Würzburg

**Morbidität von Nebennieren-Inzidentalomen  
mit (möglicher) autonomer Cortisol-Sekretion –  
Eine retro- und prospektive Studie mit dem Patientenkollektiv  
des Universitätsklinikums Würzburg von 1998 bis 2017**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von  
Stefanie Kranz  
aus Augsburg

Würzburg, Mai 2021

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Timo Deutschbein

Korreferent bzw. Korreferentin: Prof. Dr. med. Thorsten Bley

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 24.11.2021

Die Promovendin ist Ärztin.

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1	Motivation der Studie	1
1.2	Anatomie und Funktion der Nebennieren	2
1.2.1	Anatomie der Nebennieren	2
1.2.2	Endokrine Funktion der Nebennieren	3
1.3	Das Hormon Cortisol	5
1.3.1	Regulation der Cortisol-Sekretion	5
1.3.2	Physiologische Cortisol-Wirkungen	7
1.3.3	Cushing-Syndrom als Folge eines Cortisol-Exzesses	9
1.4	Raumforderungen der Nebenniere	12
1.4.1	Nebennieren-Inzidentalome	12
1.4.2	Nicht-Aldosteron-produzierende adrenokortikale Adenome	14
1.4.3	Europäische Leitlinie zum Nebennieren-Inzidentalom	15
1.5	Wesentliche Fragen und Ziele der vorliegenden Studie	22
<b>2</b>	<b>METHODIK</b>	<b>25</b>
2.1	Studiendesign	25
2.2	Definitionen	25
2.2.1	Dignitätsbeurteilung einer Nebennieren-Raumforderung	25
2.2.2	Hormonelle Abklärungen einer Nebennieren-Raumforderung	26
2.2.3	Stratifikation mittels Dexamethason-Hemmtest	26
2.2.4	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	27
2.2.5	Kardiovaskuläre Ereignisse	29
2.3	Identifikation der Morbiditäts-Kohorte	29
2.4	Klinische Charakterisierung der Morbiditäts-Kohorte	32
2.4.1	Retrospektives Vorgehen	32
2.4.2	Prospektives Vorgehen	33
2.5	Ethikvotum	36
2.6	Datenschutz	36
2.7	Statistische Auswertung	36

<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>38</b>
3.1	Identifikation der Studienkohorten	38
3.2	Charakterisierung der Morbiditäts-Kohorte	41
3.2.1	Demographie	41
3.2.2	Bildgebende Diagnostik	41
3.2.3	Endokrinologische Labordiagnostik	45
3.2.4	Therapeutisches Vorgehen	48
3.3	Auswertung der konservativen Behandlungskohorte	49
3.3.1	Charakterisierung	49
3.3.2	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	49
3.3.3	Kardiovaskuläre Ereignisse	52
3.3.4	Kardiovaskuläre Mortalität	57
3.4	Auswertung der operativen Behandlungskohorte	59
3.4.1	Charakterisierung	59
3.4.2	Entwicklung der kardiovaskulären Risikofaktoren	61
3.5	Vergleich von konservativer und operativer Behandlungskohorte	62
3.5.1	Vergleich relevanter Basischarakteristika	62
3.5.2	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	63
3.5.3	Kardiovaskuläre Ereignisse	64
3.6	Auswertung spezieller Kollektive	64
3.6.1	Vergleich zwischen uni- und bilateralen Nebennieren-Inzidentalomen	64
3.6.2	Verlauf bei mehreren Dexamethason-Suppressionstests	66
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>69</b>
4.1	Demographische und klinische Charakterisierung der Morbiditäts-Kohorte	69
4.1.1	Demographie	69
4.1.2	Bildgebende Diagnostik	70
4.1.3	Endokrinologische Diagnostik	71
4.1.4	Operatives Vorgehen	73
4.2	Kardiovaskuläre Morbidität	74
4.3	Kardiovaskuläre Mortalität	79
4.4	Limitationen und Stärken der Studie	80
4.5	Schlussfolgerung und Ausblick	80

5	ZUSAMMENFASSUNG.....	82
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	83

## APPENDIX

I	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	
II	ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	
III	TABELLENVERZEICHNIS .....	
IV	DANKSAGUNG.....	
V	LEBENS LAUF .....	
VI	EIGENE VERÖFFENTLICHUNGEN UND KONGRESSTEILNAHME.....	

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Motivation der Studie

Raumforderungen der Nebenniere (NN) zählen zu den häufigsten Tumoren des Menschen überhaupt [1, 2]. Ergebnisse von Obduktionsstudien beziffern die Gesamtprävalenz von NN-Raumforderungen auf etwa 6% [3]. Hochgerechnet weisen demnach bis zu fünf Millionen Deutsche derartige Tumoren auf. Da die Häufigkeit mit dem Alter zunimmt, die durchschnittliche Lebenserwartung der deutschen Allgemeinbevölkerung steigt und durch den häufigeren Einsatz bildgebender Verfahren immer mehr dieser NN-Raumforderungen entdeckt werden, stellt gerade die Auseinandersetzung mit Zufallsbefunden (sog. NN-Inzidentalomen) ein relevantes gesundheitspolitisches Thema dar.

Bei der Mehrzahl der NN-Raumforderungen handelt es sich um Adenome. Während die meisten endokrin inaktiv sind, sezernieren durchschnittlich 10% übermäßig Cortisol [4]. Diese „autonome Cortisol-Sekretion“ (ACS) lässt sich zwar biochemisch nachweisen, definitionsgemäß finden sich jedoch keine klinischen Zeichen eines Glukokortikoid-Exzesses [4].

Für das floride endogene Cushing-Syndrom ist bekannt, dass es sowohl die Morbidität als auch die Mortalität der Betroffenen erhöht [5]. Es liegt nahe, dass diese Beobachtungen auch für die klinisch unterschwellige ACS zutreffen. Dementsprechend ist es auch nicht verwunderlich, dass bereits mehrere (wenngleich methodisch z.T. sehr heterogene und fallzahlenmäßig eher kleine) Einzelanalysen entsprechende Assoziationen nahelegen [6-8].

Die Kausalität dieser Zusammenhänge ist bisher allerdings noch nicht durch prospektive, große und methodisch suffiziente Untersuchungen bewiesen worden. Zudem existieren auch noch keine vergleichbaren Daten für ein deutsches Patientenkollektiv. Die Motivation zu dieser Studie war daher, unter Einbezug einer repräsentativen Zahl an Betroffenen aus einem deutschen Referenzzentrum für adrenale Endokrinopathien zu eruieren, ob bei der ACS analog zum floriden Cushing-Syndrom eine erhöhte Morbidität und Mortalität vorliegen.

Sollte sich dieser Verdacht bestätigen, müsste das bisherige therapeutische Vorgehen überdacht werden. Denn bislang wird in den meisten Fällen leitliniengerecht ein

konservatives Prozedere zur Vermeidung bzw. Beherrschung etwaiger Komorbiditäten gewählt [4]. Im Fall einer erhöhten Morbidität und Mortalität müsste hingegen auch bei der ACS niederschwelliger als bisher eine Adrenalektomie in Betracht gezogen werden (wie es beim floriden Cushing-Syndrom der Standard ist). Würde sich dagegen herausstellen, dass eine ACS keine wesentlichen gesundheitlichen Nachteile bedingt, könnte das Ausmaß der derzeitigen Diagnostik und Nachsorge idealerweise reduziert werden. Diese Erkenntnis würde folglich zu einer (vermutlich relevanten) Entlastung des Gesundheitssystems führen.

Während der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit auf der Analyse der Morbidität liegt, beschäftigt sich die Tandemarbeit von Sarah Morell vorrangig mit Aspekten der Mortalität [9].

## **1.2 Anatomie und Funktion der Nebennieren**

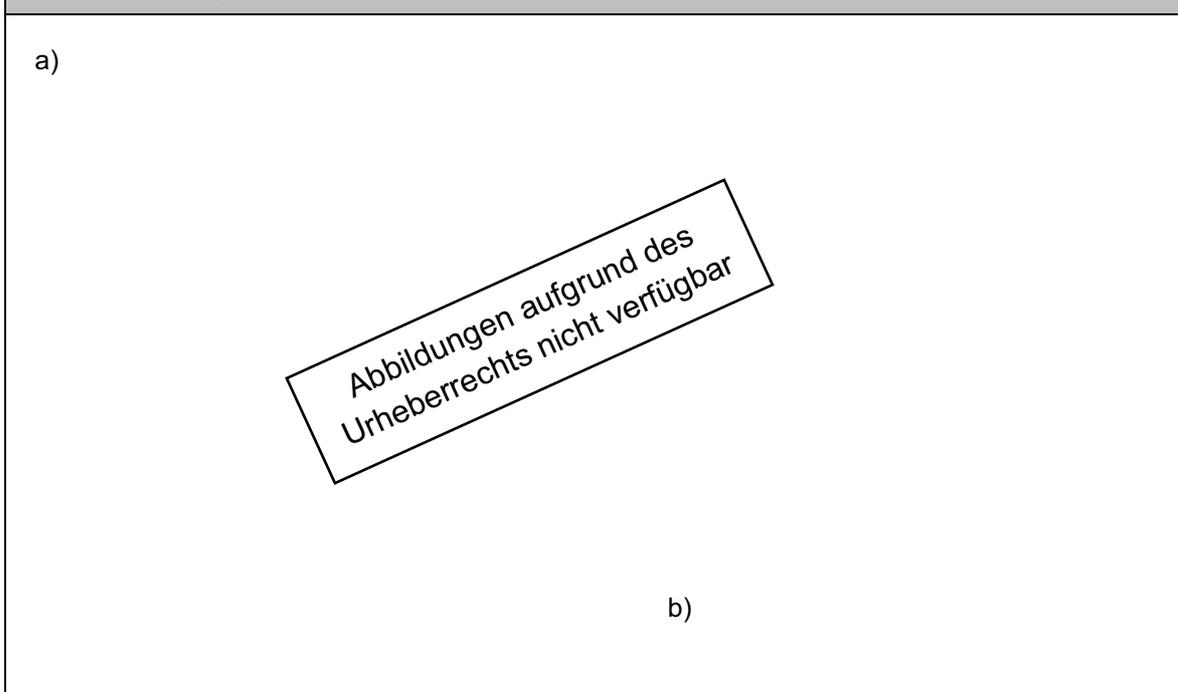
### **1.2.1 Anatomie der Nebennieren**

Eine gesunde NN ist circa 4 x 4 x 2 cm groß und wiegt etwa 5 Gramm. Retroperitoneal sind diese paarig angelegten Drüsen (syn. Glandulae suprarenales) auf dem kranialen Pol beider Nieren lokalisiert. Sie projizieren sich auf den 11. und 12. Rippenhals und werden gemeinsam mit der Niere vom Fettgewebe der Capsula adiposa perirenalis umgeben. Die NN selbst sind wiederum von einer eigenen Bindegewebskapsel umhüllt (*Abbildungen 1a und 1b*). In der Frontalebene weisen sie eine pyramidenartige Form auf, die linke NN erscheint dabei oft auch etwas abgerundet. Das Organ weist eine starke Vaskularisation auf, wobei das subkapsuläre Arteriennetzwerk aus der Aa. suprarenales superiores, mediae und inferiores gebildet wird (*Abbildung 1a*). Venöses Blut wird über die Vv. suprarenales in die V. cava inferior abgeleitet. Im linksseitigen venösen Blutfluss ist noch die V. renalis sinister zwischengeschaltet. Präganglionäre sympathische Nervenfasern innervieren die NN [10, 11].

Bereits makroskopisch kann im NN-Querschnitt die gelbliche Rinde vom rötlichen Mark differenziert werden (*Abbildung 1b*) [12, 13]. Die NN-Rinde, die bis zu 90% des Organvolumens einnimmt, wird histologisch von außen nach innen in drei Abschnitte (Zona glomerulosa, Zona fasciculata und Zona reticularis) gegliedert [13, 14]. Diese bestehen aus Nestern und Strängen von Epithelzellen, welche – typisch für

Steroidhormon-produzierende Zellen – zahlreiche Lipidtropfen, tubuläre Mitochondrien und ein ausgeprägtes glattes endoplasmatisches Retikulum enthalten. Die endokrinen Funktionen der einzelnen Zonen werden in *Kapitel 1.2.2* näher beleuchtet. Das NN-Mark setzt sich aus modifizierten postganglionären Neuronen des Sympathikus, Nervenfasern und Gliazellen zusammen. Zu den histologischen Zellmerkmalen des Marks zählen die großen, chromaffinen Zellen mit Sekretgranula [14, 15].

### Abb. 1: Topographie und Querschnitt der rechten Nebenniere



Legende: Grafik a) Rechte Nebenniere mit Gefäßdarstellung in situ; Grafik b) Makroskopischer Aufbau der rechten Nebenniere im Querschnitt.

Quelle: Grafik a) und b) aus [10].

Die Rinde und das Mark der NN unterscheiden sich nicht nur makroskopisch, mikroskopisch und funktionell voneinander, sondern auch in ihrer embryonalen Herkunft. Während die Rinde mesodermalen Ursprungs ist, stammt das Mark aus dem Ektoderm [10, 16].

### 1.2.2 Endokrine Funktion der Nebennieren

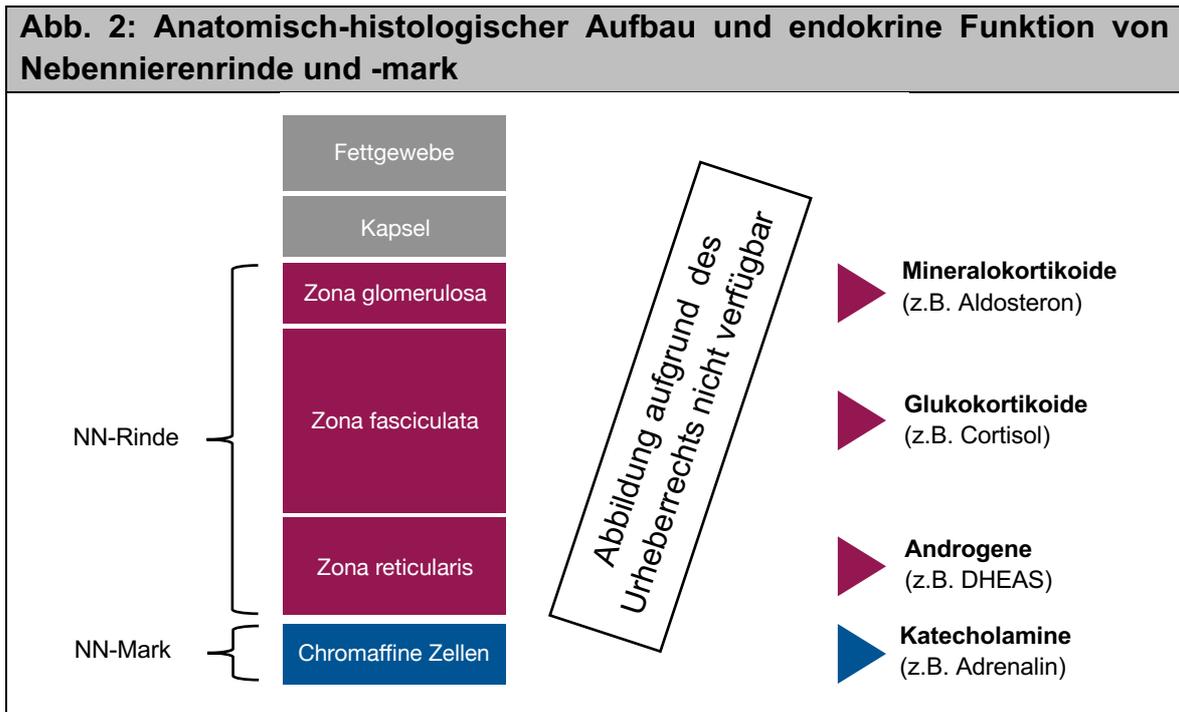
Aufgrund der Biosynthese und Sekretion von Hormonen zählen die NN zu den endokrinen Organen. Funktionell wird die Steroidhormonsynthese in der NN-Rinde von der Katecholamin-Sekretion des NN-Marks unterschieden [14, 16].

Die Ausgangssubstanz für alle in der NN-Rinde produzierten Hormone ist das Cholesterin [17, 18]. In den drei histologischen Zonen der Rinde wird jeweils eine Hormonklasse überwiegend gebildet [14]:

- **Zona glomerulosa: Mineralokortikoide**  
Der wichtigste Vertreter der Mineralokortikoide ist das Hormon Aldosteron. In den Tubuluszellen der Niere führt es zu einer vermehrten Rückresorption von Natrium, gleichzeitig steigert es die Ausscheidung von Kalium. Die Rückresorption von Natrium führt zu einer osmotisch bedingten Flüssigkeitsretention im Körper. Folglich vergrößert sich das Extrazellulärvolumen und der Blutdruck steigt an. Aldosteron selbst wird durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System reguliert [12, 14, 19].
- **Zona fasciculata: Glukokortikoide**  
In dieser Zone wird maßgeblich Cortisol (als mengenmäßig bedeutsamstes Glukokortikoid) synthetisiert. Cortisol führt unter anderem zur Mobilisation von Energiereserven und in höheren Mengen zu einer Immunsuppression. Die physiologische Regulation erfolgt durch einen Regelkreis, welcher zentrales Nervensystem, Hypothalamus, Hypophyse und NN umfasst [14-16, 20]. Weitere Informationen zum Cortisol und dessen Regelkreis werden in *Kapitel 1.3* dargelegt.
- **Zona reticularis: Androgene**  
In der Zona reticularis werden vor allem Androgen-Vorstufen wie Dehydroepiandrosteron, Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS), 17-alpha-Hydroxyprogesteron (17-OH-Progesteron) und Androstendion gebildet. Während die adrenalen Androgene beim männlichen Geschlecht von untergeordneter Bedeutung sind, stellen sie bei Frauen den Hauptanteil der zirkulierenden männlichen Sexualhormone dar. In höherer Konzentration führen sie bei Frauen zu einer Virilisierung, darüber hinaus wirken sie geschlechtsunabhängig durch eine gesteigerte Proteinsynthese anabol. Auf die Androgen-Synthese nimmt das adrenokortikotrope Hormon (ACTH) stimulierenden Einfluss [13-16].

Die Granula der chromaffinen Markzellen enthalten die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin. Dabei werden Adrenalin-produzierende Zellen, die den Großteil der sezernierenden Zellen des NN-Marks darstellen, von Noradrenalin-produzierenden Zellen unterschieden. Die Katecholamine steigern unter anderem das Auswurfvolumen

des Herzens, die Herzfrequenz, den peripheren Gefäßwiderstand und den Abbau von Glykogen. Sie bewirken somit die Anpassung des menschlichen Organismus an eine Belastungssituation. Eine generalisierte Sympathikus-Aktivierung und ein erhöhter Cortisol-Spiegel führen zu einer Katecholamin-Sekretion aus dem NN-Mark. *Abbildung 2* dient der Veranschaulichung des anatomisch-histologischen Aufbaus der NN sowie der endokrinen Funktion von NN-Rinde und -Mark [12, 14-16].



Legende: Links schematischer anatomischer Aufbau, mittig histologischer Querschnitt (in Ladewig-Färbung, circa 100-fache Vergrößerung), rechts Angabe der endokrinen Funktion.

Abkürzungen: DHEAS, Dehydroepiandrosteronsulfat; NN, Nebenniere.

Quelle: In Anlehnung an [15], Grafik histologischer Schnitt [15].

## 1.3 Das Hormon Cortisol

### 1.3.1 Regulation der Cortisol-Sekretion

*Abbildung 3a* stellt den Regulationsmechanismus der Cortisol-Sekretion über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse schematisch dar. Übergeordnete zentralnervöse Zentren bewirken eine pulsatile Abgabe des hypothalamischen Hormons Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH), wodurch aus der Adenohypophyse ACTH freigesetzt wird. Daneben können auch Interaktionen mit dem Immunsystem oder dem sympathischen Nervensystem Einfluss auf die CRH-Sekretion nehmen [21-23].

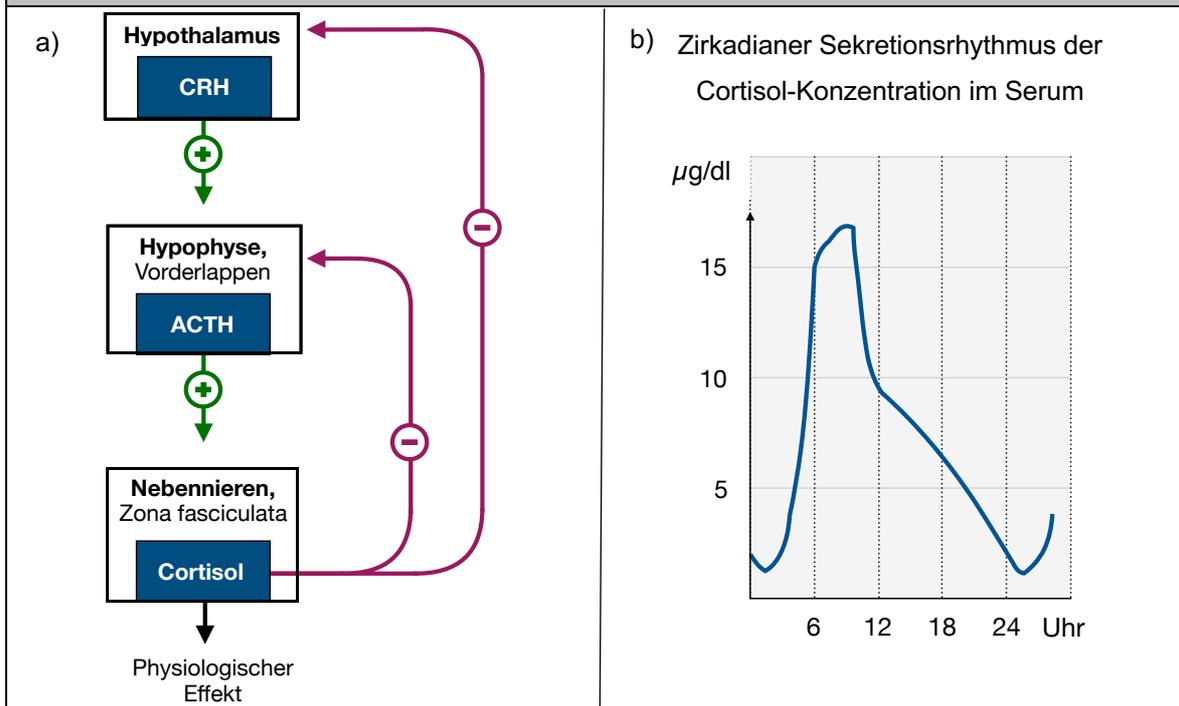
Das ACTH wiederum ist ein Polypeptidhormon, das durch eine limitierte Proteolyse aus dem Vorläufermolekül Proopiomelanocortin entsteht. ACTH bindet in der Zona fasciculata an den Melanocortin-2-Rezeptor der Zellmembran, was die Adenylatzyklase aktiviert und den Gehalt an zyklischem Adenosinmonophosphat der Zelle steigert. Dies führt zur Stimulation der Synthese und Sekretion von Cortisol [22].

Das zirkulierende Cortisol übt auf das zentrale Nervensystem, den Hypothalamus und den Hypophysen-Vorderlappen einen negativen Feedback-Mechanismus aus und inhibiert so die Abgabe von CRH und ACTH. Auch ein erhöhter ACTH-Spiegel hemmt die CRH-Sekretion. Dagegen triggert ein niedriger Cortisol-Spiegel die Sekretion von CRH und ACTH, sodass konsekutiv die adrenale Steroidogenese stimuliert wird [21, 22].

Bei der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse kann zwischen zwei Feedback-Mechanismen unterschieden werden. Die innerhalb von Minuten einsetzende, schnelle Rückkopplung reagiert auf die Steilheit des Anstieges des Cortisols im Blutplasma; die langsame Rückkoppelung setzt bei einem erhöhten Cortisol-Spiegel ein [22].

Unter physiologischen Bedingungen unterliegt die Cortisol-Sekretion einer zirkadianen Rhythmik. In den frühen Morgenstunden steigt die Konzentration stark an und erreicht zwischen 6:00 und 9:00 Uhr ihr Maximum. Im Laufe des Tages fällt die Cortisol-Konzentration allmählich wieder ab, wobei sie um Mitternacht minimal ist. Der Tagesverlauf der Cortisol-Konzentration im Serum wird in *Abbildung 3b* veranschaulicht. Der zirkadiane Sekretionsrhythmus kann durch körperliche Arbeit, psychische Belastungen wie eine Depression oder durch schwere körperliche Erkrankungen wie eine Sepsis abgeschwächt oder sogar aufgehoben werden, da hier über einen längeren Zeitraum vermehrt Cortisol sezerniert wird [22, 23].

**Abb. 3: Regulationsmechanismus und Sekretionsrhythmus von Cortisol**



Legende: Grafik a) Schematische Darstellung des Regulationsmechanismus der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse mit positiver und negativer Rückkopplung; Grafik b) Liniendiagramm der Cortisol-Konzentration im Serum im Tagesprofil.

Abkürzungen: ACTH, Adrenokortikotropes Hormon.; CRH, Corticotropin-Releasing-Hormone.

Quelle: Abbildung a) In Anlehnung an [24]; b) In Anlehnung an [23].

### 1.3.2 Physiologische Cortisol-Wirkungen

Glukokortikoide führen zur Mobilisierung von Energiespeichern, indem sie z.B. die Glukoneogenese in der Leber fördern. Gleichzeitig werden die Glukoseverwertung gehemmt und die Insulinempfindlichkeit reduziert. Diese Mechanismen bewirken einen Blutzuckeranstieg, was der diabetogenen Wirkung von Cortisol entspricht. Um weitere Energieträger freizusetzen, regt das Cortisol die Lipolyse an. Dabei können hohe Konzentrationen des Cortisols sogar zu einer Umverteilung des Fettgewebes führen. Außerdem fördert es den Abbau von Proteinen. Die dadurch freigesetzten Aminosäuren werden wiederum für die Glukoneogenese verwendet. Die katabolen Effekte betreffen den gesamten Körper, maßgeblich jedoch Muskulatur, Haut und Knochen. Außerdem hemmt das Cortisol die Resorption von Kalzium im Darm und beschleunigt dessen renale Ausscheidung, was langfristig eine Osteoporose begünstigen kann [21, 22].

Die Glukokortikoide wirken auf das kardiovaskuläre (CV) System ein, indem sie die vasokonstriktorische Potenz endogener Signalstoffe wie Noradrenalin und Angiotensin II deutlich steigern. Dieser Vorgang wird als ein permissiver Effekt bezeichnet. Aufgrund des erhöhten peripheren Gefäßwiderstandes resultiert ein Blutdruckanstieg. Es wird vermutet, dass die Glukokortikoid-induzierte Hypertonie auch auf einer Synthesehemmung von Prostaglandinen beruht, welche physiologisch eine Vasodilatation bewirken. Unabhängig davon besitzen Glukokortikoide in hohen Konzentrationen die Fähigkeit, ebenfalls an die Typ I Rezeptoren der Mineralokortikoide zu binden. Demnach weist Cortisol eine Aldosteron-entsprechende Wirkung auf den Wasser- und Elektrolythaushalt auf, was abermals zu einem Anstieg des Blutdrucks führen kann [21, 22]. Weitere Einzelheiten zu den Wirkmechanismen der Hormone sind *Kapitel 1.2.2* zu entnehmen.

Therapeutisch werden synthetische Glukokortikoide hauptsächlich aufgrund ihrer immunsuppressiven und antiphlogistischen Wirkung eingesetzt. Diese ist auch unter physiologischen Bedingungen nachzuweisen, z.B. bei der Kontrolle eines Entzündungsgeschehens. Durch die Bindung des Glukokortikoid-Komplexes an den freien Nukleären Faktor kappa B verhindert es dessen induktiven Effekt, und durch die Blockade von Zytokinen wird das lymphatische System unterdrückt. Im Differentialblutbild können die Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten ansteigen, was z.B. Thrombosen verursachen kann. Im Gegensatz dazu sinkt die Anzahl der Lymphozyten sowie der eosinophilen und basophilen Granulozyten. Der antiphlogistische Effekt resultiert aus der Induktion des Proteins Lipokortin, welches die Phospholipase A<sub>2</sub> und deren Produktion von Arachidonsäure hemmt. Aus Arachidonsäure werden wiederum Entzündungsmediatoren wie Prostaglandine oder Leukotriene gebildet [21, 22].

Im zentralen Nervensystem erhöht Cortisol die neuronale Erregbarkeit und kann somit zum Teil auch psychische Veränderungen wie Depressionen oder Psychosen bedingen. Außerdem wird das Hormon für die Generierung von Emotionen und beschleunigte Alterungsprozesse verantwortlich gemacht [22, 25].

### 1.3.3 Cushing-Syndrom als Folge eines Cortisol-Exzesses

#### 1.3.3.1 Ätiologie

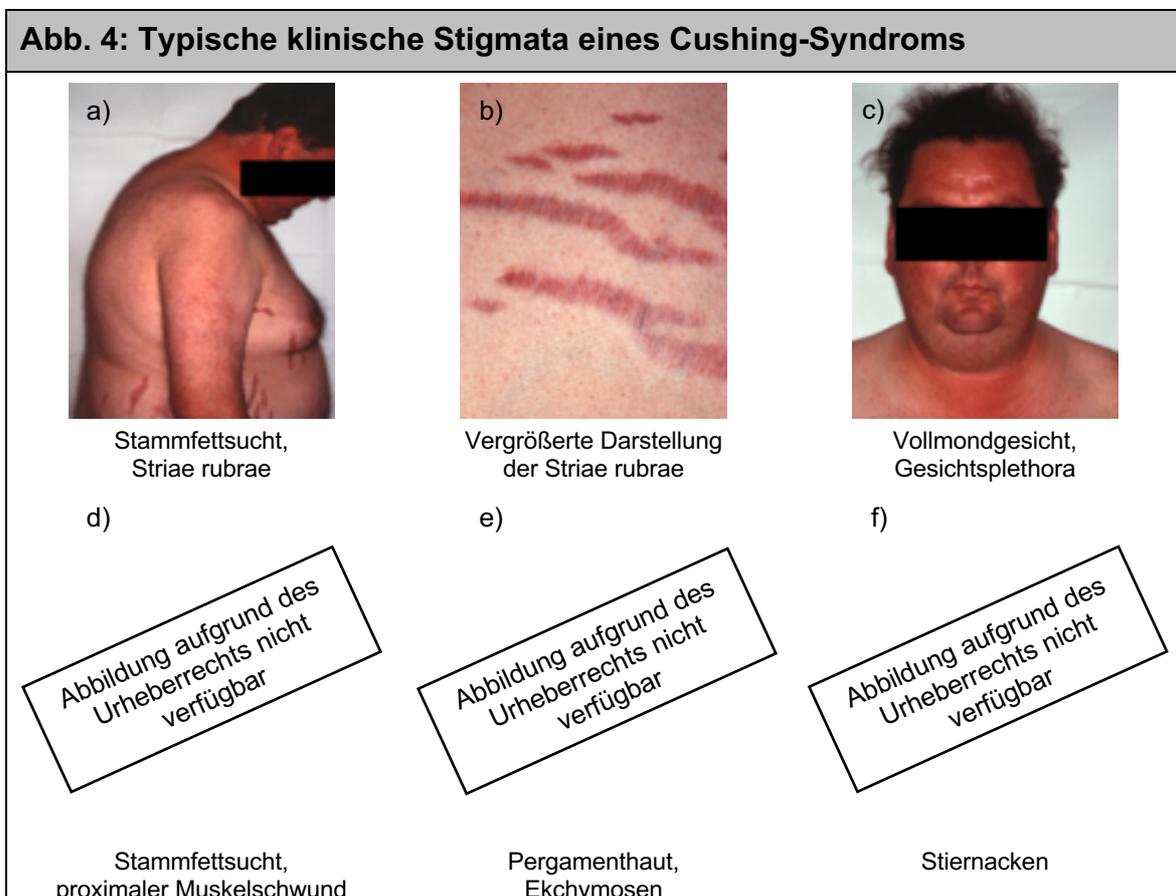
Abhängig von der Höhe und der Dauer eines Cortisol-Exzesses kann ein florides Cushing-Syndrom resultieren [5, 26]. Ätiologisch wird zwischen einem exogenen und einem endogenen Cushing-Syndrom differenziert. Ersteres ist deutlich häufiger zu beobachten und ist zumeist iatrogen durch eine Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden bedingt. Das endogene Cushing-Syndrom ist mit einer Inzidenz von ein bis fünf Fällen pro eine Million Einwohner und Jahr dagegen viel seltener. Die ACTH-unabhängige Form ist für etwa 10% aller endogenen Cushing-Syndrom-Fälle verantwortlich und wird meist durch ein Cortisol-produzierendes NN-Adenom (und nur selten durch eine Hyperplasie der NN-Rinde oder maligne NN-Prozesse) ausgelöst [27]. Die ACTH-abhängigen Formen sind entweder durch eine hypophysäre (syn. zentrale) oder durch eine ektope (syn. außerhalb der Sella gelegene und somit periphere) ACTH-Quelle begründet [23, 26, 28, 29]. Ein ACTH-sezernierendes Hypophysenadenom (syn. Morbus Cushing) ist mit etwa 80% aller Fälle die mit Abstand häufigste Ursache eines endogenen Cushing-Syndroms. Eine ektope ACTH-Quelle ist hingegen nur für 10% der Fälle verantwortlich und tritt dann oft im Rahmen eines paraneoplastischen Syndroms auf [23, 28, 30].

#### 1.3.3.2 Klinik

Klinisch stellt sich das Cushing-Syndrom – unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache – ausgesprochen vielfältig dar, was vor allem bei einer milden Ausprägung eine diagnostische Herausforderung darstellen kann. Die klinische Beeinträchtigung, die sowohl von der Dauer als auch dem Ausmaß des Cortisol-Exzesses abhängig ist, ist dabei individuell sehr variabel [5, 26]. Viele Cushing-Patienten leiden unter Müdigkeit, Gewichtszunahme, Gelenk- und Muskelschmerzen, Hämatomneigung, Konzentrationsstörungen, Vergesslichkeit, Libidoreduktion und Zyklusstörungen. CV-Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Dyslipidämie sowie Osteoporose, Depression und eine Infektneigung sind typische Begleiterkrankungen von Cushing-Patienten [5]. Hierdurch ist mutmaßlich auch die erhöhte Mortalität mitbedingt [30-35].

Sowohl die oben genannten Symptome, das Erkrankungsspektrum als auch einige der klinischen Zeichen wie stammbetonte Adipositas, periphere Ödeme, Akne oder

Hirsutismus sind unspezifisch und häufig auch in der Normalbevölkerung anzutreffen. Einzelne Merkmale des floriden Cushing-Syndroms können z.B. auch bei Schwangerschaft, Depression, Alkoholabhängigkeit, Adipositas und einem unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus auftreten [36]. Merkmale wie Gesichtsp plethora, Vollmondgesicht, Büffelnacken, Striae rubrae, Pergamenthaut oder proximale Myopathie können zwar zur besseren Abgrenzung eines Cushing-Syndroms dienen, weisen allerdings eine geringe Sensitivität auf. *Abbildung 4* visualisiert diese Merkmale. Oftmals führt erst das gemeinschaftliche Auftreten typischer Stigmata und Symptome bzw. deren Intensivierung im Erkrankungsverlauf zur Diagnose eines Cushing-Syndroms [5, 36].



Legende: Klinische Stigmata des floriden Cushing-Syndroms.

Quelle: Eigene Darstellung; Fotos a) – c) Timo Deutschbein; Foto d) [37]; Foto e) [38]; Foto f) [39].

### 1.3.3.3 Diagnostik

Wie oben erwähnt, sind die mit einem Cushing-Syndrom assoziierten Symptome, Zeichen und Komorbiditäten weder pathognomonisch noch spezifisch [5]. Deshalb ist es notwendig, die Diagnose mittels biochemischer Tests zu sichern. Dabei gilt der

endokrinologische Grundsatz, dass bei einem klinischen Verdacht auf ein Cushing-Syndrom die hormonelle Abklärung vor der bildgebenden Diagnostik durchzuführen ist [40].

Nach dem Ausschluss eines exogenen (in aller Regel iatrogenen) Cushing-Syndroms stehen für die initiale Abklärung entsprechender Verdachtsfälle leitliniengemäß der 1-mg Dexamethason-Suppressionstest (DST), das Mitternachtscortisol im Speichel oder das freie Cortisol im 24h-Sammelurin zur Verfügung. Da es sich prinzipiell um diagnostisch gleichwertige Untersuchungen handelt, wählt der Untersucher das für den Patienten geeignetste Verfahren aus [5, 36, 41].

Liegt ein pathologisches Screening-Resultat vor, werden potentielle Störgrößen ausgeschlossen (z.B. ausgebliebene Einnahme des Dexamethasons, fehlerhafte Sammlung von Speichel oder Urin), welche zu einem falsch-positiven Testergebnis geführt haben könnten. Auch die Einnahme von bestimmten Pharmaka kann eine Ursache falsch-positiver Testergebnisse sein. Beispielsweise induzieren Phenytoin, Carbamazepin oder Rifampicin das Enzym Cytochrom P450 3A4, wodurch die Dexamethason-Konzentration im Plasma sinken kann. Darüber hinaus müssen auch Ursachen, welche einen (physiologischen) Hypercortisolismus hervorrufen können (z.B. Depression, Alkoholismus), differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden [36].

Leitliniengerecht sollte bei einem begründeten Verdacht auf ein Cushing-Syndrom eine Bestätigungsdiagnostik veranlasst werden. Hierzu soll eines der zuvor dargelegten Testverfahren zum Einsatz kommen, auf welches initial noch nicht zurückgegriffen wurde. Bestätigen sich hierbei die pathologischen Vorbefunde und liegen zusätzlich klinische Zeichen des Cushing-Syndroms vor, gilt die Diagnose als gesichert [36].

Schließlich ist zu differenzieren, welche Ursache dem endogenen Cushing-Syndrom zugrunde liegt. Hierfür stehen vorrangig der ACTH-Spiegel sowie je nach Fragestellung z.B. der CRH-Stimulationstest und der hochdosierte Dexamethason-Test zur Verfügung. Eine invasive Möglichkeit, einen Morbus Cushing von einer ektopen ACTH-Quelle abzugrenzen, ist die zentrale ACTH-Bestimmung mittels selektiver Katheterisierung der Sinus petrosi [23, 38]. Erst ganz zum Schluss der Diagnostik folgt eine zielgerichtete Bildgebung zum Tumornachweis.

## **1.4 Raumforderungen der Nebenniere**

Wie bereits in *Kapitel 1.1* erwähnt, gehören NN-Raumforderungen zu den häufigsten Tumoren des Menschen überhaupt [1, 2]. Hierbei sind physiologische und pathologische, benigne und maligne sowie kortikale und medulläre Prozesse voneinander abzugrenzen. Ein Umkehrschluss von der Dignität auf die Hormonproduktion und vice versa ist nicht möglich. Ein weiteres Kriterium ist die Art der Entdeckung – entweder inzidentell oder gezielt aufgrund einer suggestiven Anamnese und/oder Klinik.

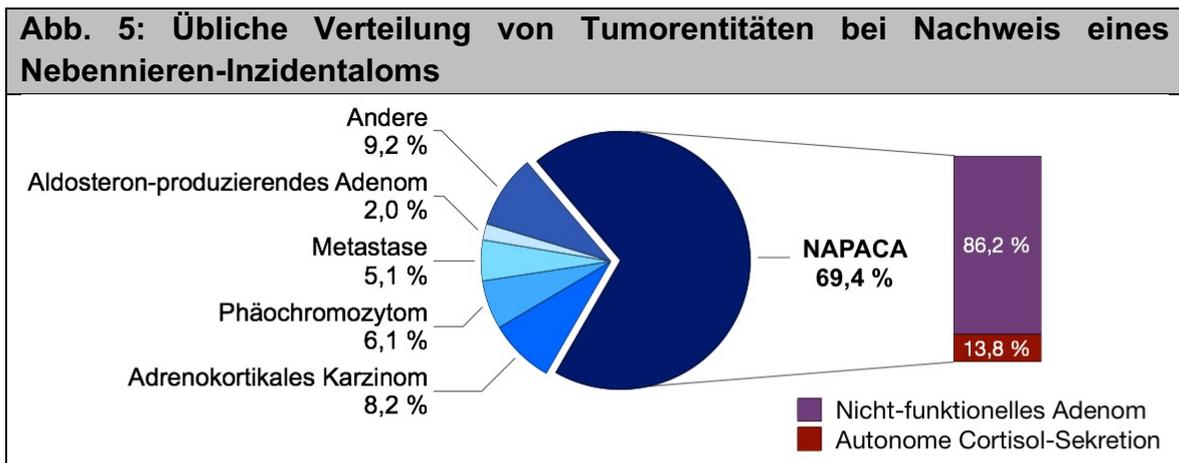
Das Europäische Netzwerk zur Erforschung von Nebennierentumoren (engl. European Network for the Study of Adrenal Tumors, ENSAT) hat eine Nomenklatur vorgeschlagen, welche sowohl die Dignität als auch die Hormonproduktion der NN-Raumforderungen berücksichtigt. Die vier Hauptgruppen umfassen die Aldosteron-produzierenden Adenome, die Phäochromozytome, die adrenokortikalen Karzinome und die Nicht-Aldosteron-produzierenden adrenokortikalen Adenome (engl. non-aldosterone-producing adrenocortical adenomas, NAPACA) [42]. Weitere NN-Raumforderungen sind unter anderem Metastasen, Myelolipome, Zysten oder Ganglioneurome [4, 43].

### **1.4.1 Nebennieren-Inzidentalome**

Eine NN-Raumforderung wird häufig als Zufallsbefund im Rahmen einer abdominalen Bildgebung entdeckt, die primär nicht darauf abzielte, eine Pathologie im Bereich der NN abzuklären [2-4]. Dies schließt zum Beispiel Indikationen für die Bildgebung ein, welche nicht im direkten Zusammenhang mit einer adrenalen Erkrankung stehen, wie beispielsweise Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule oder Verdachtsmomente für eine Cholezystolithiasis [4]. Ein Zufallsbefund liegt definitionsgemäß hingegen nicht vor, wenn eine NN-Raumforderung bei der Abklärung eines hereditären Syndroms oder eines extraadrenalen Malignoms detektiert wurde.

Für die zufällig entdeckten NN-Raumforderungen mit einem Durchmesser von mindestens 1 cm wurde der Begriff „Nebennieren-Inzidentalom“ eingeführt [3, 4]. Dieser Neologismus war ursprünglich eine rein radiologische Bezeichnung [44] und leitet sich aus dem englischen „incidental“ ab, was im Deutschen „zufällig“ bedeutet.

Der Begriff NN-Inzidentalom ist ein Überbegriff für sämtliche zufällig detektierte Tumorentitäten im Bereich der NN und stellt somit keine eigenständige Diagnose dar. Eine weiterführende Abklärung ist folglich notwendig, um die zugrundeliegende Ursache festzustellen [45]. *Abbildung 5* veranschaulicht die Häufigkeiten der einzelnen Tumorentitäten, die sich im Rahmen der differentialdiagnostischen Abklärung eines NN-Inzidentaloms ergeben (Daten aus [43, 46, 47]).



Legende: Links Kreisdiagramm mit den relativen Häufigkeiten der einzelnen Tumorentitäten beim Nebennieren-Inzidentalom, rechts Säulendiagramm mit relativer Häufigkeit der (möglichen) autonomen Cortisol-Sekretion und der nicht-funktionellen Adenome innerhalb der NAPACA-Gruppe.

Abkürzung: NAPACA, Nicht-Aldosteron-produzierendes adrenokortikales Adenom.

Quelle: Eigene Darstellung, Daten aus [43, 46, 47].

In den vergangenen Jahren hat sowohl der Einsatz als auch die Qualität der bildgebenden Verfahren zugenommen. Dementsprechend ist ein starker Anstieg der Anzahl an NN-Inzidentalomen zu verzeichnen [48]. In aktuellen Studien wird die mittels Computertomographie (CT) erhobene Prävalenz mit 4 bis 11% angegeben [49, 50], wohingegen die Rate Anfang der 1980er Jahre nur etwa 1% betrug [51, 52]. Die Häufigkeit steigt dabei mit zunehmendem Alter an. Während in der dritten Lebensdekade eine NN-Raumforderung mit einer Wahrscheinlichkeit von weniger als 1% zufällig entdeckt wird, beträgt diese Rate bei den über 70-Jährigen 7 bis 10% [2, 3]. Obwohl die Prävalenz laut Autopsie-Studien nicht geschlechtsabhängig ist, werden klinisch stumme NN-Raumforderungen bei Frauen etwas häufiger detektiert [1, 53]. Darüber hinaus scheinen NN-Raumforderungen vermehrt auf der rechten Seite vorzukommen (ungefähres Verhältnis 50 bis 60% (rechts) zu 30 bis 40% (links); die fehlenden Angaben bis zur Summe 100% erklären sich durch bilaterale Prozesse) [46, 47].

### 1.4.2 Nicht-Aldosteron-produzierende adrenokortikale Adenome

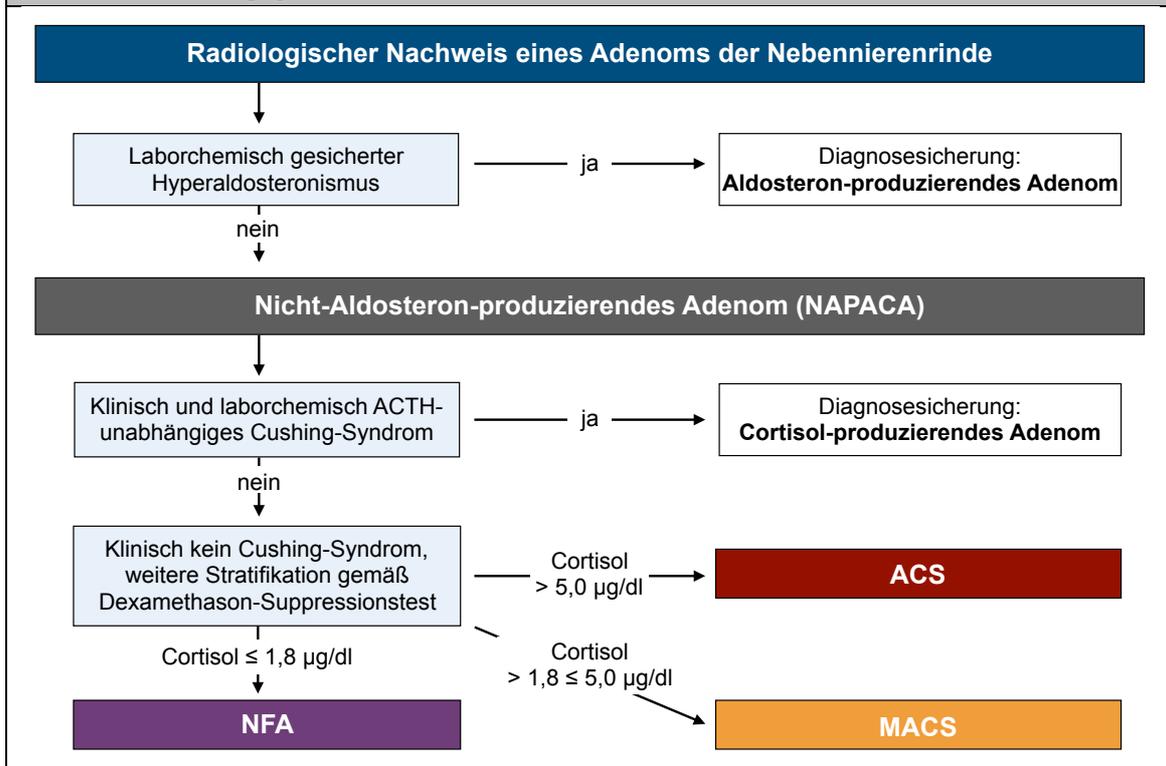
Meist bedingt ein NN-Adenom keine gestörte Hormonproduktion. Derartige nicht-funktionelle Adenome (NFA) sind klinisch in aller Regel asymptomatisch und stellen mit etwa 70 bis 80% auch die überwiegende Mehrheit der inzidentell detektierten NN-Raumforderungen dar. Neben Normalbefunden der anderen biochemischen Tests muss insbesondere auch eine adäquate Suppression des Serum-Cortisols auf einen Wert von  $\leq 1,8 \mu\text{g/dl}$  im Rahmen des 1-mg DST dokumentiert werden [4].

Liegt hingegen ein Hormonexzess vor, ist dieser von der histologischen Ursprungszelle des Adenoms abhängig. Eine vermehrte Cortisol-Sekretion ist das häufigste biochemische Phänomen [2, 4, 54-56]. Wenn Klinik und Labor einen ACTH-unabhängigen Hypercortisolismus bestätigen, liegt ein florides Cushing-Syndrom auf Basis eines Cortisol-produzierenden Adenoms vor. Ein Hyperaldosteronismus ist wiederum durch ein Aldosteron-produzierendes Adenom bedingt [57].

Das Akronym NAPACA wurde vom ENSAT-Konsortium stellvertretend für Adenome der NN-Rinde vorgeschlagen, die nach vorhergehendem Ausschluss einer übermäßigen Aldosteron-Sekretion entweder als NFA klassifiziert wurden oder bei denen eine gesteigerte Cortisol-Sekretion nachweisbar ist [54].

*Abbildung 6* stellt die vom ENSAT-Konsortium vorgeschlagene diagnostische Zuordnung einer NN-Raumforderung zu einer Entität schematisch dar. Dieses Vorgehen trifft speziell bei Inzidentalomen zu, da in diesem Fall die Bildgebung definitionsgemäß stets vor einer endokrinologischen Abklärung erfolgte.

**Abb. 6: Diagnostische Zuordnung bei Nachweis einer Nebennieren-Raumforderung gemäß ENSAT-Konsortium**



**Legende:** Schematische Darstellung der diagnostischen Zuordnung gemäß ENSAT-Konsortium bei radiologischem Nachweis eines Nebennieren-Adenoms.

**Abkürzungen:** ACS, Autonome Cortisol-Sekretion; ENSAT, Europäisches Netzwerk zur Erforschung von Nebennierentumoren; MACS, Mögliche autonome Cortisol-Sekretion; NAPACA, Nicht-Aldosteron-produzierendes Adenom; NFA, Nicht-funktionelles Adenom.

**Quelle:** Eigene Darstellung.

### 1.4.3 Europäische Leitlinie zum Nebennieren-Inzidentalom

Im Jahr 2016 wurde von der Europäischen Gesellschaft für Endokrinologie (ESE) und dem ENSAT-Konsortium die erste Leitlinie zum NN-Inzidentalom überhaupt veröffentlicht [4]. Gemäß dieser Leitlinie sind bereits bei Erstdiagnose die Dignität der NN-Raumforderung zu bestimmen und ein möglicher Hormonexzess zu detektieren. Darüber hinaus werden Optionen hinsichtlich Therapie und Nachsorge aufgezeigt. Bei suspekten radiologischen Befunden, Größenwachstum, einem laborchemischen Hormonexzess oder vor einer Adrenalectomie ist ein interdisziplinäres Tumorboard einzuberufen.

#### 1.4.3.1 *Evaluation der zugrundeliegenden Dignität mittels Bildgebung*

Bei Nachweis einer NN-Raumforderung muss zunächst deren Dignität bestimmt werden (insbesondere, um ein malignes Geschehen auszuschließen). Liegen keine Kontraindikationen vor, ist ein natives CT das Bildgebungsverfahren der Wahl. Bei Kontraindikationen oder diagnostischen Unklarheiten sollten alternative Bildgebungen wie ein CT mit Kontrastmittel, eine Magnetresonanztomographie (MRT) mit Chemical-Shift-Imaging oder eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit Fluordesoxyglukose (FDG) in Erwägung gezogen werden. Nach aktueller Evidenzlage ist jedoch keines dieser Verfahren dem nativen CT überlegen [4].

*Tabelle 1* führt die verschiedenen radiologischen Untersuchungsmodalitäten mitsamt der für einen benignen Befund sprechenden Kriterien auf. Unabhängig vom Verfahren gelten ein homogenes Erscheinungsbild und ein Durchmesser kleiner als 4 cm als Kennzeichen einer benignen NN-Raumforderung [4]. So beträgt der Anteil maligner Prozesse (und hier insbesondere eines adrenokortikalen Karzinoms) bei NN-Raumforderungen mit einer Größe von weniger als 4 cm nur 2%, wohingegen es bei einer Größe von mehr als 6 cm bereits über 25% sind [1].

**Tab. 1: Kriterien radiologischer und nuklearmedizinischer Bildgebungsverfahren zur Dignitätsbeurteilung einer Nebennieren-Raumforderung**

Modalität	Bildgebungskriterien „benigne NN-Raumforderung“	Bemerkungen
<u>Ziel:</u> Nachweis von benignen Läsionen		
CT nativ	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dichte <math>\leq 10</math> Hounsfield units</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bildgebung der 1. Wahl</li> <li>▪ Nachweis der Raumforderungs-Dichte</li> <li>▪ Typisch für NN-Adenome: niedrig-positive oder negative Hounsfield units (Ausdruck fettreichen Gewebes)</li> <li>▪ Limitation: Bei bis zu 43% der Adenome Hounsfield units <math>&gt; 10</math></li> </ul>
CT mit Kontrastmittel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Relatives Washout <math>&gt; 40\%</math>;</li> <li>▪ Absolutes Washout <math>&gt; 60\%</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Maß für die Raumforderungs-Perfusion</li> <li>▪ Typisch für NN-Adenome: schnelle Aufnahme und Abgabe von Kontrastmittel</li> <li>▪ Limitation: große Variabilität der angewandten Protokolle</li> </ul>
MRT mit Chemical-Shift-Imaging	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Relevanter Signalverlust von der „in“ zur „out“ Phase</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Typisch für NN-Adenome: Nachweis von intrazellulärem Fett</li> <li>▪ Limitation: insuffiziente Standardisierung des quantitativen Signalverlusts; stark abhängig von Expertise des Radiologen</li> </ul>
<u>Ziel:</u> Nachweis von malignen Läsionen		
FDG-PET	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kein FDG-Uptake;</li> <li>▪ Geringeres FDG-Uptake als in der Leber</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Metabolismus durch Glukoseaufnahme</li> <li>▪ Typisch für NN-Adenome: geringe FDG-Aufnahme</li> <li>▪ Limitation: Kosten und Verfügbarkeit; vereinzelt FDG-positive Befunde in funktionell-aktiven Adenomen</li> </ul>

Legende: Für eine benigne NN-Raumforderung sprechende Bildgebungskriterien verschiedener radiologischer und nuklearmedizinischer Bildgebungsmodalitäten.

Abkürzungen: CT, Computertomographie; FDG, Fluorodeoxyglukose; MRT, Magnetresonanztomographie; NN, Nebenniere; PET, Positronen-Emissions-Tomographie.

Quelle: Eigene Darstellung, Inhalte aus [4] und [58].

Eine weitere Option gemäß der ESE/ENSAT Leitlinie ist eine erneute Bildgebung nach sechs bis zwölf Monaten, um so einen möglichen Größenprogress der Raumforderung nachweisen zu können. Während eine fehlende Größenzunahme eher für einen benignen Prozess sprechen würde, gilt eine Größenzunahme um mehr als 20% (verbunden mit einer Vergrößerung des Durchmessers um mindestens 5 mm) als suspekt [4].

Ergibt sich der Verdacht auf ein Malignom, wird üblicherweise eine operative Resektion des Tumors mittels Adrenalektomie mit nachfolgender histologischer Befundsicherung angestrebt. Eine Biopsie wird dagegen wegen der eingeschränkten Differenzierbarkeit zwischen Adenom und Karzinom regelhaft nicht empfohlen. Zudem soll die

(idealerweise kurative) R0-Resektion eines malignen Prozesses im Verlauf nicht gefährdet werden [4, 45, 59].

#### 1.4.3.2 *Evaluation eines möglichen Hormonüberschusses*

Bei Erstdiagnose eines NN-Inzidentaloms wird bei allen Patienten die Durchführung eines 1-mg DST empfohlen, um einen Hypercortisolismus biochemisch auszuschließen [4, 36]. Wenn keine äußerlichen Cushing-Anzeichen vorliegen, werden die Patienten nach dem Ergebnis des Serumcortisols nach 1-mg DST in die Kategorien NFA, mögliche autonome Cortisol-Sekretion (MACS) und ACS eingeteilt (*Kapitel 1.4.2*). Je nach Ergebnis des DST empfiehlt die ESE/ENSAT Leitlinie eine weiterführende hormonelle Abklärung, um ein pathologisches Ergebnis zu verifizieren und die Ausprägung eines möglichen Cortisol-Exzesses zu evaluieren [4]. Patienten mit MACS wird eine basale ACTH-Messung am Morgen sowie eine Wiederholung des 1-mg DST nach drei bis zwölf Monaten empfohlen. Bei Patienten mit gesicherter ACS sollen zusätzlich das freie Cortisol im 24h-Sammelurin und/oder das Mitternachtscortisol im Speichel bestimmt werden. Auch ein hochdosierter DST kann in Erwägung gezogen werden. Sollten bei gleichzeitig supprimiertem ACTH klinische Hinweise auf ein florides Cushing-Syndrom vorliegen, ist von einem Cortisol-produzierenden NN-Adenom auszugehen.

Der primäre Hyperaldosteronismus wurde initial mit einer Trias aus arterieller Hypertonie, Hypokaliämie und metabolischer Alkalose beschrieben. In den letzten Jahrzehnten zeigt sich jedoch – mutmaßlich durch eine frühere Diagnostik – zunehmend das Bild eines normokaliämischen Hyperaldosteronismus [60, 61]. Bei Patienten, welche unter einer arteriellen Hypertonie und/oder Hypokaliämie leiden, wird gemäß ESE/ENSAT Leitlinie zudem die Bestimmung des Aldosteron/Renin-Quotienten zum Ausschluss eines Aldosteron-produzierenden NN-Adenoms empfohlen.

Analog zu der Abklärung eines Hypercortisolismus ist bei allen Patienten mit NN-Inzidentalom ein mögliches Phäochromozytom auszuschließen. Hierzu sollen vor allem die Metanephrine im Plasma (oder bei fehlender Verfügbarkeit im 24h-Sammelurin) bestimmt werden. Für ein Phäochromozytom sind paroxysmale Blutdruckkrisen oder eine persistierende Hypertonie in Kombination mit Gesichtsrötung, Kopfschmerzen und Tachykardie charakteristisch [62].

Eine Hyperandrogenämie äußert sich klinisch v.a. bei Frauen (im Sinne einer Virilisierung). Die Bestimmung der Geschlechtshormone und deren Vorstufen beschränkt sich auf Patienten, bei denen sich klinisch oder radiologisch der Verdacht auf ein adrenokortikales Karzinom ergeben hat [4].

Weiterführende Informationen sind u.a. erkrankungsspezifischen Leitlinien zu entnehmen (adrenokortikales Karzinom [63]; Aldosteron-produzierendes Adenom [64]; Cushing-Syndrom [36]; Phäochromozytom [65]). *Tabelle 2* führt verschiedene Hormonparameter auf, welche zur weiteren Abklärung der einzelnen Endokrinopathien dienlich sein können. Die Auswahl orientiert sich dabei an den erkrankungsspezifischen Leitlinien.

**Tab. 2: Zur Abklärung relevanter adrener Endokrinopathien empfohlene Hormonparameter**

Ziel der Abklärung	Hormonparameter
Hypercortisolismus	Serumcortisol im Dexamethason-Suppressionstest
	Freies Cortisol im 24h-Sammelurin
	Mitternachtscortisol im Speichel
	Mitternachtscortisol im Serum
	ACTH im Plasma
Hyperaldosteronismus	Aldosteron im Plasma
	Renin im Plasma
	Aldosteron/Renin-Quotient
Phäochromozytom	Metanephrine im Plasma
	Metanephrine im 24h-Sammelurin
Hyperandrogenämie	DHEAS im Serum
	17-OH-Progesteron im Serum

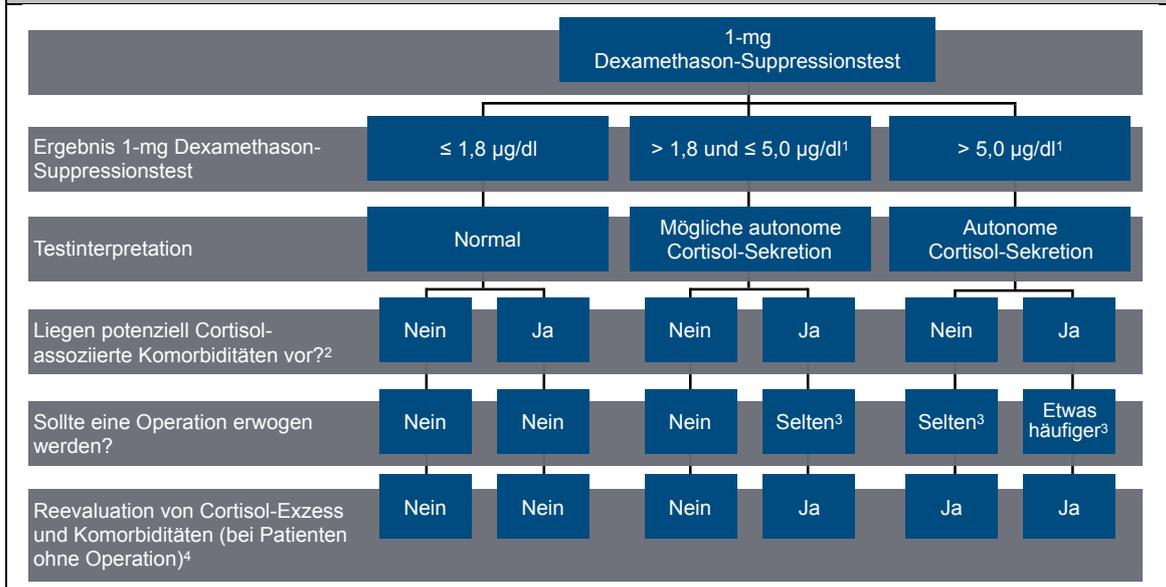
Abkürzungen: ACTH, Adrenokortikotropes Hormon; DHEAS, Dehydroepiandrosteronsulfat; 17-OH-Progesteron, 17-alpha-Hydroxyprogesteron.

#### 1.4.3.3 Therapieoptionen und Management bei Nebennieren-Inzidentalomen

Die einer NN-Raumforderung zugrundeliegende Entität bedingt gemäß ESE/ENSAT Leitlinie maßgeblich das weitere therapeutische Prozedere [4]. Bei NFA ohne Lokalsymptome sind zumeist keine weiteren Maßnahmen erforderlich. Bei Patienten mit MACS ohne typische Komorbiditäten ist ein operativer Eingriff in aller Regel nicht indiziert. Wenn jedoch CV-Risikofaktoren vorliegen, sind MACS-Patienten durchaus wiederholt auf sich möglicherweise erst im weiteren Verlauf ausbildende Komplikationen (z.B. Entwicklung oder Verschlechterung relevanter Komorbiditäten) hin zu untersuchen. In Einzelfällen kann dann auch ein operativer Eingriff erwogen

werden. Dieses Vorgehen gilt ebenfalls für Patienten mit ACS ohne spezifische Komorbiditäten. Bei der ACS mit typischen CV-Erkrankungen ist hingegen eine Operation niederschwelliger (dabei jedoch stets patientenspezifisch) in Betracht zu ziehen. Individuelle Faktoren wie das Lebensalter, das Ausmaß des Cortisol-Exzesses, das Vorhandensein relevanter Komorbiditäten und der Wunsch des Betroffenen sind in die Entscheidungsfindung einzubeziehen. Jedem Patienten mit ACS, welcher nicht umgehend einer Operation zugeführt wird, ist für die nächsten zwei bis vier Jahre eine Wiedervorstellung bei einem Endokrinologen anzuraten. Dies zielt darauf ab, den Cortisol-Exzess zu reevaluieren und ggf. neu aufgetretene Komplikationen (z.B. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder Dyslipidämie) zu detektieren. Letztere gilt es gemäß den entsprechenden Leitlinien zu behandeln. Bei ACS-Patienten kann es indiziert sein, ein Screening auf asymptomatische Wirbelfrakturen durchzuführen, um solche frühzeitig adäquat behandeln zu können. *Abbildung 7* fasst die Empfehlungen der ESE/ENSAT Leitlinie bezüglich des therapeutischen Vorgehens und des weiteren Managements bei NFA, MACS und ACS zusammen.

**Abb. 7: Therapeutische Optionen und Prozedere bei Nicht-Aldosteron-produzierenden adrenokortikalen Adenomen**



**Legende:** Flowchart zur leitliniengerechten Diagnostik und Management der NAPACA. <sup>1</sup> Bei Patienten mit Komorbiditäten wird zur besseren Beurteilung des Ausmaßes des Cortisol-Exzesses weitere Diagnostik empfohlen: Plasma-ACTH, 24h-Sammelurin auf freies Cortisol, Mitternachtscortisol im Speichel; <sup>2</sup> Adipositas, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Osteoporose; <sup>3</sup> Operationsentscheidung maßgeblich vom Alter und Wunsch des Patienten abhängig; <sup>4</sup> Nachsorge durch Endokrinologen für zwei bis vier Jahre.

**Abkürzungen:** ACTH, Adrenokortikotropes Hormon; NAPACA, Nicht-Aldosteron-produzierendes adrenokortikales Adenom.

**Quelle:** [45].

#### 1.4.3.4 Sonderfall bilaterale Nebennieren-Inzidentalome

Bis zu 22% der NN-Inzidentalome treten bilateral auf [66]. Zu den häufigsten bilateralen NN-Raumforderungen zählen Metastasen, daneben sind noch die makronodulären Hyperplasien und die adrenokortikalen Adenome zu nennen [67].

Neben den in *Kapitel 1.4.3* genannten Untersuchungen sind bei bilateralen Prozessen noch zwei zusätzliche Laborparameter zu berücksichtigen. Zum einen wird die Bestimmung von 17-OH-Progesteron empfohlen, um ein adrenogenitales Syndrom auszuschließen. Zum anderen sollten bei entsprechenden Verdachtsmomenten auch Testverfahren zum Ausschluss einer bilateralen infiltrativen Erkrankung bzw. einer bilateralen Einblutung (mit der möglichen Konsequenz einer NN-Insuffizienz) erwogen werden [4, 67].

Ergibt die Diagnostik bilaterale adrenokortikale Adenome ohne klinisch manifesten Hormonexzess, werden sie entsprechend des Ergebnisses des 1-mg DST in NFA, MACS und ACS eingeteilt. Für die Nachsorge gelten die gleichen Empfehlungen wie

bei den unilateralen NN-Inzidentalomen, welche bei der Erläuterung der ESE/ENSAT Leitlinie in *Kapitel 1.4.3* dargelegt werden [4].

Falls im Einzelfall ein operatives Prozedere gewählt wird, wird bei einer MACS oder ACS auf Basis eines bilateralen Prozesses eine unilaterale Adrenalektomie empfohlen, da diese im Vergleich zum bilateralen Vorgehen mit einer geringeren Morbidität vergesellschaftet ist [68]. Zudem besteht nach einer bilateralen Adrenalektomie eine lebenslange Substitutionsbedürftigkeit mit Gluko- und Mineralokortikoiden (sowie das konsekutive Risiko einer NN-Krise) [4]. Mehrere Studien berichten, dass Patienten mit bilateralen NN-Raumforderungen und MACS oder ACS von einer unilateralen Adrenalektomie profitieren, was sich mit Blick auf den Hypercortisolismus in Remissionsraten von bis zu 97% ausdrückt [67, 69-71]. Welche der beiden NN-Raumforderungen eher entfernt werden sollte, ist jedoch oftmals unklar. Die von vielen publizierten Studien postulierte Resektion der größeren NN-Raumforderungen beruht auf der Beobachtung, dass Tumorgöße und Grad des Cortisol-Exzesses miteinander korrelieren [4, 71]. Andere Studien orientieren sich dagegen an der gesteigerten Aufnahme von Iodocholesterol in einer der beiden NN, wobei wieder andere Autoren für die Lokalisierung des Hormonexzesses eine Katheterisierung der NN-Venen vorschlagen [67]. Die Datenlage ist insgesamt als unzureichend anzusehen [4, 67]. Nach einer Operation ist es in jedem Fall wesentlich, eine NN-Insuffizienz auszuschließen, da bis zu 40% der Patienten mit MACS oder ACS und bilateraler NN-Raumforderung eine solche Störung ausbilden [4, 67, 71].

## **1.5 Wesentliche Fragen und Ziele der vorliegenden Studie**

Beim floriden endogenen Cushing-Syndrom besteht ein relevantes Risiko für eine erhöhte CV-Komorbidity und eine eingeschränkte Lebenserwartung. Dabei sind Dauer und Höhe des Cortisol-Exzesses für die Prognose entscheidend (weitere Informationen zum floriden Cushing-Syndrom sind in *Kapitel 1.3.3* zu finden). Diese Erkenntnis führt zu der Frage, ob sich diese Beobachtungen auch auf die MACS und/oder ACS übertragen lassen.

Die Mehrzahl der bislang zu dieser Thematik veröffentlichten Studien berichtet von einer erhöhten CV-Morbidity und Mortalität der MACS- und ACS-Subgruppen [6-8, 53,

72]. Allerdings fällt bei einem genaueren Studium dieser quantitativ noch überschaubaren Literatur auf, dass hier überwiegend kleine und heterogene Kohorten mit verhältnismäßig kurzen Beobachtungszeiträumen analysiert wurden. Wesentliche Unterschiede ergeben sich zudem bei der Definition der Patienten-Subgruppen (also NFA vs. MACS vs. ACS) sowie der CV-Risikofaktoren und -Ereignisse. Zusammenfassend sind daher sowohl das CV-Outcome als auch die optimale Behandlungsstrategie bei MACS und ACS weiterhin strittig [4, 73, 74].

Mit der vorliegenden Einzelzenter-Studie des Universitätsklinikums Würzburg sollen nun erstmals Daten einer repräsentativen deutschen Patientenkohorte gesammelt werden, bei der nach den in der ESE/ENSAT Leitlinie [4] publizierten Empfehlungen vorgegangen wird. Die gesammelten Daten werden in ein europäisches Register für NN-Raumforderungen eingepflegt. Hierdurch wird die Generierung eines noch größeren, multizentrischen und internationalen Patientenkollektivs unterstützt. Letzteres soll perspektivisch die Grundlage für eine große multizentrische, idealerweise internationale Studie darstellen.

Die Einzelzenter-Studie wurde konzeptionell in zwei Subanalysen unterteilt. In der vorliegenden Arbeit von Stefanie Kranz liegt der Schwerpunkt auf der Morbiditäts-Analyse von CV-Erkrankungen und CV-Ereignissen bei Patienten mit NN-Inzidentalom (und hierbei insbesondere der drei NAPACA-Subgruppen mit NFA, MACS und ACS). Die zweite, von Sarah Morell betreute Arbeit, beschäftigt sich dagegen primär mit der Mortalität von NN-Inzidentalomen (unabhängig von der zugrundeliegenden Entität).

Die vorliegende Arbeit von Stefanie Kranz zur Morbidität setzt sich konkret mit folgenden Fragestellungen auseinander:

1. Wie ist die Würzburger Morbiditäts-Kohorte epidemiologisch charakterisiert?
2. Wie hoch ist die Prävalenz der CV-Risikofaktoren und -Ereignisse bei NFA, MACS und ACS zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des NN-Inzidentaloms sowie zum Ende der Nachsorge? Wie stellt sich in den drei NAPACA-Subgruppen die Inzidenz von CV-Ereignissen nach Erstdiagnose des NN-Inzidentaloms dar?
3. Wie hoch ist die Prävalenz der MACS und ACS bei unilateralen im Vergleich zu bilateralen NN-Raumforderungen? Unterscheidet sich die CV-Morbidität, wenn bilaterale NN-Raumforderungen vorliegen?

4. Wie viele Patienten verändern ihr hormonelles Sekretionsmuster im Verlauf der Studie? Wie viele der betrachteten Patienten entwickeln ein florides Cushing-Syndrom? Welche Auswirkungen auf die CV-Morbidität hat eine Veränderung des hormonellen Sekretionsmusters in den jeweiligen Subgruppen?
5. Wie verhält sich das CV-Outcome, wenn man die jeweiligen Subgruppen mit und ohne Adrenalektomie miteinander vergleicht? Inwiefern verändert sich die CV-Morbidität nach einer Adrenalektomie?

## 2 METHODIK

### 2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Untersuchung handelte es sich um eine beobachtende, longitudinale Einzelzenter-Studie. In dieser wurde das zwischen dem 01.01.1998 und dem 31.12.2017 am Universitätsklinikum Würzburg behandelte Patientenkollektiv mit einem NN-Inzidentalom in unterschiedlichen Erkrankungsphasen betrachtet. Im Fokus standen klinische Veränderungen, welche sich möglicherweise im Verlauf (ggf. auch erkrankungsbedingt) ausgebildet haben könnten. Die Studie umfasste dabei sowohl retrospektive als auch prospektive Elemente. Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit lag auf der Morbiditäts-Analyse der drei NAPACA-Subgruppen NFA, MACS und ACS.

### 2.2 Definitionen

#### 2.2.1 Dignitätsbeurteilung einer Nebennieren-Raumforderung

Eine benigne NN-Raumforderung wurde postuliert, sofern eine der folgenden Bedingungen erfüllt war:

- Histologische Sicherung eines Adenoms oder Myelolipoms;
- Nachweis von Benignitätskriterien im Rahmen der radiologischen Diagnostik;
- Asymptomatischer Patient mit einer unauffälligen Nachsorge  $\geq 60$  Monate.

Angelehnt an die ESE/ENSAT Leitlinie [4] wurde die NN-Raumforderung radiologisch als „adenomtypisch“ eingestuft, wenn mindestens eines der nachfolgenden Kriterien zutraf (weitere Einzelheiten zur Evaluation der Dignität sind *Kapitel 1.4.3* zu entnehmen):

- Im nativen CT Dichtewerte  $\leq 10$  Hounsfield units;
- Kombination aus mindestens zwei der folgenden drei Befunde:
  - CT mit Kontrastmittel: relatives Washout  $> 40\%$  oder absolutes Washout  $> 60\%$ ;
  - MRT mit Chemical-Shift-Imaging: „Drop“ mit relevantem Signalverlust von der „in“ zur „out“ Phase oder Befundtext „adenomtypisch“;
  - FDG-PET: kein FDG-Uptake, geringeres FDG-Uptake als Leber oder Befundtext im Sinne von „NN-Raumforderung ohne relevantes Uptake“;

- Größenkonstanz über  $\geq 6$  Monate unabhängig von der Bildgebungsmodalität:
  - Größenzunahme  $< 5$  mm oder  $< 20\%$  im Beobachtungszeitraum.

Bilaterale NN-Raumforderungen stellten einen Sonderfall dar. Hier war stets der suspekttere Befund der beiden Raumforderungen dignitätsbestimmend. So wurden beispielsweise im CT die höheren Hounsfield units, im FDG-PET das höhere Tracer-Uptake oder allgemein die stärkere Größenprogression als entscheidend bewertet.

### **2.2.2 Hormonelle Abklärungen einer Nebennieren-Raumforderung**

Nachdem nach den oben genannten Kriterien auf Basis der radiologischen Untersuchung ein NN-Adenom gesichert worden war, erfolgte auf Basis der vorliegenden Laborparameter eine hormonelle Beurteilung. Auch dies geschah in Bezug auf die ESE/ENSAT Leitlinie [4], welche in *Kapitel 1.4.3* detailliert erläutert wird.

Zunächst erfolgte eine Beurteilung des biochemischen Screenings auf ein Aldosteronproduzierendes Adenom oder ein Phäochromozytom. Nach einem Aldosteronproduzierenden Adenom wurde mithilfe des Aldosteron/Renin-Quotienten gesucht, welchem sich bei Bedarf ein Bestätigungstest (i.d.R. Kochsalzbelastungstest) und ggf. auch eine invasive Lokalisationsdiagnostik mittels NN-Venenkatheter angeschlossen hatten [64]. Die Suche nach einem Phäochromozytom fußte vorrangig auf einer Evaluation der Metanephrine im Plasma und/oder 24h-Sammelurin [65].

Sofern beide Erkrankungen ausgeschlossen werden konnten, zählte die NN-Läsion folglich zur Gruppe der NAPACA. Zum Ausschluss eines floriden Cushing-Syndroms wurde gezielt nach typischen Stigmata und Symptomen eines Glukokortikoid-Exzesses gesucht (die Merkmale des floriden Cushing-Syndroms werden in *Kapitel 1.3.3* erläutert).

### **2.2.3 Stratifikation mittels Dexamethason-Hemmtest**

Ließen sich keine Merkmale eines floriden Cushing-Syndroms nachweisen, entsprachen die Betroffenen dem primären Studienkollektiv dieser Arbeit. Sie wurden dann anhand des Serumcortisols nach dem 1-mg DST stratifiziert. Diese Klassifikation

galt unabhängig davon, wie der 1-mg DST zum Zeitpunkt der Durchführung interpretiert worden war:

- NFA: Serumcortisol nach 1-mg DST  $\leq 1,8 \mu\text{g/dl}$ ;
- MACS: Serumcortisol nach 1-mg DST  $> 1,8$  und  $\leq 5,0 \mu\text{g/dl}$ ;
- ACS: Serumcortisol nach 1-mg DST  $> 5,0 \mu\text{g/dl}$ .

Sofern im DST höhere Dosierungen mit 2, 3 oder 8 mg Dexamethason gewählt worden waren, erfolgte die Unterteilung nach den gleichen Referenzbereichen wie oben beschrieben.

Wurde der DST im Erfassungszeitraum mehrmals wiederholt, wurde stets das Ergebnis des ersten Tests für die Stratifizierung der Studienkohorte herangezogen. Eine Ausnahme stellte ein nachweislich fehlerhaft durchgeführter Primärtest dar. In diesem Fall wurde der zweite Test gewertet (sofern dieser zum Zeitpunkt der Testdurchführung als verlässlich angesehen worden war).

Lagen mehrere gültige DST vor, welche mit einem Abstand von mindestens 12 Wochen zueinander durchgeführt worden waren, wurde die Entwicklung der DST-Resultate genauer beleuchtet. Die Einteilung der Betroffenen erfolgte ähnlich zu [6] in die Subgruppen „stabil NFA“, „stabil MACS und ACS“, „verbessert“ und „verschlechtert“ (*Tabelle 15*). Wies ein Patient mehr als zwei DST auf, wurden der jeweils erste und letzte dokumentierte Test miteinander verglichen.

#### **2.2.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren**

Im Einklang mit der bisherigen Datenlage wurden für die Morbiditäts-Analyse Adipositas, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und Nikotinabusus als vorrangige CV-Risikofaktoren bewertet [75-79]. Das Vorliegen dieser Komorbiditäten wurde angenommen, wenn bei Erstdiagnose oder letzter Nachsorge mindestens eines der nachstehenden Kriterien vorlag:

- Eine Diagnose wurde im Arztbrief aufgeführt;
- Der Patient berichtete bei seiner Vorstellung oder im Telefoninterview über das Vorliegen einer dieser Diagnosen;
- Es erfolgte eine spezifische medikamentöse Therapie; oder

- In der klinischen Untersuchung oder im Labor wurden Befunde erhoben, welche allgemein anerkannte Referenzwerte überschritten.

Folgende Kriterien wurden der diagnostischen Einschätzung zugrunde gelegt:

- Adipositas

Die Diagnose wurde gestellt, sobald der Body-Mass-Index einen Wert von  $\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$  ergab. Lagen keine entsprechenden Informationen vor, wurden die verfügbaren Dokumente nach den Vermerken „Adipositas“ oder „adipös“ durchsucht.

- Arterielle Hypertonie

Diese Diagnose wurde bei einer Erwähnung im Arztbrief, bei Nachweis erhöhter Blutdruckwerte oder bei Einnahme einer antihypertensiven Medikation gestellt. Konkret wurden hierzu Blutdruckwerte von  $\geq 140 \text{ mmHg}$  (systolisch) und/oder  $\geq 90 \text{ mmHg}$  (diastolisch) als notwendig erachtet [75]. Bei Monotherapie mit Betablockern wurde ein Vorhofflimmern als mögliche Therapieursache ausgeschlossen.

- Diabetes mellitus

Sofern keine antidiabetische Therapie eingesetzt wurde, erfolgte die Einschätzung maßgeblich über den HbA1c-Wert. Bei Werten zwischen 5,7% und 6,5% wurde ein Prädiabetes, bei Werten von  $\geq 6,5\%$  ein manifester Diabetes angenommen [80].

- Dyslipidämie

Eine Dyslipidämie wurde bei LDL-Werten  $> 115 \text{ mg/dL}$  oder geschlechtsabhängigen HDL-Werten  $\leq 45 \text{ mg/dL}$  (für Frauen) bzw.  $\leq 40 \text{ mg/dL}$  (für Männer) angenommen [75, 79]. Eine erstmals bei Erstdiagnose festgestellte Dyslipidämie wurde im Rahmen der vorliegenden Studie auch zum Nachsorgezeitpunkt angenommen. Diese Annahme beruhte darauf, dass Patienten über derartige Abweichungen vermutlich nicht unterrichtet worden waren. Von einer Bewertung des nahrungsabhängigen Triglyceridspiegels wurde im Rahmen der Studie abgesehen, da im Regelfall retrospektiv keine zuverlässigen Aussagen über eine Nüchternheit oder einen Nahrungskonsum im Kontext der Blutentnahme getroffen werden konnten.

- Nikotinabusus

Der Raucherstatus (aktiver vs. ehemaliger Raucher) wurde gemeinsam mit dem kumulativen Nikotinabusus in Packungsjahren erfasst.

Daneben erfasste die Studie nicht beeinflussbare Einflussfaktoren auf die CV-Prognose wie Alter, Geschlecht sowie Eigen- und Familienanamnese bezüglich vormaliger bzw. frühzeitiger CV-Ereignisse [75, 78, 79].

## **2.2.5 Kardiovaskuläre Ereignisse**

In der Studie wurden folgende CV-Ereignisse definiert:

- ST-Hebungsinfarkt;
- Nicht-ST-Hebungsinfarkt;
- Koronare Herzkrankheit mit vormaliger Intervention (z.B. perkutane transluminale Koronarangioplastie, Bypassversorgung oder Lysetherapie);
- Tiefe Beinvenenthrombose;
- Lungenembolie;
- Apoplex (ischämisch oder hämorrhagisch).

Für die Erfassung der jeweiligen Ereignisse wurden die Krankenunterlagen durchsucht und die Patienten persönlich bzw. im Rahmen eines Telefoninterviews befragt. Bei Unklarheiten wurde der Hausarzt konsultiert. Der Zeitpunkt jedes einzelnen Ereignisses wurde mit dem Monat und der Jahreszahl dokumentiert.

## **2.3 Identifikation der Morbiditäts-Kohorte**

Um potentielle Studienteilnehmer zu rekrutieren, wurde im digitalen Arztbriefarchiv des Universitätsklinikums Würzburg nach bestimmten Schlagwörtern gesucht:

- ACC;
- Adrenal & Inzidentalom;
- Adrenalektomie & Bilateral;
- Dexamethason & Inzidentalom;

- Hippel;
- Multiple endokrine Neoplasie & Multiple endokrine Neoplasie II & Multiple endokrine Neoplasie 2;
- Nebenniere & Adenom & Nebennieren-Adenom;
- Nebenniere & Inzidentalom & Nebennieren-Inzidentalom;
- Nebenniere & Karzinom & Nebennieren-Karzinom;
- Nebenniere & Raumforderung & Nebennieren-Raumforderung;
- Nebenniere & Tumor & Nebennieren-Tumor;
- Neurofibromatose & Neurofibromatose 1;
- Paragangliom:
- Phäochromozytom;
- Subklinisch & Cushing;
- Succinatdehydrogenase B & Succinatdehydrogenase C & Succinatdehydrogenase D;
- Von-Hippel-Lindau-Syndrom.

Patienten mit einer bereits längerfristig zurückliegenden Erstdiagnose waren zum Teil nicht im digitalen Arztbriefarchiv aufgeführt. Daher wurden auch spezifische Erkrankungsregister gesichtet, in die entsprechende Patienten ggf. zuvor eingeschlossen worden waren. Zusätzlich wurden Patienten mit einer erst kürzlich gestellten Erstdiagnose eines NN-Inzidentaloms aus dem laufenden Betrieb der endokrinologischen Abteilung des Universitätsklinikums Würzburg heraus identifiziert.

Nach der Generierung der potentiellen Studienkandidaten lag der Fokus auf der Identifikation eines gemeinsamen Studienkollektivs für die beiden Tandemarbeiten. Konsequenterweise waren die nachstehenden Ein- und Ausschlusskriterien identisch zu denen der Arbeit Sarah Morells [9]. Da jedoch beide Arbeiten einen unterschiedlichen Schwerpunkt verfolgten (in der vorliegenden Studie war dies die Morbidität der NAPACA-Kohorte, in der Arbeit Sarah Morells die Mortalität aller Inzidentalom-Patienten unter Einschluss sämtlicher Entitäten), unterscheiden sich die beiden Tandemarbeiten folglich im letzten Selektionspunkt.

Alle Patienten mussten sich definitionsgemäß mindestens einmal am Universitätsklinikum Würzburg in Behandlung befunden haben (unabhängig vom

primären Vorstellungsgrund oder dem Ort der Erstdiagnose). Darüber hinaus wurden nachfolgende Einschlusskriterien angewendet:

- Erstdiagnose des NN-Inzidentaloms zwischen dem 01.01.1998 und dem 31.12.2017;
- Alter des Patienten  $\geq 18$  Jahre bei Erstdiagnose des NN-Inzidentaloms.

Um aus diesen potentiellen Studienkandidaten die Kohorte mit gesichertem NN-Inzidentalom zu generieren, wurden Patienten mit den nachfolgenden Eigenschaften ausgeschlossen:

- Keine eindeutige NN-Raumforderung;
- NN-Raumforderung, bei der die Definition des NN-Inzidentaloms nicht vollumfänglich zutraf (das NN-Inzidentalom wird in *Kapitel 1.4.1* definiert).

Im Anschluss daran wurden aus der Kohorte von Patienten mit gesichertem NN-Inzidentalom diejenigen Patienten exkludiert, bei denen im Rahmen der aktuellen Reevaluation entweder

- Eine gemäß definierter Kriterien unzureichende radiologische und/oder hormonelle Diagnostik vorlag; oder
- Weitere Ausschlusskriterien zutraten (z.B. extraadrenales Karzinom bei Erstdiagnose oder unzureichende Nachsorge bei Lebenden).

Mithilfe der genannten Kriterien ergab sich das gemeinsame Studienkollektiv für die beiden Tandemarbeiten. Als letzter Schritt erfolgte ausschließlich für die vorliegende Studie die Selektion der Morbiditäts-Kohorte, indem

- Alle anderen Entitäten (z.B. Aldosteron-produzierendes Adenom, Phäochromozytome oder florides Cushing-Syndrom); und
- Verstorbene Personen mit einer Nachsorgedauer  $< 24$  Monate

ausgeschlossen wurden. Somit ergaben sich die für die Morbiditäts-Analyse relevanten drei NAPACA-Subgruppen NFA, MACS und ACS.

## **2.4 Klinische Charakterisierung der Morbiditäts-Kohorte**

### **2.4.1 Retrospektives Vorgehen**

Nach der Identifikation der Studienkohorte wurden die Patientendaten unter Sichtung der elektronischen Patientenakten aufgearbeitet. Zunächst wurden die klinische Situation sowie Details zu Bildgebung und Hormonlabor zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des NN-Inzidentaloms festgehalten. Zu jeder Wiedervorstellung im Universitätsklinikum Würzburg wurden die verfügbaren Angaben zu Klinik, Bildgebung, Hormonlabor, CV-Status und potentiellen Therapiemaßnahmen zusammengetragen.

- **Klinik**

Zu jedem Vorstellungstermin wurde retrospektiv nach möglichen Symptomen eines floriden Cushing-Syndroms gefahndet (die hiermit assoziierte Klinik wird in *Kapitel 1.3.3* aufgeführt). Ergaben sich Unsicherheiten, ob ein florides Cushing-Syndrom vorliegen könnte, wurde der Fall mit zwei erfahrenen Endokrinologen (Priv.-Doz. Dr. med. Timo Deutschbein, Prof. Dr. med. Martin Fassnacht) individuell geprüft und nach übereinstimmender Einschätzung als unauffällig oder pathologisch gewertet. Sowohl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des NN-Inzidentaloms als auch zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge wurden (sofern vorhanden) sämtliche CV-Risikofaktoren bzw. -Ereignisse mit dem Zeitpunkt ihrer Erstbeschreibung und der erfolgten therapeutischen Maßnahmen (sowie der hierunter erzielten Ergebnisse) erfasst. Darüber hinaus wurden körperliche Untersuchungsbefunde (z.B. Gewicht, Körpergröße, Body-Mass-Index, Blutdruck, Herzfrequenz) sowie relevante Laborbefunde (z.B. Lipidwerte, HbA1c-Wert) festgehalten.

- **Bildgebung**

Die individuell erfolgten radiologischen Untersuchungen wurden mit dem Datum ihrer Durchführung und den erhobenen Befunden (v.a. der Tumorcharakteristika) dokumentiert. Zur Größenbeurteilung der NN-Raumforderung wurde der jeweils größte Messwert herangezogen (z.B. wurde bei einem Tumor mit den Dimensionen 4 x 2 x 1 cm für Höhe, Breite und Tiefe ein Durchmesser von 4 cm festgehalten). Wurde im Rahmen der Nachsorge eine zuvor noch nicht beschriebene NN-Raumforderung detektiert, wurde diese ebenfalls vermerkt.

- **Hormonlabor**

Die Stratifikation der Kohorte erfolgte, wie in *Kapitel 2.2.3* beschrieben, nach der

Höhe des Serumcortisols im 1-mg DST. Sofern dieser Funktionstest bereits erfolgt war, wurden die Messwerte erfasst. Darüber hinaus wurden auch die übrigen verfügbaren Parameter des Hormonlabors aufgelistet.

- **Therapeutische Maßnahmen**

Mit Blick auf etwaige Therapien wurde vor allem erhoben, ob ein konservatives Prozedere gewählt oder eine Adrenalektomie vorgenommen worden war. Im Fall einer Adrenalektomie wurden deren Indikation, das Interventionsdatum, der operative Zugangsweg (laparoskopisch oder offen), die Verweildauer im Krankenhaus und die pathologischen Charakteristika der resezierten NN-Raumforderung notiert. Neben möglichen peri-/postoperativen Komplikationen (z.B. Infektionen, Nachblutungen, sekundäre NN-Insuffizienz) und deren jeweiligen Behandlungszeiträumen wurden auch Details zu einer möglichen peri- bzw. postoperativen Substitutionstherapie mit Hydrocortison erhoben.

## **2.4.2 Prospektives Vorgehen**

Der prospektive Teil dieser Arbeit zielte darauf ab, die retrospektiv gesammelten Daten über Klinik, Bildgebung, Hormonlabor, CV-Status und Therapiemaßnahmen zu aktualisieren, mögliche Unklarheiten zu beseitigen und eine insuffiziente Datenlage zu vervollständigen. Dies erfolgte mithilfe von ambulanten Einbestellungen, punktuell ergänzter Diagnostik und Telefoninterviews.

### *2.4.2.1 Ambulante Einbestellung*

Patienten ohne bisherige Adrenalektomie, bei denen definitionsgemäß eine insuffiziente Abklärung vorlag oder deren Datenlage unvollständig war, wurde eine ambulante Vorstellung ermöglicht. Hierzu wurden die Patienten morgens nüchtern in die endokrinologische Ambulanz des Universitätsklinikums Würzburg zu einem Routinetermin einbestellt. Bei der Vorstellung wurde nach einem schriftlich fixierten Protokoll vorgegangen. Die erhobenen Befunde wurden anschließend in die Datenbank eingepflegt.

- **Klinik**

Durch eine gezielte Befragung und eine umfassende körperliche Untersuchung (z.B. mit Chair-rising Test und Ermittlung der Griffstärke) sollte bei den Patienten

ein florides Cushing-Syndrom ausgeschlossen werden. Der CV-Status wurde mittels ausführlicher Anamnese bezüglich eigener Vorerkrankungen, eingenommener Medikamente und familiärer CV-Ereignisse dokumentiert. Außerdem erfolgte eine körperliche Untersuchung (inklusive Erfassung von Gewicht, Größe, Taillenumfang, Bioimpedanz, Blutdruck und Herzfrequenz).

- **Bildgebung**

Im Kontext der ambulanten Vorstellung wurde vereinzelt auch eine definitionsgemäß suffiziente Bildgebung veranlasst (sofern die vorherige radiologische Untersuchung als unzureichend beurteilt worden war). Dies geschah entweder in der Klinik für Radiologie des Universitätsklinikums Würzburg oder extern.

- **Hormonlabor**

Nach mündlicher Unterweisung und Aushändigung bzw. Zustellung einer schriftlichen Sammelanleitung wurden die einbestellten Patienten angewiesen, am Tag der Vorstellung einen 24h-Sammelurin mitzubringen. Am Tag der ambulanten Vorstellung wurde zwischen 8:00 und 9:00 Uhr eine Blutentnahme durchgeführt. Zur Vermeidung falsch-positiver Plasma-Metanephrine wurde im Vorfeld der Venenpunktion stets auf eine mindestens 20-minütige Ruhephase in liegender Körperposition geachtet. Die bei der Blutentnahme bestimmten Laborparameter entsprachen der üblichen endokrinologischen Routinediagnostik, welche auch in *Kapitel 1.4.3* und dort in *Tabelle 2* aufgelistet sind. Der 1-mg DST und das Mitternachtscortisol im Speichel wurden separat durchgeführt (v.a., um am Tag der Vorstellung mögliche Interferenzen des Dexamethasons auf die übrige Hormondiagnostik zu vermeiden). Dementsprechend wurden den Patienten Unterlagen mit Anweisungen zu einer adäquaten Testdurchführung sowie entsprechende Probenutensilien ausgehändigt (entweder persönlich am Tag der Vorstellung oder durch postalischen Versand).

#### *2.4.2.2 Ergänzung der Diagnostik ohne persönliche Wiedervorstellung am Universitätsklinikum Würzburg*

Asymptomatischen Patienten, die unter Berücksichtigung der Leitlinie [4] eine insuffiziente hormonelle oder radiologische Abklärung aufwiesen und keine

persönliche Vorstellung am Universitätsklinikum Würzburg wünschten, wurde angeboten, die fehlende Diagnostik extern nachzuholen.

Die eigenständige (erstmalige oder erneute) Durchführung eines 1-mg DST im ambulanten Bereich zielte darauf ab, das NAPACA-Kollektiv leitlinienkonform stratifizieren zu können. Den Patienten wurde zunächst telefonisch der Ablauf des Tests erklärt. Jedem teilnehmenden Patienten wurde das Ergebnis sowohl telefonisch als auch schriftlich mitgeteilt. Bei Bedarf wurde auch auf die Notwendigkeit einer ambulanten Wiedervorstellung verwiesen.

Patienten, welche eine nach Maßstäben der ESE/ENSAT Leitlinie [4] insuffiziente radiologische Abklärung aufwiesen, wurden über diese Tatsache informiert und ihnen wurde empfohlen, eine suffiziente Diagnostik zeitnah am Universitätsklinikum Würzburg oder alternativ auch extern nachzuholen. Weiterhin hatten Patienten die Möglichkeit, eine externe Bildgebung bezüglich der NN-Raumforderung radiologisch reevaluierten zu lassen.

#### *2.4.2.3 Nachsorge mittels Telefoninterviews*

Zwischen 2016 und 2017 erfolgten standardisierte Telefoninterviews mittels eines Studienfragebogens. Die Patienten wurden nach Klinik, Medikamenten, CV-Status und einer möglichen Adrenalektomie befragt, um so bei der retrospektiven Analyse offengebliebene Punkte zu erfassen. Schließlich wurden die Patienten über die Möglichkeit einer Teilnahme an zwei Studienregistern informiert. Hierbei handelte es sich einerseits um das ENSAT-Register, andererseits um das Register des Exzellenz-Netzwerks für neuroendokrine Tumoren (engl. Network of Excellence for Neuroendocrine Tumors, NeoExNet). Bei Interesse an einem Registereinschluss wurden weiterführende schriftliche Informationen inklusive einer Einverständniserklärung und vorfrankierter Rücksendeumschläge zugesendet. Die Studienfragebögen wurden für die Interviews ausgedruckt, die Antworten der Patienten handschriftlich eingetragen und schließlich in den Studienordnern archiviert. Eine erneute Kontaktierung der Studienpatienten wurde Anfang des Jahres 2019 durchgeführt, da die letzte Nachsorge – sei es telefonisch oder nach ambulanter Einbestellung – bis dato etwa 2,5 Jahre zurücklag. Hierbei wurde der Lebensstatus geprüft und Veränderungen des CV-Status erfragt.

## **2.5 Ethikvotum**

Für die Datenerfassung und die Sammlung der Bioproben liegen zwei positive Voten der Ethikkommission des Universitätsklinikums Würzburg vor. Diese betreffen sowohl das NeoExNet-Register (Votum vom 10.05.2012; Aktenzeichen 85/12) als auch das ENSAT-Register (Votum vom 05.11.2012; Aktenzeichen 88/11).

## **2.6 Datenschutz**

Patienten, welche der Teilnahme an einer oder beiden Registerstudie(n) zustimmten, wurden unter Anwendung einer individuellen Kennzeichnung pseudonymisiert.

Die Daten von Patienten, die keine der beiden Einverständniserklärungen unterzeichnet hatten, wurden anonymisiert. Dadurch konnten im weiteren Verlauf keine Rückschlüsse auf die jeweilige Patientenidentität gezogen werden.

## **2.7 Statistische Auswertung**

Die statistische Analyse wurde mithilfe der Software IBM SPSS Statistics (Version 25.0) von Stefanie Kranz durchgeführt. Metrisch skalierte Daten mit einer asymmetrischen Verteilung wurden als Median angegeben (jeweils unter zusätzlicher Angabe von Minimal- und Maximalwerten). Metrische Daten mit einer annähernd symmetrischen Verteilung wurden mithilfe des arithmetischen Mittelwerts  $\pm$  Standardabweichung beschrieben. In den Tabellen wurde zur Vereinheitlichung der Median (mit nachfolgender Angabe von Minimum und Maximum) angegeben, da die große Mehrheit der Daten asymmetrisch verteilt war. Bei nominal skalierten Daten wurde neben der absoluten Anzahl auch der Prozentwert angegeben. Relative Häufigkeiten wurden mittels Kreuztabellen ermittelt.

Bei Vergleichen zwischen den Subgruppen wurde bei metrischen Daten zunächst der Shapiro-Wilk-Test durchgeführt, um auf eine Normalverteilung zu testen. Bestätigte sich diese, wurde bei unabhängigen Stichproben der t-Test bzw. eine ANOVA durchgeführt. Wenn dagegen nicht-metrische oder verteilungsfreie Daten vorlagen, wurde der Mann-Whitney-Test für zwei Gruppen oder der Kruskal-Wallis-Test für mehr

als zwei Gruppen angewendet. Ein zweiseitiger p-Wert kleiner als 0,05 wurde als signifikant gewertet. Als Trends wurden p-Werte bis  $<0,1$  interpretiert und in Klammern hinter dem Verweis nicht signifikant (n.s.) angegeben. Alle anderen nicht-signifikanten Angaben wurden ausschließlich mit n.s. vermerkt. In Abbildungen wurden p-Werte  $<0,05$  mit \*,  $<0,01$  mit \*\* und  $<0,001$  mit \*\*\* gekennzeichnet.

Die Inzidenzrate der CV-Ereignisse nach Erstdiagnose des NN-Inzidentaloms wurde mit den entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen berechnet. Die Darstellung der Ereigniszeitanalyse erfolgte mittels des Kaplan-Meier-Schätzers, wobei die kumulierten Hazards für die analysierten Subgruppen aufgeführt wurden. Als Startzeitpunkt wurde die Erstdiagnose des NN-Inzidentaloms eingetragen und als Ereigniszeitpunkt das jeweils erste CV-Ereignis dokumentiert. Im Fall einer Zensur (wenn kein Ereignis eintrat) wurde hingegen der Nachsorge-Zeitraum dokumentiert. Für die Analyse der Überlebenszeit wurde ebenfalls der Kaplan-Meier-Schätzer eingesetzt, wobei die Kaplan-Meier-Kurve der Visualisierung diente. Mittels Log Rank-Tests wurden die Subgruppen miteinander verglichen. Uni- bzw. multivariate, rückwärts-gerichtete Cox-Regressionsanalysen wurden angewendet, um Variablen zu detektieren, die in der untersuchten Kohorte das Auftreten von CV-Ereignissen begünstigten. Hierfür wurden die Hazard-Ratios mit 95%-Konfidenzintervallen für die Variablen Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, CV-Ereignisse in der Eigenanamnese, CV-Ereignisse in der Familienanamnese, Raucher-Status, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Adipositas, Depression, antihypertensive Medikation, antidiabetische Medikation, Lipid-senkende Medikation, HbA1c, Gesamt-Cholesterin und Serumcortisol im DST ermittelt.

## 3 ERGEBNISSE

### 3.1 Identifikation der Studienkohorten

Die Studienkohorten wurde anhand des in *Kapitel 2.3* dargestellten Identifikationsprozesses ermittelt.

Die digitale Arztbriefrecherche (mit Sichtung von insgesamt 33.647 Briefen), die Auswertung von Erkrankungsregistern und die Dokumentation zu den im Studienverlauf routinemäßig ambulant oder stationär vorstellig gewordenen Patienten führten zu einer Ursprungskohorte von insgesamt 3.854 Patienten.

Nach ausführlicher Durchsicht der jeweiligen Patientenakten wiesen davon etwas weniger als die Hälfte ( $n=1.786$ , 46,3%) tatsächlich eine eindeutige NN-Raumforderung auf.

Ein gesichertes NN-Inzidentalom konnte bei 810 Personen diagnostiziert werden, was in Bezug auf das Ursprungskollektiv einem Anteil von 21,4% entsprach. Bei 102 der 976 übrigen Patienten (10,5%) wurde der Begriff NN-Inzidentalom verwendet, obwohl diese Definition offensichtlich unzutreffend war.

Mit Blick auf die 810 Patienten mit gesichertem NN-Inzidentalom war die retrospektive Datenlage zur endokrinologischen bzw. bildgebenden Diagnostik in 231 (28,5%) Fällen als insuffizient zu werten, was einen Ausschluss aus der Studie zur Folge gehabt hätte. Daher wurde versucht, die diagnostischen Lücken prospektiv zu schließen, um so möglichst viele der Patienten den geplanten Analysen hinsichtlich Morbidität und Mortalität zuführen zu können.

Im Rahmen einer Wiedereinbestellung in die endokrinologische Ambulanz des Universitätsklinikums Würzburg konnte bei 14 Patienten eine Labordiagnostik ergänzt werden, die eine Zuordnung zur NAPACA-Gruppe ermöglichte. Für die verkürzte externe hormonelle Diagnostik wurden 68 DST-Pakete verschickt, von denen 58 (85,3%) an das Universitätsklinikum Würzburg zurückgesendet wurden.

Um die radiologische Abklärung zu vervollständigen, ließen 11 Patienten eine suffiziente Bildgebung nachholen, welche nach der Dignitätsbeurteilung gemäß *Kapitel 2.2.1* allesamt als benigne einzustufen waren.

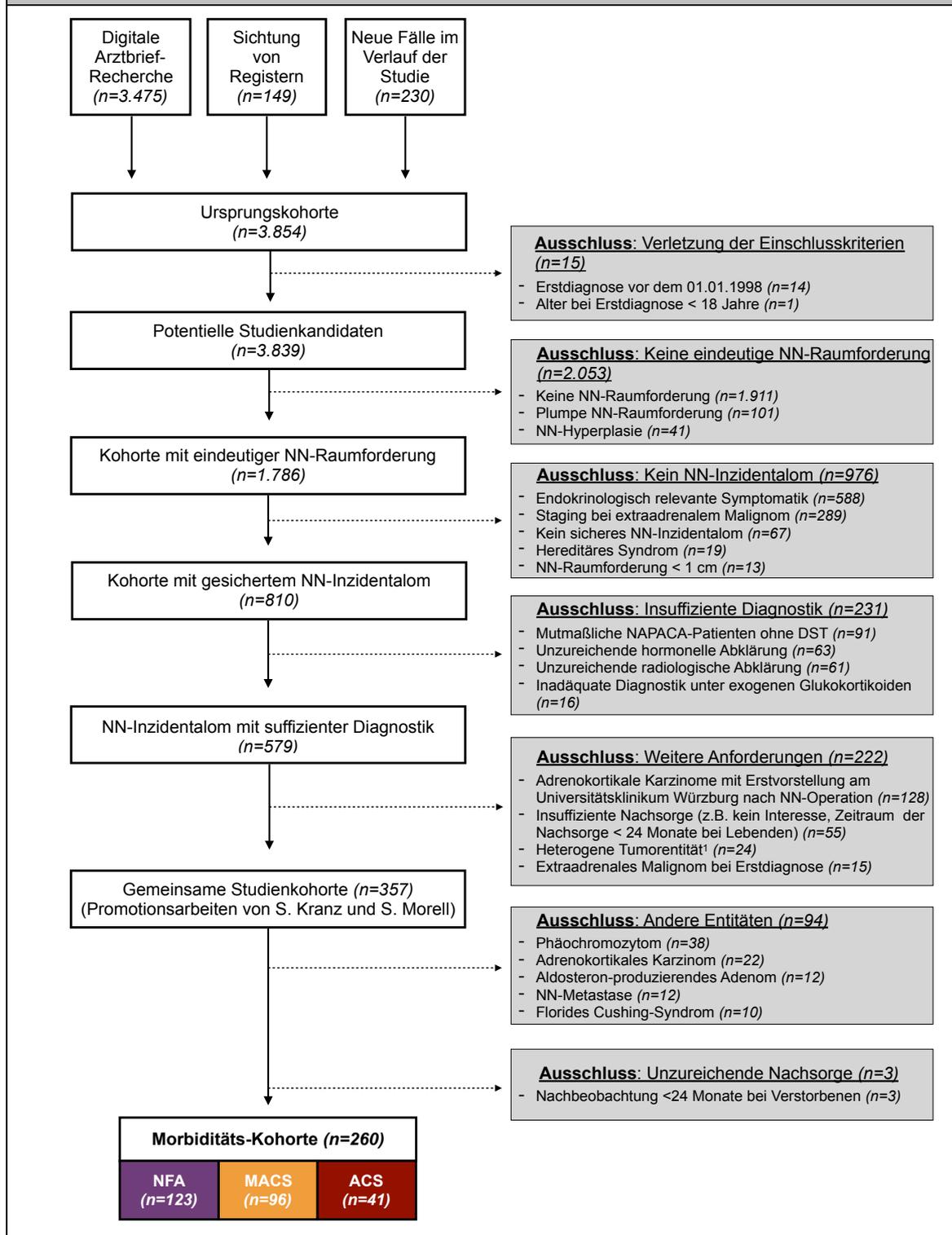
Durch das prospektive Schließen der vormaligen diagnostischen Lücken ließen sich 579 NN-Inzidentalome mit suffizienter Abklärung identifizieren. Hierunter fanden sich 301 Patienten, welche der NAPACA-Gruppe zuzuordnen waren. Zwischen 2016 und 2017 wurden mit diesen Patienten ausführliche Telefoninterviews geführt. Bis auf eine Ausnahme waren die kontaktierten Personen einverstanden, Auskunft über ihren aktuellen Gesundheitszustand zu erteilen. Bei 40 Patienten stellte sich im Rahmen des Telefoninterviews heraus, dass vordefinierte Ausschlusskriterien vorlagen.

Durch die Anwendung weiterer Ein- bzw. Ausschlusskriterien resultierte die gemeinsame Studienkohorte der beiden Promotionsarbeiten, welche 357 Patienten umfasste.

Im Fokus der vorliegenden Arbeit stand die Morbidität innerhalb der NAPACA-Gruppe. Daher wurden in einem ersten Schritt die anderen Tumorentitäten (n=94) aus der gemeinsamen Studienkohorte exkludiert. Die Forderung nach einem Nachsorge-Zeitraum von mindestens 24 Monaten bei Verstorbenen führte zum Ausschluss von drei weiteren Patienten. Somit setzte sich die endgültige Morbiditäts-Kohorte aus 260 Patienten zusammen (NFA, n=123 (47,3%); MACS, n=96 (36,9%); ACS, n=41 (15,8%)).

*Abbildung 8* stellt den Identifikationsprozess der gemeinsamen Studienkohorte bzw. der Morbiditäts-Kohorte nochmals detailliert dar.

**Abb. 8: Identifikationsprozess der Studienkohorten**



**Legende:** Flussdiagramm zum Identifikationsprozess der gemeinsamen Studienkohorte im Allgemeinen sowie der Morbiditäts-Kohorte im Speziellen mit Angabe der jeweiligen Patientenzahlen. <sup>1</sup> Beinhaltet die zeitgleiche Diagnose unterschiedlicher Entitäten (z.B. Aldosteron-produzierendes Adenom plus MACS) sowie andere Entitäten (z.B. Zysten).

**Abkürzungen:** ACS, Autonome Cortisol-Sekretion; DST, Dexamethason-Suppressionstest; MACS, Mögliche autonome Cortisol-Sekretion; NAPACA, Nicht-Aldosteron-produzierendes adrenokortikales Adenom; NFA, Nicht-funktionelles Adenom; NN, Nebenniere.

**Quelle:** Eigene Darstellung.

## 3.2 Charakterisierung der Morbiditäts-Kohorte

### 3.2.1 Demographie

Die 260 Patienten umfassende Morbiditäts-Kohorte beinhaltete 147 (56,5%) Frauen. Bei Erstdiagnose lag das mediane Alter bei 59,5 (20,0-82,0) Jahren.

Für die Aktualisierung des CV-Status wurden Anfang 2019 236 (90,8%) Patienten nochmals telefonisch befragt. Der Beobachtungszeitraum von der Erstdiagnose des NN-Inzidentaloms bis zur letzten Nachsorge (entweder im Rahmen einer Wiedervorstellung am Universitätsklinikum Würzburg oder eines Telefonats) betrug im Median 8,8 (2,0-20,8) Jahre.

Innerhalb der Morbiditäts-Kohorte verstarben während des Beobachtungszeitraums 33 Patienten, was einem Anteil an Verstorbenen von 12,7% entspricht. Die demographischen Einzelheiten der drei NAPACA-Subgruppen sind in *Tabelle 3* dargelegt.

**Tab. 3: Demographie der Morbiditäts-Kohorte**

	<b>NFA</b> (n=123)	<b>MACS</b> (n=96)	<b>ACS</b> (n=41)	<b>Signifikanz</b> (p-Wert)
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	57 (20-82)	63 (31-79) <sup>1</sup>	56 (28-79)	<0,005
Frauen (n, %)	69 (56,1%)	53 (55,2%)	25 (61,0%)	n.s.
Zeitraum der Nachsorge (Jahre)	8,8 (2,0-19,8)	8,5 (2,0-20,8)	9,8 (2,7-18,8)	n.s.
Verstorbene (n, %)	8 (6,5%)	14 (14,6%)	11 (26,8%) <sup>2</sup>	<0,005

Legende: MACS waren signifikant älter als NFA und ACS. Im Gegensatz dazu waren der Anteil an Frauen und der Zeitraum der Nachsorge in allen drei NAPACA-Subgruppen vergleichbar. Der Anteil der Verstorbenen war bei ACS am höchsten und dabei auch signifikant höher als bei NFA.

Signifikanzangaben: In der Spalte „Signifikanz“ sind die Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA, die alle drei NAPACA-Subgruppen miteinander vergleicht, wiedergegeben. Darüber hinaus wurden Untergruppen paarweise miteinander verglichen (siehe hochgestellte Zahlen): <sup>1</sup> p<0,001 (Referenzgruppe: NFA); <sup>2</sup> p<0,001 (Referenzgruppe: NFA).

Abkürzungen: ACS, Autonome Cortisol-Sekretion; MACS, Mögliche autonome Cortisol-Sekretion; NAPACA, Nicht-Aldosteron-produzierendes adrenokortikales Adenom; NFA, Nicht-funktionelles Adenom; n.s., nicht signifikant.

Quelle: Eigene Darstellung.

### 3.2.2 Bildgebende Diagnostik

In der Morbiditäts-Kohorte (n=260) wurden die NN-Inzidentalome am häufigsten im Rahmen einer gastroenterologischen Abklärung entdeckt (n=77, 29,6%).

Die meisten NN-Inzidentalome der Morbiditäts-Kohorte fielen in einem CT auf (n=167, 64,2%), gefolgt von Sonographien (n=52, 20,0%) und MRT-Untersuchungen (n=31, 11,9%). Bei 10 Fällen (3,9%) gelang es nicht, die initiale Bildgebungsmodalität zu klären.

Die Gesamtzahl der dokumentierten NN-Bildgebungen betrug 878 (somit im Median 4 (1-13) NN-Bildgebungen pro Patienten). Wenn mehrere Bildgebungen durchgeführt worden waren, betrug die Zeitspanne zwischen der initialen und der letzten dokumentierten Bildgebung im Median 25 (0-206) Monate.

In 44 von 260 (16,9%) Fällen war die erste NN-Bildgebung sowohl gemäß der ESE/ENSAT Leitlinie [4] suffizient als auch adenomtypisch. Bei 9 der 44 (20,5%) Patienten wurde nach der Erstdiagnose auf eine weitere Bildgebung verzichtet (so wie es auch in der ESE/ENSAT Leitlinie [4] empfohlen wird). Die restlichen 35 Patienten erhielten über einen Zeitraum von 22 (0-81) Monaten im Median 2 (1-5) Folgebildgebungen. 4 dieser 35 (11,4%) Patienten wiesen im Verlauf eine Größenprogredienz der NN-Raumforderung von > 20% auf. Bei 3 der 4 Patienten wurde daraufhin die Indikation zur Adrenalektomie gestellt. Die histopathologische Untersuchung dieser NN-Raumforderungen ergab in 2 Fällen ein Adenom und in einem Fall ein Myelolipom. Bei dem konservativ behandelten Patienten wurde ein FDG-PET durchgeführt, in welchem sich kein vermehrtes Tracer-Uptake der NN-Raumforderung zeigte (PET-Befund somit einer benignen Dignität entsprechend). Zusammenfassend zeigte sich, dass ein geringer Anteil (11,4%) derjenigen Patienten mit (gemäß ESE/ENSAT Leitlinie [4] nicht erforderlicher) Folgebildgebung eine relevante größenprogrediente Raumforderung aufwies. Jedoch ergab sich aus keinem dieser Befunde eine klinisch bedeutsame Konsequenz, die weitere Bildgebungen retrospektiv gerechtfertigt hätte.

Im Seitenvergleich war die NN-Raumforderung am häufigsten auf der linken Seite vorzufinden (n=133, 51,2%), gefolgt von Prozessen auf der rechten Seite (n=84, 32,3%) bzw. beidseits (n=43, 16,5%). Im Verlauf der Nachbeobachtung entwickelten 4 Patienten eine weitere NN-Raumforderung auf der gegenüberliegenden Seite, wodurch in diesen Fällen abschließend eine bilaterale Erkrankung vorlag.

Der mediane Tumordurchmesser betrug bei Erstdiagnose 27,0 (10-116) mm und bei der letzten Bildgebung 27,0 (9-116) mm. Bei 201 Patienten, bei denen mindestens eine

Folgebildgebung erfolgt war, konnte die Veränderung der Tumorgöße zwischen erster und letzter verfügbarer Bildgebung evaluiert werden. Diese betrug im Median 0 (-43-253) %.

Eine Größenprogredienz von  $\geq 20\%$  wurde bei 24 von 201 (11,9%) Patienten festgestellt. Diese Patienten erhielten im Median 3 (2-9) Bildgebungen, womit sie sich nicht wesentlich von den Patienten mit einer Größenprogredienz von  $< 20\%$  unterschieden (hier im Median 4 (1-13) Bildgebungen). Keine der drei NAPACA-Subgruppen neigte eher zur Ausbildung einer Größenprogredienz von  $\geq 20\%$  (NFA, 12 von 99 Fällen (12,1%); MACS, 9 von 73 Fällen (12,3%); ACS, 3 von 29 Fällen (10,3%); n.s.). Aus der Gruppe der 24 Patienten mit einer dokumentierten Größenprogredienz von  $\geq 20\%$  erhielten im Verlauf 11 (45,8%) eine Adrenalektomie, der in 9 Fällen ein FDG-PET vorangeschaltet worden war. Die restlichen Fälle konnten mithilfe ergänzender Bildgebungen (CT mit Kontrastmittel oder MRT mit Chemical-Shift-Imaging) als benigne gewertet werden.

Die radiologische Dignitätsbeurteilung (welche ausführlich in *Kapitel 2.2.1* dargelegt ist) wurde ebenfalls analysiert. Wenn die Hounsfield units im nativen CT exakt bestimmt worden waren (n=152), lagen diese im Median bei einem Wert von 5 (-80-55). Zusätzlich gab der untersuchende Radiologe bei 26 von 27 Patienten an, dass deren NN-Raumforderung mit Hounsfield units  $< 10$  einherging. Insgesamt ergab sich somit, dass 141 der 179 (78,8%) Patienten mit Angabe der Hounsfield units im Rahmen einer nativen CT Dichtewerte  $\leq 10$  aufwiesen (CT-Befund somit adenomtypisch). Von den 38 Patienten mit Hounsfield units  $> 10$  im nativem CT wurden 14 (36,8%) einer Adrenalektomie zugeführt, bei 11 (28,9%) erfolgte eine radiologische Verlaufskontrolle (zur Beurteilung der Größenentwicklung der NN-Raumforderung), bei 10 (26,3%) erfolgte ein FDG-PET und die restlichen 13 (34,2%) Fälle konnten mithilfe ergänzender Bildgebungen (CT mit Kontrastmittel oder MRT mit Chemical-Shift-Imaging) als benigne eingestuft werden.

Bei 36 von 53 (67,9%) Patienten mit einem Kontrastmittel-CT erfolgte eine Berechnung von absolutem und/oder relativem Washout. Diese Analyse entsprach in 33 von 36 (91,7%) Fällen einer benignen Dignitätsbeurteilung. Ein MRT lag bei 87 Patienten vor, welches in 64 Fällen (73,6%) ein Chemical-Shift-Imaging beinhaltete. Die letztgenannte Zusatzuntersuchung wies in 54 von 64 (84,4%) Fällen

Benignitätskriterien auf. Im FDG-PET/CT wurde bei 40 der 47 (85,1%) untersuchten Patienten ein unauffälliges Tracer-Uptake (vereinbar mit einer benignen Dignität) festgestellt, während bei 7 Fällen (14,9%) ein falsch-positiver Befund vorlag (im Rahmen der funktionellen Bildgebung ergab sich der Verdacht auf ein malignes Geschehen, welches sich nach einer anschließenden Operation jedoch histologisch nicht bestätigen ließ).

Unter Berücksichtigung sämtlicher durchgeführter Bildgebungen lässt sich festhalten, dass bei 233 der 260 (89,6%) Patienten der Morbiditäts-Kohorte Benignitätskriterien vorlagen. Bei den restlichen 27 Patienten mit einer radiologisch suspekten NN-Raumforderung wurde die Benignität des NN-Inzidentaloms mittels histopathologischer Begutachtung nach der Adrenalektomie gesichert. Somit ergab sich zusammenfassend, dass keiner der 260 Patienten der Morbiditäts-Kohorte im Beobachtungszeitraum einen malignen Befund entwickelte.

*Tabelle 4* zeigt auf, dass sowohl bei der Erstdiagnose als auch bei der letzten radiologischen Untersuchung ein signifikanter Unterschied zwischen den NAPACA-Subgruppen hinsichtlich des Größendurchmessers der NN-Raumforderungen und der Häufigkeit einer bilateralen Lokalisation festzustellen war. Große und bilaterale NN-Raumforderungen waren dabei eher mit einer MACS bzw. ACS assoziiert ( $p < 0,001$  bei Erstdiagnose und  $p < 0,005$  bei letzter Bildgebung). Dagegen waren bei den drei NAPACA-Subgruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Seitenlokalisierung der NN-Raumforderung, der Anzahl der Bildgebungen, der Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und letzter Bildgebung, der Veränderung der Tumorgröße im Beobachtungsverlauf oder der Ergebnisse der einzelnen radiologischen Modalitäten festzustellen.

**Tab. 4: Radiologische Charakteristika in der Morbiditäts-Kohorte: Entwicklungen zwischen erster und letzter Bildgebung**

	NFA (n=123)	MACS (n=96)	ACS (n=41)	Signifikanz (p-Wert)
Bildgebung bei Erstdiagnose				
Tumordurchmesser (mm)	21,5 (10-85)	30,0 (10-116) <sup>1</sup>	31,0 (10-94) <sup>2</sup>	<0,001
Bilateralität (n, %)	10 (8,1)	21 (21,9) <sup>3</sup>	12 (30,0) <sup>4</sup>	<0,001
Letzte Bildgebung				
Tumordurchmesser (mm)	22,0 (9-106)	30,0 (15-116) <sup>5</sup>	31,0 (10-110) <sup>6</sup>	<0,001
Bilateralität (n, %)	13 (10,6)	21 (21,9) <sup>7</sup>	13 (32,5) <sup>8</sup>	<0,005

Legende: Im Beobachtungsverlauf war der Durchmesser der Nebennieren-Raumforderung bei NFA signifikant geringer als bei MACS und ACS. Der Anteil bilateraler Nebennieren-Inzidentalome stieg von NFA über MACS zu ACS signifikant an. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag von allen 260 Patienten der Morbiditäts-Kohorte eine Bildgebung vor. 201 Patienten wiesen mindestens eine weitere Bildgebung auf, die eine Verlaufsbeurteilung von Tumordurchmesser und Häufigkeit bilateraler Prozesse ermöglichte.

Signifikanzangaben: In der Spalte „Signifikanz“ sind die Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA, die alle drei NAPACA-Subgruppen miteinander vergleicht, wiedergegeben. Darüber hinaus wurden Untergruppen paarweise miteinander verglichen (siehe hochgestellte Zahlen): <sup>1</sup> p<0,001 (Referenzgruppe: NFA); <sup>2</sup> p<0,001 (Referenzgruppe: NFA); <sup>3</sup> p<0,05 (Referenzgruppe: NFA); <sup>4</sup> p<0,001 (Referenzgruppe: NFA); <sup>5</sup> p<0,001 (Referenzgruppe: NFA); <sup>6</sup> p<0,001 (Referenzgruppe: NFA); <sup>7</sup> p<0,05 (Referenzgruppe: NFA); <sup>8</sup> p<0,001 (Referenzgruppe: NFA).

Abkürzungen: ACS, Autonome Cortisol-Sekretion; MACS, Mögliche autonome Cortisol-Sekretion; NAPACA, Nicht-Aldosteron-produzierendes adrenokortikales Adenom; NFA, Nicht-funktionelles Adenom.

Quelle: Eigene Darstellung.

### 3.2.3 Endokrinologische Labordiagnostik

Insgesamt wurden in der Morbiditäts-Kohorte (n=260) 734 Vorstellungen zu einer hormonellen Abklärung gezählt, in deren Rahmen zusammengenommen 479 DST erfolgten. Dies entsprach somit im Median 2 (1-15) Vorstellungen bzw. 1 (1-11) DST pro Patienten.

Bei 136 (52,3%) Patienten wurde ein einzelner DST erfasst, während die restlichen 124 (47,7%) Patienten mindestens zwei DST aufwiesen. Beim Vergleich der drei NAPACA-Subgruppen ergaben sich beim DST signifikante Unterschiede bezüglich der Höhe des Serumcortisols, welches bei der ACS-Gruppe naturgemäß am höchsten war (p<0,001). Dagegen war die Zeitspanne zwischen dem ersten und dem letzten Test sowie die Anzahl der pro Individuum durchgeführten Tests in den drei NAPACA-Subgruppen vergleichbar. Retrospektiv als falsch-positiv identifizierte DST (n=13) wurden weder in die obigen Berechnungen einbezogen, noch waren sie Teil der Subgruppen-Analyse.

Neben dem als Einschlusskriterium definierten DST wurden bei der Morbiditäts-Kohorte mindestens einmal folgende Werte erhoben, um einen möglichen Hypercortisolismus zu detektieren: das ACTH bei 234 (84,6%), das freie Cortisol im 24h-Sammelurin bei 178 (68,5%), das Mitternachtscortisol im Speichel bei 119 (45,8%) und das Mitternachtscortisol im Serum bei 34 (13,1%) Fällen.

Zum Ausschluss eines Aldosteron-produzierenden Adenoms wurde bei 230 (88,5%) Patienten der Aldosteron/Renin-Quotient untersucht. Ein mögliches Phäochromozytom wurde bei 228 (87,7%) Personen mithilfe der Plasma- und/oder Urin-Metanephrine abgeklärt. Innerhalb dieser Gruppe wurden dabei mindestens einmalig die Metanephrine im Plasma (n=208, 91,2%) oder im Urin (n=38, 16,7%) untersucht. Die Abklärung einer Hyperandrogenämie erfolgte bei 243 (93,5%) Patienten. Die mindestens einmalige Bestimmung von 17-OH-Progesteron und DHEAS erfolgte bei 241 (99,2%) bzw. 167 (68,7%) dieser Fälle. Bei 30 der 47 (63,8%) Personen, welche bis zum Zeitpunkt der letzten Bildgebung einen bilateralen Prozess aufwiesen, wurde das 17-OH-Progesteron zum Ausschluss eines adrenogenitalen Syndroms bestimmt.

Die Ergebnisse der endokrinologischen Abklärung sowie die hierbei ermittelten Gruppenunterschiede werden in *Tabelle 5* wiedergegeben.

**Tab. 5: Endokrinologische Labordiagnostik in der Morbiditäts-Kohorte bei Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms**

	<b>NFA</b> (n=123)	<b>MACS</b> (n=96)	<b>ACS</b> (n=41)	<b>Signifikanz</b> (p-Wert)
<b>Abklärung Hypercortisolismus</b>				
Serumcortisol im DST ( $\mu\text{g/dL}$ )	1,3 (0,5-1,8)	2,7 (1,9-5,0) <sup>1</sup>	8,1 (5,1-25,5) <sup>2</sup>	<0,001
ACTH ( $\text{ng/L}$ )	12,2 (5-46,7)	11,4 (4,2-40,8)	9,3 (2,0-34,4) <sup>3</sup>	n.s. (0,061)
Basales Serumcortisol ( $\mu\text{g/dL}$ )	10,0 (1,0-68,7)	12,2 (1,4-46) <sup>4</sup>	13,8 (4,5-26,1) <sup>5</sup>	<0,005
Freies Cortisol im 24h-Sammelurin ( $\mu\text{g/d}$ )	53,8 (4,4-407,8)	47,6 (2,6-273,7)	52,0 (4,4-347,0)	n.s.
Mitternachtscortisol im Speichel ( $\mu\text{g/dL}$ )	0,07 (0,02-1,3)	0,10 (0,02-1,0)	0,16 (0,02-1,6) <sup>6</sup>	n.s. (0,076)
Mitternachtscortisol im Serum ( $\mu\text{g/dL}$ )	4,0 (2,5-12,6)	5,8 (1,6-16,5)	6,4 (2,8-11,5)	n.s.
<b>Abklärung Hyperaldosteronismus</b>				
Aldosteron/Renin-Quotient	7,0 (0,2-147)	7,6 (0,1-334,4)	5,6 (0,4-70,8)	n.s.
<b>Abklärung Phäochromozytom</b>				
Metanephrine im Plasma ( $\text{ng/L}$ )	39,1 (10,3-167,4)	45,2 (2,3-328,2)	53,5 (9,2-113,2)	n.s.
Metanephrine im 24h-Sammelurin ( $\mu\text{g/d}$ )	106,0 (14,0-891,0)	127,0 (48,0-382,0)	87,0 (62,0-133,0)	n.s.
<b>Abklärung Hyperandrogenämie</b>				
17-OH-Progesteron ( $\mu\text{g/L}$ )	0,7 (0,1-4,0)	0,8 (0,09-4,8)	0,8 (0,06-3,4)	n.s.
DHEAS ( $\mu\text{g/dL}$ )	73,3 (0,3-721,4)	43,0 (14,6-518,0) <sup>7</sup>	44,5 (15,0-334,0) <sup>8</sup>	<0,001

**Legende:** Signifikante Gruppenunterschiede zeigten sich erwartungsgemäß beim Serumcortisol im DST und beim basalen Serumcortisol (niedrigste Werte jeweils bei NFA). Dagegen war das DHEAS bei NFA signifikant höher als bei MACS und ACS. Wie den gruppenspezifischen Angaben der minimalen und maximalen ACTH-Werte zu entnehmen ist, fanden sich in jeder Gruppe auch Ausreißer mit physiologischer ACTH-Konzentration. **Signifikanzangaben:** In der Spalte „Signifikanz“ sind die Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA, die alle drei NAPACA-Subgruppen miteinander vergleicht, wiedergegeben. Darüber hinaus wurden Untergruppen paarweise miteinander verglichen (siehe hochgestellte Zahlen): <sup>1</sup> p<0,001 (Referenzgruppe: NFA und ACS); <sup>2</sup> p<0,001 (Referenzgruppe: NFA und MACS); <sup>3</sup> p<0,05 (Referenzgruppe: NFA); <sup>4</sup> p<0,05 (Referenzgruppe: NFA); <sup>5</sup> p<0,005 (Referenzgruppe: NFA); <sup>6</sup> p<0,05 (Referenzgruppe: NFA); <sup>7</sup> p<0,001 (Referenzgruppe: NFA); <sup>8</sup> p<0,005 (Referenzgruppe: NFA).

**Abkürzungen:** ACS, Autonome Cortisol-Sekretion; ACTH, Adrenokortikotropes Hormon; DHEAS, Dehydroepiandrosteronsulfat; DST, Dexamethason-Suppressionstest; MACS, Mögliche autonome Cortisol-Sekretion; NAPACA, Nicht-Aldosteron-produzierendes adrenokortikales Adenom; NFA, Nicht-funktionelles Adenom; n.s., nicht signifikant; 17-OH-Progesteron, 17-alpha-Hydroxyprogesteron.

**Quelle:** Eigene Darstellung.

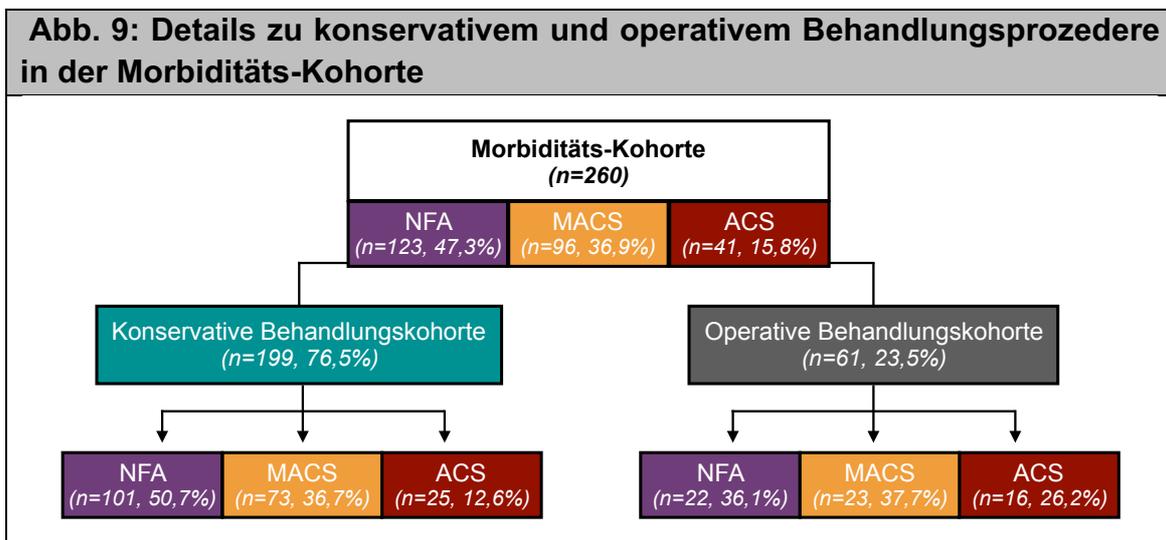
Wie bereits in *Kapitel 2.3* dargelegt, waren Fälle, bei denen sich im Rahmen der Datenerfassung Hinweise auf einen klinisch relevanten Hormonüberschuss (z.B. im Sinne eines Aldosteron-produzierenden Adenoms oder eines Phäochromozytoms) ergeben hatten, bereits im Rahmen des Identifikationsprozesses aus der Morbiditäts-Kohorte ausgeschlossen worden. Dementsprechend wies keiner der hier evaluierten Patienten Merkmale eines derartigen Hormonexzesses auf. Da sich die laborchemischen Messmethoden zwischen 1998 und 2017 zum Teil jedoch geändert hatten und die Laboranalysen bezüglich eines möglichen Aldosteron-, Katecholamin-

und Androgenexzesses nicht im Fokus dieser Arbeit standen, wurde auf eine detailliertere Aufarbeitung der erhobenen Messwerte verzichtet.

### 3.2.4 Therapeutisches Vorgehen

Insgesamt wurden 199 (76,5%) Patienten der Morbiditäts-Kohorte (n=260) konservativ behandelt. Von diesen Patienten hatten 101 (50,7%) ein NFA, 73 (36,7%) ein MACS und 25 (12,6%) ein ACS. Somit wurden signifikant mehr NFA-Patienten konservativ behandelt als MACS- und ACS-Patienten ( $p < 0,05$ ).

In *Abbildung 9* ist die Unterteilung der drei NAPACA-Subgruppen in Patienten mit konservativem und operativem Behandlungsprozedere dargestellt.



Legende: Flussdiagramm mit Aufgliederung der Morbiditäts-Kohorte in konservative und operative Behandlungskohorte und nachfolgender Unterteilung der jeweiligen Kohorten in die drei NAPACA-Subgruppen (unter Angabe der dazugehörigen Patientenzahlen).

Abkürzungen: ACS, Autonome Cortisol-Sekretion; MACS, Mögliche autonome Cortisol-Sekretion; NAPACA, Nicht-Aldosteron-produzierendes adrenokortikales Adenom; NFA, Nicht-funktionelles Adenom.

Quelle: Eigene Darstellung.

*Kapitel 3.3* und *Kapitel 3.4* spezifizieren die konservative bzw. operative Behandlungskohorte näher. Ein Vergleich zwischen konservativer und operativer Behandlungskohorte wird in *Kapitel 3.5* durchgeführt.

### **3.3 Auswertung der konservativen Behandlungskohorte**

#### **3.3.1 Charakterisierung**

Die Patienten der konservativen Behandlungskohorte (n=199) waren bei Erstdiagnose des NN-Inzidentaloms im Median 61 (20-82) Jahre alt und mit einem Anteil von 54,8% (n=109) mehrheitlich Frauen. Eine bilaterale NN-Raumforderung wiesen 34 (17,1%) Patienten der Kohorte auf. Der Zeitraum der Nachsorge betrug im Median 9,3 (2,0-20,0) Jahre. In den drei NAPACA-Subgruppen ergab sich bei diesen Angaben kein signifikanter Unterschied.

Weitere Charakteristika und ein Vergleich mit der operativen Behandlungskohorte sind *Tabelle 13* zu entnehmen.

#### **3.3.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren**

Der Zeitraum zwischen der Erstdiagnose des NN-Inzidentaloms und der ersten Vorstellung am Universitätsklinikum Würzburg betrug im Median 3 (0-126) Monate. Von der Erstdiagnose des NN-Inzidentaloms bis zur letzten aufgezeichneten Nachsorge vergingen im Median 9,3 (2,0-20,0) Jahre. Beide Zeitspannen unterschieden sich nicht wesentlich zwischen den drei NAPACA-Subgruppen.

*Tabelle 6* gibt einen Überblick über die klinischen Merkmale und Laborparameter bei Erstdiagnose bzw. bei der letzten erfassten Nachsorge in den drei NAPACA-Subgruppen.

**Tab. 6: Klinische und laborchemische Merkmale in der konservativen Behandlungskohorte bei Erstdiagnose und letzter Nachsorge**

	<b>NFA</b> (n=101)	<b>MACS</b> (n=73)	<b>ACS</b> (n=25)	<b>Signifikanz</b> (p-Wert)
Klinische und laborchemische Merkmale bei Erstdiagnose				
Body-Mass-Index (kg/m <sup>2</sup> )	28,1 (18,8-46,5)	27,8 (19,9-50,7)	26,2 (19,1-41,9)	n.s.
HbA1c (%)	5,7 (4,1-8,3)	5,9 (4,1-8,2)	6,1 (5,3-7,5)	n.s.
Gesamt-Cholesterin (mg/dL)	222 (162-341)	206 (110-336)	209 (101-322)	n.s.
LDL-Cholesterin (mg/dL)	123 (80-236)	116 (11-217)	113,5 (16-217)	n.s.
HDL-Cholesterin (mg/dL)	52 (30-117)	52 (16-100)	58,0 (28-96)	n.s.
Klinische und laborchemische Merkmale bei letzter Nachsorge				
Body-Mass-Index (kg/m <sup>2</sup> )	28,6 (18,3-50,9)	28,7 (21,5-45,2)	26,9 (22,0-49,8)	n.s.
HbA1c (%)	5,7 (4,8-11,3)	6,1 (4,6-8,8)	6,2 (5,3-9,2)	n.s.
Gesamt-Cholesterin (mg/dL)	174 (10-285)	191 (121-305)	197,5 (122-288)	n.s.
LDL-Cholesterin (mg/dL)	115 (57-184)	104 (34-203)	124 (43-173)	n.s.
HDL-Cholesterin (mg/dL)	56 (29-97)	57,5 (33-110)	50,0 (29-205)	n.s.

**Legende:** Beim Body-Mass-Index zeigten sich im Beobachtungsverlauf keine relevanten Veränderungen. Der HbA1c-Wert stieg im Beobachtungszeitraum bei allen drei NAPACA-Subgruppen an. Dabei war der HbA1c-Wert sowohl bei Erstdiagnose als auch bei der letzten Nachsorge bei NFA am niedrigsten und bei ACS am höchsten. Bezüglich der Dyslipidämie ergab sich bei Erstdiagnose keine eindeutige Tendenz. Dagegen zeigte sich bei der letzten Nachsorge, dass ACS das niedrigste HDL-Cholesterin sowie die höchsten Werte für Gesamt- und LDL-Cholesterin aufwies.

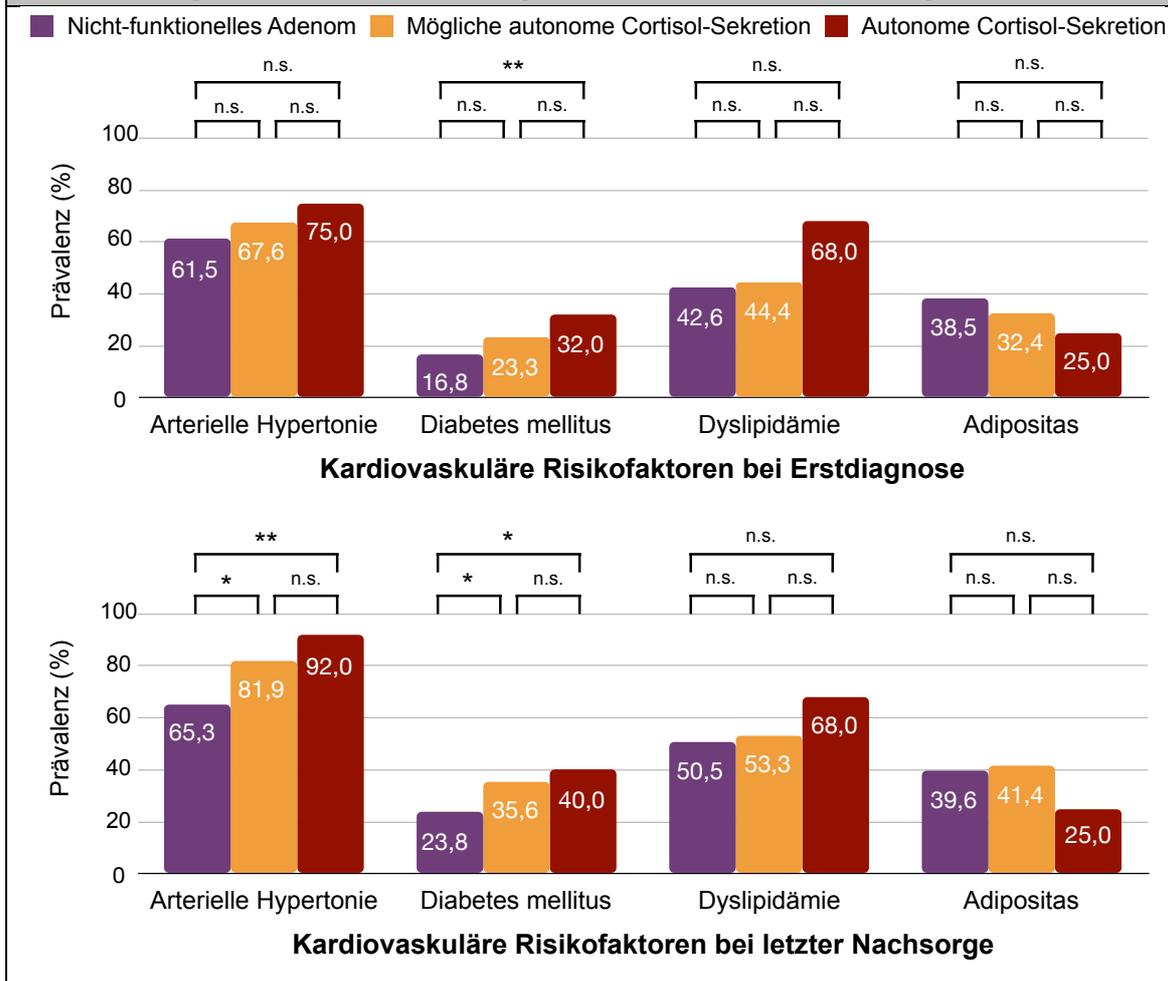
**Signifikanzangaben:** In der Spalte „Signifikanz“ sind die Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA, die alle drei NAPACA-Subgruppen miteinander vergleicht, wiedergegeben.

**Abkürzungen:** ACS, Autonome Cortisol-Sekretion; MACS, Mögliche autonome Cortisol-Sekretion; NAPACA, Nicht-Aldosteron-produzierendes adrenokortikales Adenom; NFA, Nicht-funktionelles Adenom; n.s., nicht signifikant.

**Quelle:** Eigene Darstellung.

Weiter wurde festgestellt, dass die Prävalenz der Komorbiditäten arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Dyslipidämie mit zunehmender Cortisol-Sekretion anstieg. Als Ausnahme ist die Adipositas zu nennen, welche bei NFA am häufigsten auftrat. Diese Trends waren sowohl bei der Erstdiagnose als auch bei der letzten erfassten Nachsorge zu erkennen. Zwischen der Erstdiagnose und der letzten Nachsorge wurde bei allen CV-Komorbiditäten ein Anstieg der Prävalenz verzeichnet. *Abbildung 10* visualisiert diese Ergebnisse.

**Abb. 10: Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren in der konservativen Behandlungskohorte bei Erstdiagnose und letzter Nachsorge**



**Legende:** Säulendiagramm mit Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren in den drei NAPACA-Subgruppen der konservativen Behandlungskohorte (bezogen auf die Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms und die letzte Nachsorge).

**Signifikanzangaben:**  $p < 0,05$  \*;  $p < 0,01$  \*\*;  $p < 0,001$  \*\*\*.

**Abkürzungen:** n.s., nicht signifikant.

**Quelle:** Eigene Darstellung.

Neben der Prävalenz der CV-Komorbiditäten wurden auch die Rate der Patienten mit Komorbiditäten-spezifischer Medikation und die Anzahl der eingesetzten Wirkstoffklassen analysiert. Dabei wurden jeweils Vergleiche zwischen Erstdiagnose und letzter Nachsorge sowie innerhalb der drei NAPACA-Subgruppen angestellt. Die hieraus resultierenden Ergebnisse werden in *Tabelle 7* präsentiert.

**Tab. 7: Medikation in der konservativen Behandlungskohorte bei Erstdiagnose und letzter Nachsorge**

	NFA (n=101)	MACS (n=73)	ACS (n=25)	Signifikanz (p-Wert)
Medikation bei Erstdiagnose				
Antihypertensive Medikation (n, %)	62 (63,3)	48 (65,8) <sup>1</sup>	18 (72,0) <sup>2</sup>	<0,001
- Anzahl der Präparate (n)	2 (1-4)	2,5 (1-6)	3 (1-5)	n.s.
Antidiabetische Medikation (n, %)	13 (12,9)	14 (19,2)	5 (20,0)	n.s.
- Anzahl der Präparate (n)	1 (1-3)	1 (1-4)	1 (1-2)	n.s.
Lipid-senkende Medikation (n, %)	15 (15,0)	16 (22,2)	5 (20,8)	n.s.
- Anzahl der Präparate (n)	1 (1-1)	1 (1-2)	1 (1-2)	n.s.
Medikation bei letzter Nachsorge				
Antihypertensive Medikation (n, %)	58 (57,4)	57 (80,3) <sup>3</sup>	20 (87,0) <sup>4</sup>	<0,001
- Anzahl der Präparate (n)	2 (1-4)	2 (1-7)	3 (1-8) <sup>5</sup>	<0,05
Antidiabetische Medikation (n, %)	20 (21,1)	19 (28,4)	8 (32,0)	n.s.
- Anzahl der Präparate (n)	1 (1-3)	1 (1-4)	1 (1-2)	n.s.
Lipid-senkende Medikation (n, %)	25 (25,5)	27 (37,0)	7 (28,0)	n.s.
- Anzahl der Präparate (n)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-3)	n.s.

Legende: NFA erhielten sowohl bei Erstdiagnose als auch bei letzter Nachsorge weniger Komorbiditäten-spezifischen Medikamente, vor allem hinsichtlich der antihypertensiven Therapie. Insgesamt stieg der Anteil der Patienten mit einer Komorbiditäten-spezifischen Medikation im Verlauf an (einzige Ausnahme: NFA mit antihypertensiver Medikation).

Signifikanzangaben: In der Spalte „Signifikanz“ sind die Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA, die alle drei NAPACA-Subgruppen miteinander vergleicht, wiedergegeben. Darüber hinaus wurden Untergruppen paarweise miteinander verglichen (siehe hochgestellte Zahlen): <sup>1</sup> p<0,001 (Referenzgruppe: NFA); <sup>2</sup> p<0,005 (Referenzgruppe: NFA); <sup>3</sup> p<0,005 (Referenzgruppe: NFA); <sup>4</sup> p<0,01 (Referenzgruppe: NFA); <sup>5</sup> p<0,01 (Referenzgruppe: NFA).

Abkürzungen: ACS, Autonome Cortisol-Sekretion; MACS, Mögliche autonome Cortisol-Sekretion; NAPACA, Nicht-Aldosteron-produzierendes adrenokortikales Adenom; NFA, Nicht-funktionelles Adenom; n.s., nicht signifikant.

Quelle: Eigene Darstellung.

### 3.3.3 Kardiovaskuläre Ereignisse

In der konservativen Behandlungskohorte (n=199) wurden nach der Erstdiagnose des NN-Inzidentaloms insgesamt 52 CV-Ereignisse gezählt. Diese traten bei 40 (20,1%) Personen auf. Aus dem Kreis der 40 betroffenen Patienten wurden bei 31 (77,5%) ein einzelnes CV-Ereignis und bei 7 (17,5%) zwei CV-Ereignisse beobachtet; je eine Person (je 2,5%) wies drei bzw. vier CV-Ereignisse auf. Die weitere Aufteilung innerhalb der drei NAPACA-Subgruppen sowie die Zeitpunkte der CV-Ereignisse bei

den betroffenen 9 Personen mit mehrmaligen Ereignissen werden in *Tabelle 8* präsentiert.

**Tab. 8: Kardiovaskuläre Ereignisse seit Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms in der konservativen Behandlungskohorte**

	NFA (n=101)	MACS (n=72)	ACS (n=25)
Personen mit 1 CV-Ereignis (n)	11	12	8
Personen mit 2 CV-Ereignissen (n) (davon gleichzeitige Ereignisse, n)	2 (2)	4 (2)	1 (1)
Personen mit 3 CV-Ereignissen (n) (davon gleichzeitige Ereignisse, n)	-	1 (0)	-
Personen mit 4 CV-Ereignissen (n) (davon gleichzeitige Ereignisse, n)	-	1 (je 2)	-
Gesamtzahl der CV-Ereignisse (n) (davon gleichzeitige Ereignisse, n)	15 (2)	27 (4)	10 (1)

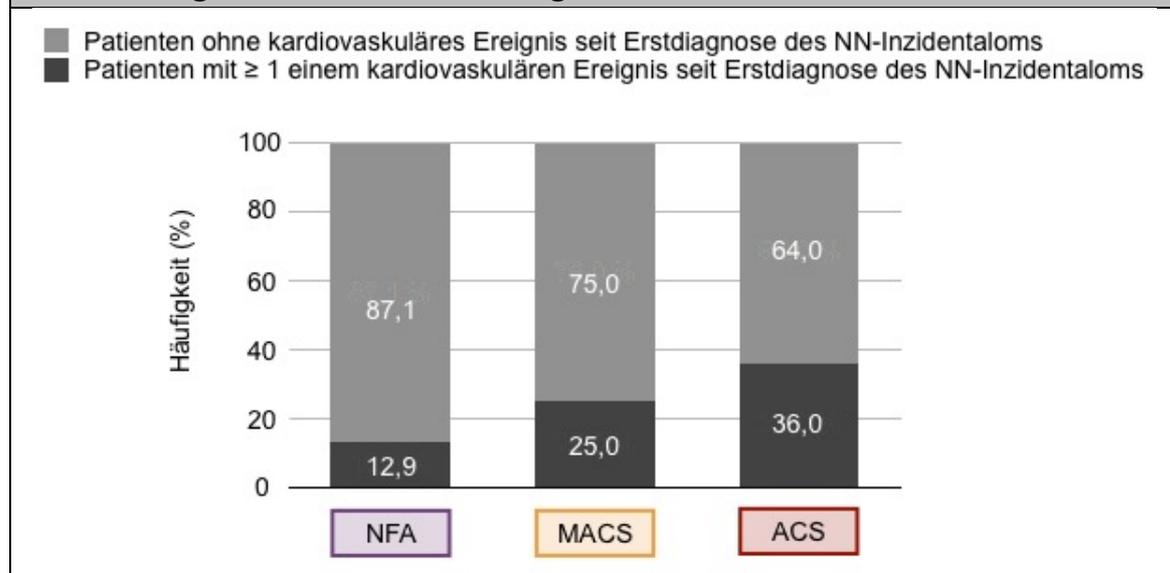
Legende: In der MACS-Gruppe war eine Person von insgesamt vier kardiovaskulären Ereignissen betroffen, von denen jeweils zwei zum gleichen Zeitpunkt auftraten.

Abkürzungen: ACS, Autonome Cortisol-Sekretion; CV, kardiovaskulär; MACS, Mögliche autonome Cortisol-Sekretion; NFA, Nicht-funktionelles Adenom.

Quelle: Eigene Darstellung.

Mit zunehmender Cortisol-Sekretion waren signifikant mehr Patienten von mindestens einem CV-Ereignis betroffen ( $p < 0,01$ ). Dieser Zusammenhang wird in *Abbildung 11* veranschaulicht.

**Abb. 11: Prävalenz kardiovaskulärer Ereignisse in der konservativen Behandlungskohorte nach Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms**



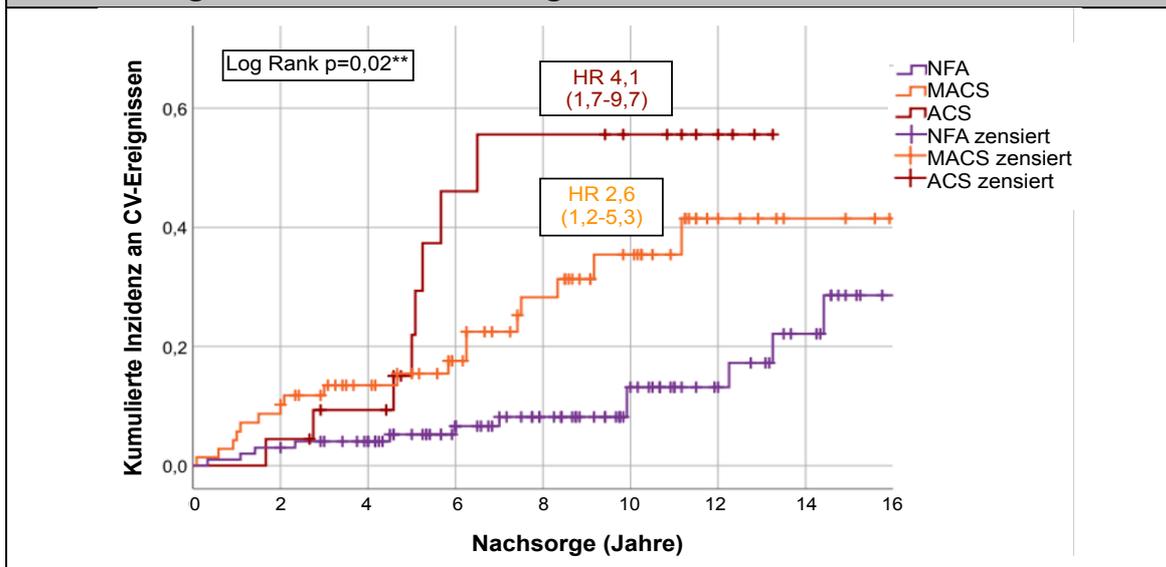
Legende: Gestapeltes Säulendiagramm mit Angabe der Prävalenz kardiovaskulärer Ereignisse nach Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms in der konservativen Behandlungskohorte (getrennte Darstellung für die drei NAPACA-Subgruppen).

Abkürzungen: ACS, Autonome Cortisol-Sekretion; MACS, Mögliche autonome Cortisol-Sekretion; NAPACA, Nicht-Aldosteron-produzierendes adrenokortikales Adenom; NFA, Nicht-funktionelles Adenom; NN, Nebenniere.

Quelle: Eigene Darstellung.

Das Risiko, nach Erstdiagnose des NN-Inzidentaloms ein CV-Ereignis zu erleiden, war im Vergleich zu den NFA-Patienten bei MACS 2,6-mal (95% Konfidenzintervall: 1,2-5,3;  $p < 0,05$ ) und bei ACS 4,1-mal (95% Konfidenzintervall: 1,7-9,7;  $p < 0,001$ ) höher. Die Inzidenzkurve der CV-Ereignisse in *Abbildung 12* veranschaulicht dieses Ergebnis.

**Abb. 12: Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse in der konservativen Behandlungskohorte nach Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms**



Legende: Kaplan-Meier-Kurve mit Darstellung der kumulierten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse nach Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms in der konservativen Behandlungskohorte (getrennte Darstellung für die drei NAPACA-Subgruppen).

Signifikanzangaben:  $p < 0,05$  \*;  $p < 0,01$  \*\*;  $p < 0,001$  \*\*\*.

Abkürzungen: ACS, Autonome Cortisol-Sekretion; CV, kardiovaskulär; HR, Hazard-Ratio; MACS, Mögliche autonome Cortisol-Sekretion; NAPACA, Nicht-Aldosteron-produzierendes adrenokortikales Adenom; NFA, Nicht-funktionelles Adenom.

Quelle: Eigene Darstellung.

Um den Einfluss verschiedener Variablen auf das Auftreten von CV-Ereignissen abzuklären, wurden eine univariate Cox-Regression und ein Cox-Regressionsmodell erstellt. Die univariate Analyse zeigte bei zunehmendem Alter, positiver Eigenanamnese für CV-Ereignisse, steigendem Serumcortisol im DST, steigendem HbA1c-Wert sowie bei Einsatz einer antihypertensiven Medikation einen signifikanten Effekt auf das Auftreten von CV-Ereignissen. Demgegenüber wurden mittels multivariater Analyse lediglich für eine Zunahme des Serumcortisols im DST und eine positive Eigenanamnese für vergangene CV-Ereignisse statistisch signifikante Effekte ermittelt. Wie in der Methodik dargelegt, wurden für die multivariate Analyse alle Variablen verwendet, die bei der univariaten Analyse als signifikante Einflussfaktoren identifiziert wurden. Die einzige Ausnahme stellte der HbA1c-Wert dar, dessen

Nichtberücksichtigung durch die unzureichende Datenquantität zu begründen ist. Die detaillierten Ergebnisse der Regressionsanalysen sind *Tabelle 9* zu entnehmen.

**Tab. 9: Univariate und rückwärts-bedingte Cox-Regressionsanalyse zur Ermittlung des Einflusses verschiedener Variablen auf die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse in der konservativen Behandlungskohorte**

Analysierte Variablen	Univariate Cox-Regression		Rückwärts-bedingte Cox-Regression im Modell (Likelihood Ratio)	
	Hazard-Ratio (95% CI)	p-Wert	Hazard-Ratio (95% CI)	p-Wert
Demographie				
Alter bei Erstdiagnose (Zunahme pro Lebensjahr)	1,04 (1,00-1,07)	<0,05	1,03 (0,99-1,07)	n.s.
Weibliches Geschlecht	1,71 (0,85-3,44)	n.s.	-	-
Anamnese				
Positive Eigenanamnese für CV-Ereignisse	2,85 (1,28-6,34)	<0,05	2,73 (1,20-6,22)	<0,05
Positive Familienanamnese für CV-Ereignisse	1,42 (0,69-2,93)	n.s.	-	-
Aktiver Nikotinkonsum	0,72 (0,28-1,85)	n.s.	-	-
Bekannte Depression	1,43 (0,48-4,23)	n.s.	-	-
Klinische Merkmale				
Body-Mass-Index (Zunahme um 1 kg/m <sup>2</sup> )	1,00 (0,93-1,06)	n.s.	-	-
Laborparameter				
Serumcortisol im DST (Zunahme um 1 µg/dL)	1,19 (1,05-1,38)	<0,01	1,18 (1,04-1,33)	<0,05
HbA1c (Zunahme um 1%)	2,13 (1,10-4,12)	<0,05 <sup>1</sup>	-	-
Gesamt-Cholesterin (Zunahme um 1 mg/dl)	1,00 (0,98-1,01)	n.s.	-	-
Kardiovaskuläre Komorbiditäten				
Bekannte arterielle Hypertonie	1,14 (0,63-3,45)	n.s.	-	-
Bekannter Diabetes mellitus	1,24 (0,54-2,85)	n.s.	-	-
Bekannte Dyslipidämie	1,73 (0,86-3,50)	n.s.	-	-
Bekannte Adipositas	0,91 (0,42-1,96)	n.s.	-	-
Medikation				
Antihypertensive Medikation	2,56 (1,21-5,43)	<0,05	1,62 (0,69-3,72)	n.s.
Antidiabetische Medikation	2,14 (0,92-5,02)	n.s. (0,079)	-	-
Lipid-senkende Medikation	2,03 (0,89-4,60)	n.s. (0,091)	-	-

**Legende:** Mittels univariater und multivariater Regressionsanalyse wurden ein steigendes Serumcortisol im DST sowie eine positive Eigenanamnese für kardiovaskuläre Ereignisse als signifikante Einflussfaktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse identifiziert. <sup>1</sup> Aufgrund der unzureichenden Datenquantität (Messwerte nur bei 43,7% verfügbar) floss der HbA1c-Wert nicht in die multivariate Analyse mit ein.

**Abkürzungen:** CV, kardiovaskulär; DST, Dexamethason-Suppressionstest; n.s., nicht signifikant.

**Quelle:** Eigene Darstellung.

Nach Erstdiagnose des NN-Inzidentaloms wurden in der NFA-Gruppe (n=101) 15, in der MACS-Gruppe (n=73) 27 und in der ACS-Gruppe (n=25) 10 CV-Ereignisse dokumentiert. Bei den insgesamt 52 erfassten CV-Ereignissen handelte es sich bei etwa der Hälfte (n=25, 48,1%) um kardiale Ereignisse, gefolgt von thromboembolischen Ereignissen (n=17, 32,7%) und Schlaganfällen (n=10, 19,2%). Sowohl bei den kardialen als auch bei den thromboembolischen Ereignissen traten bei drei Patienten jeweils zwei Ereignisse zum gleichen Zeitpunkt auf. *Tabelle 10* gibt alle in der konservativen Behandlungskohorte nach Erstdiagnose aufgetretenen CV-Ereignisse wieder. Dabei wird nach NAPACA-Subgruppen unterschieden und angegeben, ob sich die CV-Ereignisse zum selben Zeitpunkt ereigneten. Signifikante Unterschiede zwischen den NAPACA-Subgruppen ergaben sich nicht.

**Tab. 10: Kardiovaskuläre Ereignisse nach Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms in der konservativen Behandlungskohorte**

CV-Ereignis	Gesamtzahl (n=52, %)	NFA (n=15, %)	MACS (n=27, %)	ACS (n=10, %)
Kardiale Ereignisse (n, %)	25 (48,1)	9 (60)	15 (55,6)	3 (30,0)
Akuter Myokardinfarkt (STEMI oder NSTEMI) (n)	6	2	2	2
Koronare Herzkrankheit (mit Intervention) (n)	19	7	11	1
- Zwei kardiale Ereignisse zum gleichen Zeitpunkt (n)	3	1	2	0
Thromboembolische Ereignisse (n, %)	17 (32,7)	4 (26,7)	8 (29,6)	5 (50,0)
Tiefe Beinvenenthrombose (n)	12	3	6	3
Lungenarterienembolie (n)	5	1	2	2
- Zwei thromboembolische Ereignisse zum gleichen Zeitpunkt (n)	3	1	1	1
Apoplex (n, %)	10 (19,2)	2 (13,3)	6 (22,2)	2 (20,0)

Legende: Vorrangig waren kardiovaskuläre Ereignisse zu beobachten, gefolgt von thromboembolischen Ereignissen und Apoplex (allerdings hohe Variabilität zwischen den drei NAPACA-Subgruppen). Bei den kardialen Interventionen wurden z.B. perkutane transluminale Koronarangioplastien und Bypass-Operationen erfasst.

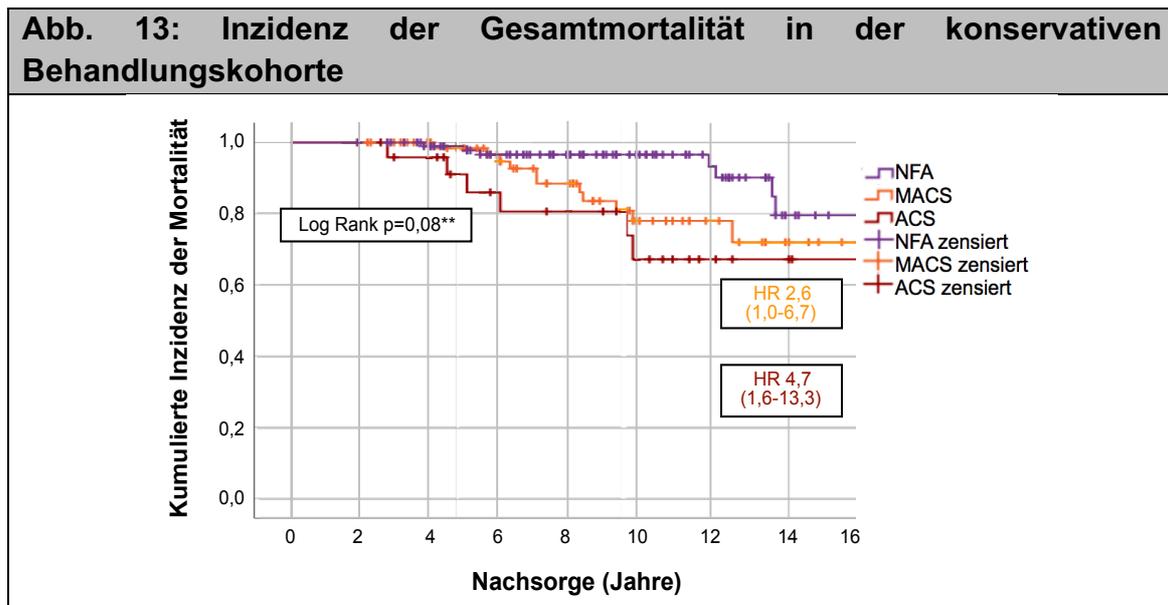
Abkürzungen: ACS, Autonome Cortisol-Sekretion; MACS, Mögliche autonome Cortisol-Sekretion; NAPACA, Nicht-Aldosteron-produzierendes adrenokortikales Adenom; NFA, Nicht-funktionelles Adenom; NSTEMI, Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt; STEMI, ST-Hebungsmyokardinfarkt.

Quelle: Eigene Darstellung.

### 3.3.4 Kardiovaskuläre Mortalität

Die detaillierte Untersuchung der Mortalität ist Bestandteil der Arbeit Sarah Morells [9]. Deshalb wird dieser Aspekt hier auf die drei NAPACA-Subgruppen ohne Adrenalektomie beschränkt.

In der konservativen Behandlungskohorte (n=199) verstarben während des Beobachtungszeitraums 25 (12,6%) Patienten. Bei den NFA betrug der Anteil der Verstorbenen 6,9% (7 von 101), bei den MACS 15,1% (11 von 73) und bei den ACS 28,0% (7 von 25). Damit unterschieden sich die Mortalitätsraten der drei NAPACA-Subgruppen signifikant voneinander ( $p < 0,05$ ), wobei vor allem NFA und ACS ( $p < 0,005$ ) divergierten. Zwischen NFA und MACS ( $p = 0,083$ ) sowie MACS und ACS ( $p = 0,152$ ) wurde dagegen kein wesentlicher Unterschied festgestellt. *Abbildung 13* veranschaulicht diese Zusammenhänge anhand der Inzidenzkurven.



Legende: Kaplan-Meier Kurve mit Darstellung des kumulierten Überlebens nach Erstdiagnose in Bezug auf die Gesamtmortalität in den drei NAPACA-Subgruppen der konservativen Behandlungskohorte. Signifikanzangaben:  $p < 0,05$  \*;  $p < 0,01$  \*\*;  $p < 0,001$  \*\*\*.

Abkürzungen: ACS, Autonome Cortisol-Sekretion; HR, Hazard-Ratio; MACS, Mögliche autonome Cortisol-Sekretion; NAPACA, Nicht-Aldosteron-produzierendes adrenokortikales Adenom; NFA, Nicht-funktionelles Adenom.

Quelle: Eigene Darstellung.

Die Todesursache konnte bei 17 der 25 (68,0%) Verstorbenen ermittelt werden (NFA, n=5; MACS, n=7; ACS, n=5). Insgesamt waren maligne Erkrankungen führend, gefolgt von CV-Ereignissen (siehe *Tabelle 11*). Bei der NFA- und MACS-Gruppe stellten maligne Erkrankungen die häufigste Todesursache dar, während bei der ACS-Gruppe die CV-Ereignisse führend waren.

**Tab. 11: Todesursachen in der konservativen Behandlungskohorte**

	NFA (n=101)	MACS (n=72)	ACS (n=25)	Signifikanz (p-Wert)
Verstorbene Patienten (n, %)	7 (6,9)	11 (15,1)	7 (28,0) <sup>1</sup>	<0,05
Verstorbene mit bekannter Todesursache (n)	5	7	5	-
- Maligne Erkrankung (n, %)	3 (60,0)	4 (57,1)	1 (20,0)	n.s.
- CV-Ereignis (n, %)	1 (20,0)	3 (42,9)	3 (60,0) <sup>2</sup>	<0,05
- Infektiöses Geschehen (n, %)	1 (20,0)	0	1 (20,0)	n.s.

**Legende:** Von den NFA verstarben signifikant weniger Patienten als von den MACS und ACS. Während bei NFA und MACS maligne Erkrankungen die häufigste Todesursache darstellten, waren bei ACS kardiovaskuläre Ereignisse führend.

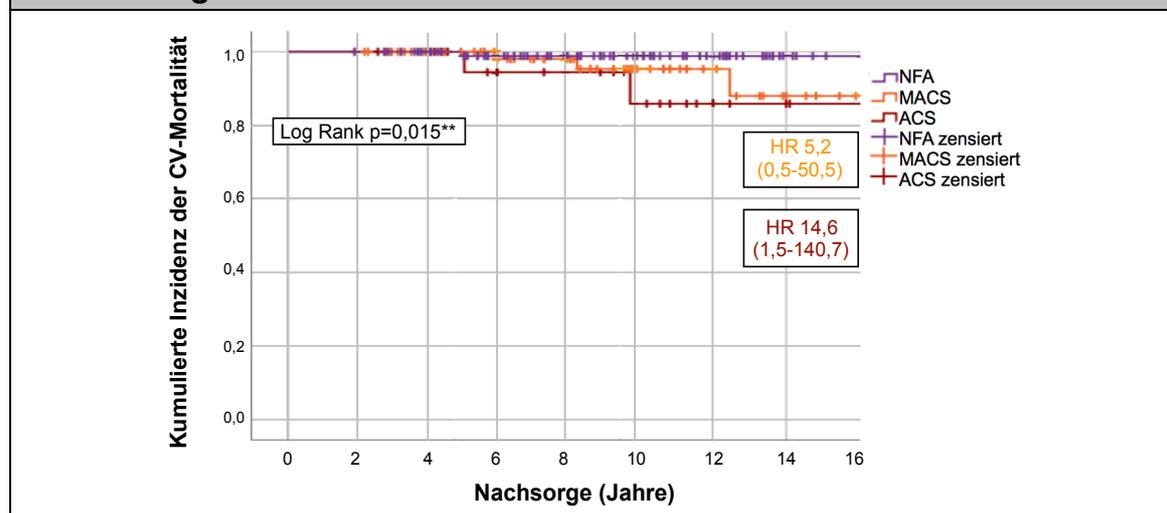
**Signifikanzangaben:** In der Spalte „Signifikanz“ sind die Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA, die alle drei NAPACA-Subgruppen miteinander vergleicht, wiedergegeben. Darüber hinaus wurden Untergruppen paarweise miteinander verglichen (siehe hochgestellte Zahlen): <sup>1</sup> p<0,005 (Referenzgruppe: NFA); <sup>2</sup> p<0,005 (Referenzgruppe: NFA).

**Abkürzungen:** ACS, Autonome Cortisol-Sekretion; CV, kardiovaskulär; MACS, Mögliche autonome Cortisol-Sekretion; NFA, Nicht-funktionelles Adenom; n.s., nicht signifikant.

**Quelle:** Eigene Darstellung.

Die CV-spezifische Mortalität in den drei NAPACA-Subgruppen ohne Adrenalektomie wird in *Abbildung 14* wiedergegeben. Am Ende der Nachsorge war die CV-Mortalität im Vergleich zu NFA bei MACS nicht signifikant (p=0,154) und bei ACS signifikant erhöht (p<0,05).

**Abb. 14: Inzidenz der kardiovaskulären Mortalität in der konservativen Behandlungskohorte**



**Legende:** Kaplan-Meier Kurve mit Darstellung des kumulierten Überlebens nach Erstdiagnose in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität in den drei NAPACA-Subgruppen der konservativen Behandlungskohorte.

**Signifikanzangaben:** p<0,05 \*; p<0,01 \*\*; p<0,001 \*\*\*.

**Abkürzungen:** ACS, Autonome Cortisol-Sekretion; HR, Hazard-Ratio; MACS, Mögliche autonome Cortisol-Sekretion; NAPACA, Nicht-Aldosteron-produzierendes adrenokortikales Adenom; NFA, Nicht-funktionelles Adenom.

**Quelle:** Eigene Darstellung.

### **3.4 Auswertung der operativen Behandlungskohorte**

#### **3.4.1 Charakterisierung**

Wie in *Abbildung 9* dargelegt, erfolgte bei 61 (23,5%) Patienten der Morbiditäts-Kohorte (n=260) eine Adrenalektomie.

Bezüglich der Anzahl der erfolgten Adrenalektomien war bei den drei NAPACA-Subgruppen ein signifikanter Unterschied zu erkennen. Patienten mit NFA (n=22, 17,9%) wurden signifikant seltener operiert als Patienten mit MACS (n=23, 24,0%) bzw. ACS (n=16, 39,0%) ( $p < 0,05$ ).

Die Indikation für eine Operation wurde am häufigsten aufgrund einer unklaren Dignität der NN-Raumforderung (n=30, 53,6%) gestellt, gefolgt von einer zuvor nachgewiesenen Hormonaktivität der NN-Raumforderung (n=14, 25,0%). Weitere Gründe, die zu einer Adrenalektomie führten, waren z.B. eine Kombination beider Faktoren oder ein Operationswunsch des Patienten.

*Tabelle 12* gibt Einzelheiten zur Operation für die drei NAPACA-Subgruppen wieder. In der operativen Behandlungskohorte mit 38 (62,3%) Frauen lag das Alter bei Erstdiagnose des NN-Inzidentaloms bei 53,0 (23-79) Jahren. Die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose der NN-Raumforderung und der Adrenalektomie betrug im Median 5,0 (0-148) Monate. Der mediane Nachsorgezeitraum von der Adrenalektomie bis zur letzten Nachsorge lag bei 6,0 (1-18) Jahren.

Unter den 61 operierten NN-Raumforderungen stellten unilaterale Prozesse mit 51 (83,6%) Fällen den Hauptanteil dar. Bei den 10 (16,4%) Patienten mit bilateraler NN-Raumforderung erfolgte entweder eine einseitige Adrenalektomie (n=8, 80,0%) oder eine einseitige Adrenalektomie mit zusätzlicher kontralateraler Adenomenukleation (n=2, 20,0%).

Die Mehrzahl der Fälle (n=43, 84,3%) wurde laparoskopisch operiert, eine offene Operation wurde bei 8 (15,7%) Patienten durchgeführt. Bei den restlichen 10 operierten Patienten wurde der operative Zugangsweg nicht angegeben. Die Verweildauer im Krankenhaus betrug im Median 5,0 (2-24) Tage. Bei 54 der operativ Behandelten waren Aussagen zu potentiellen Komplikationen möglich, letztere traten bei 13 (24,1%) dieser Fälle auf. Hierzu zählten u.a. Infektionen, Allergien auf Medikamente, Lymphabflussstörungen, Blutungen oder Hämatome.

Eine perioperative Substitution mit Hydrocortison erhielten 23 der 49 (46,9%) adrenaletomierten Patienten. Nach der Adrenaletomie kam es bei 19 von 56 (33,9%) diesbezüglich evaluierbaren Patienten zu einer primären NN-Rinden-Insuffizienz, welche im Median 9 (1-131) Monate anhielt. Sowohl die perioperative Substitution mit Hydrocortison als auch die Rate der postoperativen NN-Rinden-Insuffizienzen traten hoch signifikant seltener bei NFA als bei MACS oder ACS auf (jeweils  $p < 0,001$ ). Zu erwähnen ist, dass sich vor der Adrenaletomie bei einem initial als NFA klassifizierten Patienten das hormonelle Sekretionsmuster zur ACS hin verändert hatte. Dies erklärt die Notwendigkeit einer perioperativen Hydrocortison-Gabe und die Dauer der postoperativen NN-Insuffizienz in der NFA-Gruppe.

Im pathologischen Befund wurden von den insgesamt 61 operierten NN-Raumforderungen 51 (83,6%) als Adenom und 10 (16,4%) als Myelolipom klassifiziert. Die mediane Größe der NN-Raumforderung wurde im pathologischen Befund mit 46 (15-100) mm angegeben. Zwischen Adenomen und Myelolipomen ergab sich hinsichtlich der medianen Größe kein signifikanter Unterschied (45 vs. 65 mm, n.s.). Bei der histopathologischen Untersuchung waren hinsichtlich der Verteilung Adenom vs. Myelolipom keine signifikanten Unterschiede in den drei NAPACA-Subgruppen erkennbar.

**Tab. 12: Charakteristika der operativen Behandlungskohorte**

	NFA (n=22)	MACS (n=23)	ACS (n=16)	Signifikanz (p-Wert)
Demographie				
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	52,5 (23-78)	59 (31-78)	50 (28-70)	n.s. (0,086)
Frauen (n, %)	12 (54,5)	16 (69,6)	10 (62,5)	n.s.
Zeitraum von Erstdiagnose bis Adrenalektomie (Monate)	5 (1-148)	9 (0-144)	5 (0-18)	n.s.
Zeitraum von Adrenalektomie bis letzte Nachsorge (Monate)	56 (14-118)	61 (6-214)	114 (27-117) <sup>2</sup>	<0,05
Tumorcharakteristika				
Unilaterale Lokalisation (n, %)	19 (86,4)	21 (91,3)	11 (68,8)	n.s.
Linksseitige Raumforderung (n, %)	11 (57,9)	9 (42,9)	8 (72,7)	n.s.
Tumordurchmesser bei erster Bildgebung (mm)	39 (16-80)	41 (10-75)	40 (27-94)	n.s.
Chirurgische Eckdaten				
Minimalinvasive Chirurgie (n, %)	15 (75,0)	17 (89,5)	11 (91,7)	n.s.
Dauer des Krankenhaus- aufenthaltes (Tage)	6 (4-16)	5,0 (4-24)	5,5 (2-12)	n.s.
Komplikationen (n, %) <sup>1</sup>	7 (35,0)	5 (25)	1 (7,1)	n.s.
Primäre NN-Insuffizienz				
Perioperative Substitution mit Hydrocortison (n, %)	1 (5,3)	10 (58,8) <sup>3</sup>	12 (92,3) <sup>4</sup>	<0,001
Postoperative NN-Insuffizienz (n, %)	1 (4,5)	9 (42,9) <sup>5</sup>	9 (64,3) <sup>6</sup>	<0,001
Dauer der NN-Insuffizienz (Monate)	47 (-)	4,5 (1-41)	17 (1-131)	n.s.

Legende: In der operativen Behandlungskohorte wurden ACS signifikant häufiger perioperativ mit Hydrocortison substituiert. Die Rate an postoperativen NN-Rinden-Insuffizienzen war bei ACS signifikant am höchsten. Überdies wiesen ACS den längsten Nachsorgezeitraum auf. <sup>1</sup> Komplikationen wie z.B. Blutungen, Infektionen oder Allergien.

Signifikanzangaben: In der Spalte „Signifikanz“ sind die Ergebnisse der einfaktoriellen ANOVA, die alle drei NAPACA-Subgruppen miteinander vergleicht, wiedergegeben. Darüber hinaus wurden Untergruppen paarweise miteinander verglichen (siehe hochgestellte Zahlen): <sup>2</sup> p<0,01 (Referenzgruppe: NFA); <sup>3</sup> p<0,005 (Referenzgruppe: NFA); <sup>4</sup> p<0,001 (Referenzgruppe: NFA); <sup>5</sup> p<0,005 (Referenzgruppe: NFA); <sup>6</sup> p<0,005 (Referenzgruppe: NFA).

Abkürzungen: ACS, Autonome Cortisol-Sekretion; MACS, Mögliche autonome Cortisol-Sekretion; NFA, Nicht-funktionelles Adenom; NN, Nebenniere; n.s., nicht signifikant.

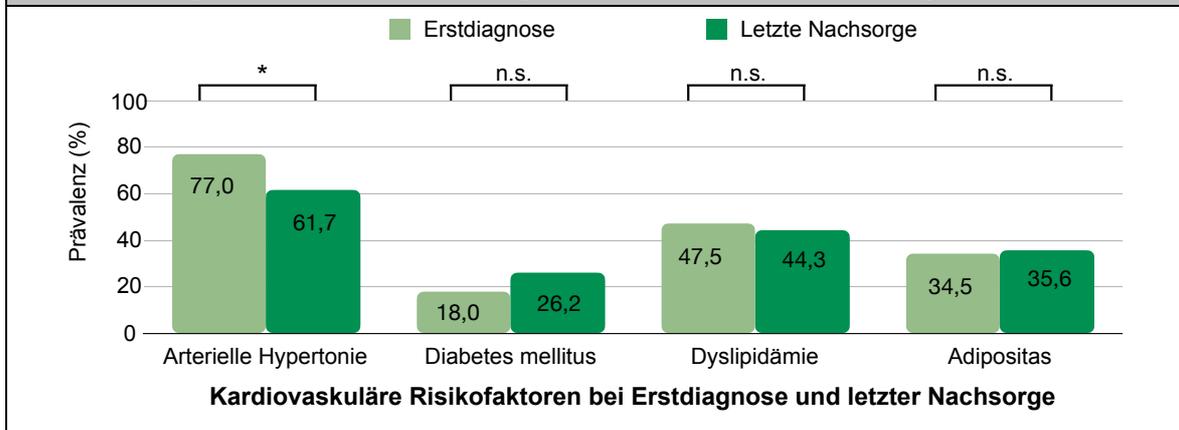
Quelle: Eigene Darstellung.

### 3.4.2 Entwicklung der kardiovaskulären Risikofaktoren

Die Entwicklung der CV-Risikofaktoren seit Erstdiagnose des NN-Inzidentaloms wurde ebenfalls untersucht. In der operativen Behandlungskohorte lag der mediane Beobachtungszeitraum zwischen Erstdiagnose und letzter Nachsorge bei 7,4 (2,1-20,8) Jahren und zwischen Operation und letzter Nachsorge bei 6,7 (1,5-14,2) Jahren. *Abbildung 15* visualisiert die Häufigkeit der CV-Komorbiditäten bei Erstdiagnose und

bei letzter Nachsorge (die vergleichende Abbildung zum Prävalenzverlauf innerhalb der konservativen Behandlungskohorte gibt *Abbildung 10* wieder).

**Abb. 15: Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren in der operativen Behandlungskohorte bei Erstdiagnose und letzter Nachsorge**



Legende: Säulendiagramm zum Prävalenz-Vergleich kardiovaskulärer Risikofaktoren zum Zeitpunkt von Erstdiagnose und letzter Nachsorge in der operativen Behandlungskohorte.

Signifikanzangaben:  $p < 0,05$  \*;  $p < 0,01$  \*\*;  $p < 0,001$  \*\*\*.

Abkürzungen: n.s., nicht signifikant.

Quelle: Eigene Darstellung.

### 3.5 Vergleich von konservativer und operativer Behandlungskohorte

#### 3.5.1 Vergleich relevanter Basischarakteristika

Das mediane Alter bei Erstdiagnose des NN-Inzidentaloms war in der konservativen Behandlungskohorte signifikant höher als in der operativen Behandlungskohorte. Des Weiteren war das Serumcortisol nach 1-mg DST bei der konservativen Behandlungskohorte signifikant niedriger. *Tabelle 13* vergleicht relevante Charakteristika der konservativen und operativen Behandlungskohorte.

**Tab. 13: Vergleich relevanter Basischarakteristika zwischen konservativer und operativer Behandlungskohorte**

	Konservative Behandlungskohorte (n=199)	Operative Behandlungskohorte (n=61)	Signifikanz (p-Wert)
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	61 (20-82)	53 (23-78)	<0,01
Frauen (n, %)	109 (54,8)	38 (62,3)	n.s.
Bilaterale Lokalisation (n, %)	34 (17,1)	9 (15,8)	n.s.
Serumcortisol im DST ( $\mu\text{g/dL}$ )	1,8 (0,5-21,5)	2,45 (0,5-25,5)	<0,05
Nachsorge (Jahre)	9,3 (2,0-20,0)	7,4 (2,1-20,8)	n.s. (0,087)
Verstorbene (n, %)	25 (12,6)	8 (13,1)	n.s.

Legende: Patienten der operativen Behandlungskohorte waren signifikant jünger und wiesen im DST ein signifikant höheres Serumcortisol auf als Patienten der konservativen Behandlungskohorte. Weitere Charakteristika unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen hingegen nicht relevant voneinander.

Abkürzungen: DST, Dexamethason-Suppressionstest; n.s., nicht signifikant.

Quelle: Eigene Darstellung.

### 3.5.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des NN-Inzidentaloms war die Prävalenz von arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und Adipositas bei konservativ und operativ behandelten Patienten vergleichbar. Bei der letzten Nachsorge traten die Komorbiditäten bei den konservativ Behandelten häufiger auf als bei den operativ Behandelten. Weitere Einzelheiten sind *Tabelle 14* zu entnehmen.

**Tab. 14: Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren in der konservativen und operativen Behandlungskohorte bei Erstdiagnose und letzter Nachsorge**

	Konservative Behandlungskohorte (n=199)	Operative Behandlungskohorte (n=61)	Signifikanz (p-Wert)
Erstdiagnose			
Arterielle Hypertonie (n, %)	149 (74,9)	47 (77,0)	n.s.
Diabetes mellitus (n, %)	42 (21,1)	11 (18,0)	n.s.
Dyslipidämie (n, %)	92 (46,5)	29 (47,5)	n.s.
Adipositas (n, %)	66 (34,6)	20 (34,5)	n.s.
Letzte Nachsorge			
Arterielle Hypertonie (n, %)	149 (74,9)	37 (61,7)	<0,05
Diabetes mellitus (n, %)	60 (30,2)	16 (26,2)	n.s.
Dyslipidämie (n, %)	107 (53,8)	27 (44,3)	n.s.
Adipositas (n, %)	75 (38,5)	21 (35,6)	n.s.

Legende: Bei Erstdiagnose waren die Prävalenzen der kardiovaskulären Risikofaktoren von konservativ und operativ behandelten Patienten vergleichbar. Dagegen waren diese Prävalenzen bei der letzten Nachsorge bei der operativen Behandlungskohorte niedriger. Innerhalb der operativen Behandlungskohorte verringerte sich zwischen Erstdiagnose und letzter Nachsorge die Prävalenz von arterieller Hypertonie und Dyslipidämie.

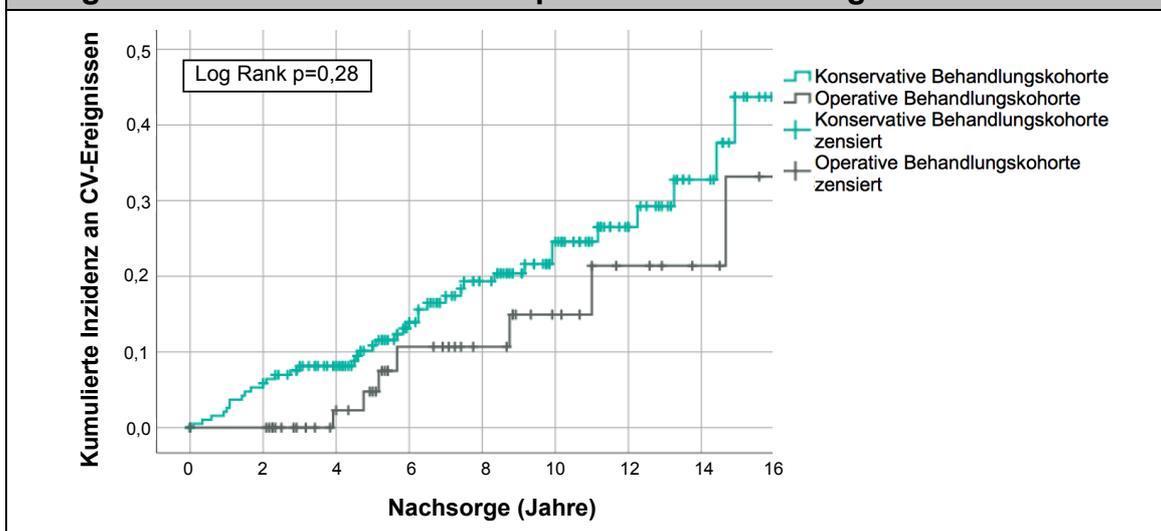
Abkürzung: n.s., nicht signifikant.

Quelle: Eigene Darstellung.

### 3.5.3 Kardiovaskuläre Ereignisse

Während bei der konservativen Behandlungskohorte (n=199) bei 39 (19,6%) Personen mindestens ein CV-Ereignis nach Erstdiagnose des NN-Inzidentaloms auftrat, waren davon in der operativen Behandlungskohorte (n=61) 8 (13,1%) Personen betroffen (n.s.). *Abbildung 16* veranschaulicht die Inzidenz an CV-Ereignisse im Beobachtungszeitraum. Die konservative Behandlungskohorte wies stets ein höheres kumuliertes Risiko für die Entwicklung eines CV-Ereignisses auf als die operative Behandlungskohorte. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

**Abb. 16: Inzidenz der nach Erstdiagnose beobachteten kardiovaskulären Ereignisse in konservativer und operativer Behandlungskohorte**



Legende: Kaplan-Meier mit Darstellung der kumulierten Inzidenz für nach Erstdiagnose beobachtete kardiovaskuläre Ereignisse in der konservativen und der operativen Behandlungskohorte.

Abkürzungen: CV, kardiovaskulär.

Quelle: Eigene Darstellung.

## 3.6 Auswertung spezieller Kollektive

### 3.6.1 Vergleich zwischen uni- und bilateralen Nebennieren-Inzidentalomen

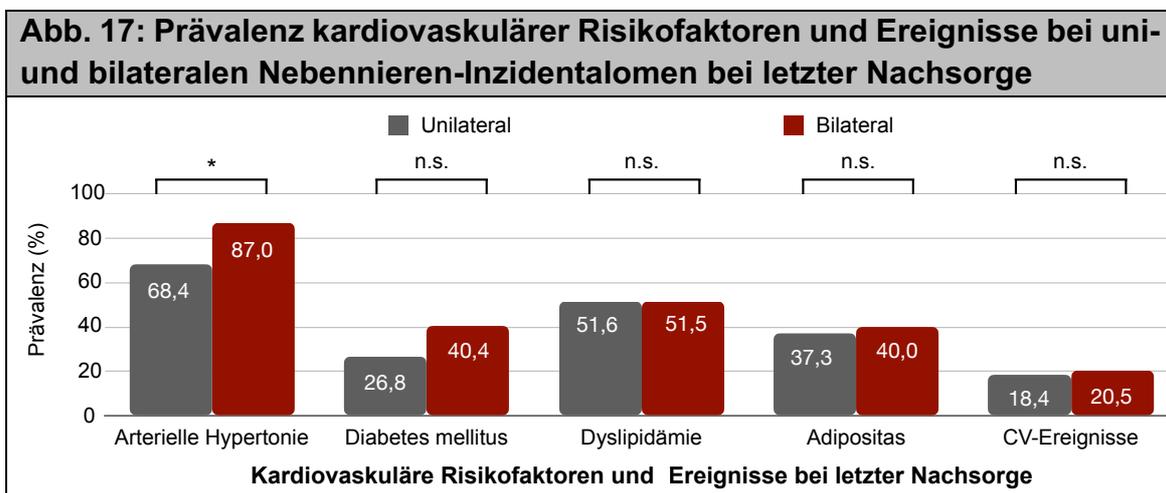
Für den Vergleich zwischen uni- und bilateralen NN-Inzidentalomen wurde die gesamte Morbiditäts-Kohorte (n=260) betrachtet. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug der Anteil der bilateralen Prozesse 16,5% (n=43) und stieg bis zur letzten radiologischen Bildgebung auf 18,1% (n=47) an (n.s.). Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung, des Alters bei Erstdiagnose, des Zeitraums der Nachsorge und

der Quote der Adrenalektomien waren die uni- und bilateralen NN-Inzidentalome gut miteinander vergleichbar (jeweils n.s.).

Bei Betrachtung des maximalen Durchmessers der NN-Raumforderung am Ende der Nachsorge war dieser bei den unilateralen Tumoren mit 25 (9-116) mm signifikant geringer als bei den bilateralen Tumoren mit 33 (16-106) mm ( $p < 0,01$ ).

Die hormonellen Eigenschaften der uni- und bilateralen NN-Inzidentalome unterschieden sich signifikant voneinander. Mit zunehmender Cortisol-Sekretion nahm der Anteil der unilateralen Prozesse ab und der der bilateralen Prozesse zu. *Tabelle 4* in *Kapitel 3.2.2* präzisiert die genannten Unterschiede zwischen uni- und bilateralen NN-Inzidentalomen bei den drei NAPACA-Subgruppen. Das Serumcortisol nach 1-mg DST betrug bei unilateralen NN-Inzidentalomen 1,8 (0,5-25,5)  $\mu\text{g/dL}$ , während es mit 3,5 (0,5-21,5)  $\mu\text{g/dL}$  bei bilateralen NN-Inzidentalomen signifikant höher war ( $p < 0,001$ ).

Die Prävalenz der CV-Komorbiditäten war am Ende der Nachsorge bei unilateralen NN-Raumforderungen tendenziell niedriger als bei bilateralen NN-Raumforderungen. Jedoch war der Unterschied lediglich bei der arteriellen Hypertonie signifikant ( $p < 0,05$ ). Die Anzahl an CV-Ereignissen nach Erstdiagnose war bei beiden Gruppen vergleichbar. *Abbildung 17* spezifiziert diese Ergebnisse.



**Legende:** Säulendiagramm mit Angabe der Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren und Ereignisse bei uni- bzw. bilateralen Nebennieren-Inzidentalomen zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge. Zu den kardiovaskulären Ereignissen wurden kardiale und thromboembolische Ereignisse sowie Apoplexe gezählt.

**Signifikanzangaben:**  $p < 0,05$  \*;  $p < 0,01$  \*\*;  $p < 0,001$  \*\*\*.

**Abkürzungen:** CV, kardiovaskulär; n.s., nicht signifikant.

**Quelle:** Eigene Darstellung.

Der Anteil der im Beobachtungsverlauf Verstorbenen war bei unilateralen (n=6, 12,7%) und bilateralen (n=27, 12,8%) NN-Inzidentalomen ebenfalls ähnlich.

### 3.6.2 Verlauf bei mehreren Dexamethason-Suppressionstests

Für die Verlaufsanalyse des Sekretionsmusters qualifizierten sich aus der Morbiditäts-Kohorte (n=260) 124 (47,7%) Patienten. Alle Fälle mussten hierzu mindestens zwei gültige DST aufweisen. Dabei wurden nur Werte miteinander verglichen, welche bis zu einer ggf. erfolgten Intervention (in der Regel einer Adrenalektomie) erhoben worden waren. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zählten 53 (42,7%) Patienten zur NFA-, 47 (37,9%) Patienten zur MACS- und 24 (19,4%) Patienten zur ACS-Subgruppe.

Im Median wurden 2 (2-11) DST durchgeführt. Der mediane Zeitraum zwischen dem ersten und dem letzten DST betrug 41 (3-214) Monate.

Kein Patient der Morbiditäts-Kohorte entwickelte im Verlauf ein florides Cushing-Syndrom. Bei 84 (67,7%) Patienten blieb das hormonelle Sekretionsmuster „stabil“. Während sich das Resultat des DST bei 19 (15,3%) Fällen „verbesserte“, trat bei 21 (16,9%) Fällen eine „Verschlechterung“ des DST auf. *Tabelle 15* gibt die Veränderungen des hormonellen Sekretionsmusters in den drei NAPACA-Subgruppen wieder.

**Tab. 15: Veränderungen des hormonellen Sekretionsmusters im Beobachtungsverlauf**

NAPACA-Subgruppe		Stratifikation gemäß DST bei Erstdiagnose		
		NFA (n=53)	MACS (n=47)	ACS (n=24)
Stratifikation gemäß letztem verfügbarem DST	NFA	stabil NFA 71,7%	verbessert 17,0%	verbessert 0%
	MACS	verschlechtert 20,8%	stabil MACS 70,2%	verbessert 45,8%
	ACS	verschlechtert 7,5%	verschlechtert 12,8%	stabil ACS 54,2%

Legende: Verlaufsbeurteilung des hormonellen Sekretionsmusters seit Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms (mit separater Betrachtung der drei NAPACA-Subgruppen). Eingeschlossen wurden ausschließlich Fälle, bei denen mehrere Dexamethason-Suppressionstests vorlagen. Anhand des letzten verfügbaren Dexamethason-Suppressionstests wurden 46 Patienten als NFA, 55 Patienten als MACS und 23 Patienten als ACS eingestuft.

Abkürzungen: ACS, Autonome Cortisol-Sekretion; DST, Dexamethason-Suppressionstest; MACS, Mögliche autonome Cortisol-Sekretion; NAPACA, Nicht-Aldosteron-produzierendes adrenokortikales Adenome; NFA, Nicht-funktionelles Adenom.

Quelle: Eigene Darstellung.

Die „stabil NFA“-Gruppe wies im Vergleich zu den übrigen Gruppen stets die geringste Prävalenz an arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und Adipositas auf. *Tabelle 16* fasst die Häufigkeiten für die einzelnen Gruppen mit mehrmaligem DST zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge zusammen.

**Tab. 16: Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren in Abhängigkeit des hormonellen Sekretionsmusters im Beobachtungsverlauf**

	Stabil NFA (n=38)	Stabil MACS und ACS (n=46)	Verbessert (n=19)	Verschlechtert (n=21)	Signifikanz (p-Wert)
Arterielle Hypertonie (n, %)	21 (55,3)	39 (84,8)	15 (78,9)	20 (95,2)	<0,005
Diabetes mellitus (n, %)	9 (23,7)	17 (37,0)	9 (47,4)	9 (42,9)	n.s. (0,075)
Dyslipidämie (n, %)	21 (55,3)	28 (60,9)	11 (57,9)	14 (66,7)	n.s.
Adipositas (n, %)	12 (31,6)	22 (47,8)	8 (42,1)	8 (38,1)	n.s.

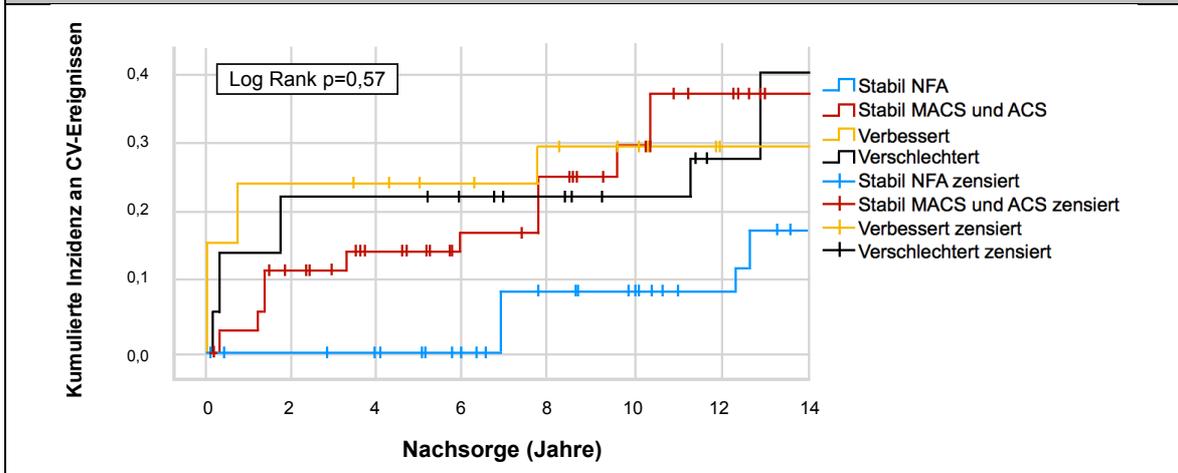
Legende: Zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge war die Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren in der „stabil NFA“-Gruppe am niedrigsten.

Abkürzungen: ACS, Autonome Cortisol-Sekretion; MACS, Mögliche autonome Cortisol-Sekretion; NFA, Nicht-funktionelles Adenom; n.s., nicht signifikant.

Quelle: Eigene Darstellung.

In dem Kollektiv, in welchem aufgrund mehrerer DST-Ergebnisse eine Verlaufsbeurteilung des Sekretionsmusters möglich war (n=124), ereigneten sich nach Erstdiagnose des NN-Inzidentaloms insgesamt 41 CV-Ereignisse. Diese traten bei 31 Personen auf (im Median 1 (1-3) Ereignisse pro Person). Für die erfassten CV-Ereignisse wurde erneut eine Inzidenzkurve erstellt. Für die Auswertung wurde zwischen „stabil NFA“, „stabil MACS und ACS“, „verbessert“ und „verschlechtert“ unterschieden. Aufgrund der deutlich abnehmenden Fallzahlen (nach 14 Jahren noch 73, nach 16 Jahren noch 32, nach 18 Jahren noch 21 und nach 20 Jahren noch 5 Patienten unter Beobachtung) wurde der betrachtete Zeitraum auf 14 Jahre begrenzt. Die „stabil NFA“-Gruppe wies innerhalb dieses Zeitraums stets das kumulativ geringste Risiko für CV-Ereignisse auf. Dagegen bestand für „stabil MACS und ACS“ sowie „verschlechtert“ das höchste kumulative Risiko, ein CV-Ereignis zu entwickeln. *Abbildung 18* visualisiert die beschriebenen Ergebnisse.

**Abb. 18: Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse nach Erstdiagnose in der Kohorte mit mehreren Dexamethason-Suppressionstests**



Legende: Kaplan-Meier Kurve mit Darstellung der kumulierten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse nach Erstdiagnose in der Kohorte mit mehreren Dexamethason-Suppressionstests.

Abkürzungen: ACS, Autonome Cortisol-Sekretion; CV, kardiovaskulär; MACS, Mögliche autonome Cortisol-Sekretion; NFA, Nicht-funktionelles Adenom.

Quelle: Eigene Darstellung.

## 4 DISKUSSION

### 4.1 Demographische und klinische Charakterisierung der Morbiditäts-Kohorte

#### 4.1.1 Demographie

Innerhalb unserer erheblich vorselektionierten Morbiditäts-Kohorte ergab die Klassifizierung anhand des DST einen Anteil der NFA von fast der Hälfte (47,3%), gefolgt von MACS (36,9%) und ACS (15,8%). In den wenigen Vorstudien [6-8], welche die identischen Grenzwerte für den DST wie in unserer Studie anwendeten, variierte der Anteil der NFA zwischen 45,5% und 65,1%, der MACS zwischen 29,8% und 44,6% sowie der ACS zwischen 5,1% und 9,2% [6-8]. Somit lag einzig der Anteil unserer ACS-Patienten etwas über dem bislang berichteten Durchschnitt. Bilaterale NN-Raumforderungen waren dabei häufiger mit einer MACS bzw. ACS assoziiert, was sich auch in zahlreichen Vorstudien [81-84] zeigte.

In der Morbiditäts-Kohorte lag der relative Frauenanteil bei 56,5%. Die NN-Inzidentalome wurden im Median mit 59,5 Jahren erstdiagnostiziert und waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vorrangig auf der linken Seite lokalisiert (51,3% links, 32,3% rechts, 16,5% beidseits). Eine vergleichbare Verteilung hinsichtlich Geschlecht [6-8, 46, 47, 85, 86], Alter bei Erstdiagnose [46, 47, 86-88] und Tumorlokalisierung [85, 89] wurde auch in zahlreichen anderen, weniger selektionierten Patientenkohorten und Metaanalysen beschrieben.

Gemäß der verfügbaren Literatur ist das Auftreten bilateraler NN-Raumforderungen bei der NAPACA-Entität mit einer Häufigkeit von 10,0-30,9% nicht selten [3, 46, 81, 82, 90, 91]. In guter Übereinstimmung hierzu beobachteten wir in unserer Morbiditäts-Kohorte bilaterale NN-Raumforderungen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in 16,5% der Fälle.

Zusammenfassend kommen wir somit zu dem Schluss, dass unsere monozentrische Morbiditäts-Kohorte hinsichtlich der Basischarakteristika einem typischen Patientenkollektiv mit NN-Inzidentalomen entspricht.

#### 4.1.2 Bildgebende Diagnostik

Innerhalb eines medianen Nachsorge-Zeitraums von 25 Monaten imponierte in der Morbiditäts-Kohorte eine stabile TumorgroÙe (im Median 0% Veränderung). Dieses Erkenntnis steht auch mit den Daten einer kürzlich publizierten Metaanalyse in Einklang [53]. Obwohl eine GroÙenzunahme für gewöhnlich als verdächtig eingestuft wird [4, 46] und immerhin 11,4% unserer Patienten mit einer initial adenomtypischen Bildgebung im Verlauf der Nachbeobachtung einen GroÙenprogress > 20% entwickelten, wurde bei keinem dieser Fälle eine maligne Entartung nachgewiesen. Vielmehr erfolgte bei 3 von 4 Patienten eine (letztlich aus klinischer Sicht nicht notwendige) Adrenalektomie. Trotz der geringen Fallzahl lässt sich folglich an unserer Kohorte die Forderung der ESE/ENSAT Leitlinie [4] nachvollziehen, bei unauffälliger Erstbildgebung auf weitere radiologische Untersuchungen zu verzichten, um so diagnostische und therapeutische MaÙnahmen ohne klinisch relevante Konsequenzen verhindern zu können.

In der Morbiditäts-Kohorte wurde der GroÙteil der NN-Inzidentalome (79,2%) initial bei einer CT- oder MRT-Untersuchung entdeckt. Hinsichtlich der radiologischen Dignitätsbeurteilung erzielte in unserer Analyse die Kontrastmittel-CT mit Washout-Analyse die höchste Spezifität (91,7%) zur Vorhersage eines benignen Befunds, gefolgt von der MRT mit Chemical-Shift-Imaging (84,4%) und der nativen CT (78,8%). Diese Daten lassen jedoch nicht zu, die diagnostische Wertigkeit des in der ESE/ENSAT Leitlinie [4] als Goldstandard angesehenen nativen CT kritisch zu hinterfragen, da mutmaÙlich benigne Befunde lediglich bei einer Minderheit (23,5%) histologisch gesichert wurden. In den übrigen Fällen wurde die NN-Raumforderung lediglich aufgrund weiterer Bildgebungen als benigne eingestuft.

Bei der Untersuchung der NN-Raumforderungen mittels FDG-PET ergab sich hinsichtlich Malignität eine falsch-positive Rate von 14,9%. Bei den sieben Patienten, die aufgrund einer vermehrten Tracer-Anreicherung einer Adrenalektomie zugeführt wurden, konnte ein maligner Prozess in allen Fällen histopathologisch ausgeschlossen werden. Jedoch ist zu bedenken, dass die FDG-PET im Gegensatz zur CT und MRT hauptsächlich der Erkennung maligner Erkrankungen dient [92, 93]. Auch in unserem Kollektiv wurde die Mehrheit der zuvor im CT oder MRT als suspekt gewerteten NN-Raumforderungen einem nachfolgenden FDG-PET unterzogen. Aufgrund des geringen Anteils an FDG-PET-Untersuchungen (n=47) in unserer Kohorte und des

offensichtlichen Selektionsbias (Würzburg stellt ein weltweites Referenzzentrum insbesondere auch für maligne Nebennierentumoren dar) sind die jetzigen Ergebnisse an einem größeren, nicht-selektionierten Kollektiv zu überprüfen. Bislang liegen erst wenige Studien zur diagnostischen Wertigkeit einer FDG-PET-Bildgebung bei NN-Inzidentalomen vor. In diesen wurde dargelegt, dass nicht nur maligne, sondern auch hormonell sezernierende NN-Raumforderungen (und hierbei insbesondere Cortisol-sezernierende Adenome) ein erhöhtes Tracer-Uptake aufweisen können [94-96]. Die vermehrte Tracer-Anreicherung wurde dabei auf den bei Hypercortisolismus gesteigerten Glukose-Metabolismus zurückgeführt [94]. In unserer Studie zeigten interessanterweise auch zwei NFA eine Tracer-Anreicherung. Neben dem auch schon von anderen beschriebenen Nachteil, dass somit offenkundig auch gutartige NN-Raumforderungen FDG-positiv sein können [97, 98], ist zu beachten, dass diese Modalität teurer und nur begrenzt verfügbar ist.

#### **4.1.3 Endokrinologische Diagnostik**

Obwohl die ACS-Gruppe der Morbiditäts-Kohorte im Median ein supprimiertes ACTH (< 10 ng/L) zeigte, waren auch Ausreißer mit physiologischer ACTH-Konzentration auffällig. Demnach ist es nicht verwunderlich, dass die Spezifität eines isoliert erniedrigten ACTH-Spiegels zur Identifikation einer ACS in der Literatur mit lediglich 50% (38-60%) angegeben wird [86]. Darüber hinaus zeigte sich in unserer Untersuchung erwartungsgemäß, dass die Messwerte des Mitternachtscortisols im Speichel und Serum von NFA über MACS zu ACS hin anstiegen. Einzig das freie Cortisol im 24h-Sammelurin zeigte keinen derartigen Trend auf. Keiner der genannten Parameter scheint sich jedoch als Screeningtest für MACS bzw. ACS zu eignen, was auch mehrere andere Studien so einschätzen [99-101]. Stattdessen wird allgemein der 1-mg DST als Goldstandard für die Diskrimination der drei NAPACA-Subgruppen angesehen [4]. Einige Publikationen [46, 56, 102-104] fordern für die Diagnose einer ACS die Kombination aus einem pathologischen DST und einem weiteren abnormalen Cushing-Test, um so Sensitivität und Spezifität zu verbessern. Die ESE/ENSAT Leitlinie [4] empfiehlt dagegen nur bei Patienten mit MACS bzw. ACS eine weitere Abklärung hinsichtlich eines möglichen Cushing-Syndroms. Für eine endgültige Aussage zur Sinnhaftigkeit weiterer Diagnostik abseits des 1-mg DST bedarf es

vermutlich großer prospektiver Kohortenstudien mit standardisierter Diagnostik, einem langen Beobachtungsverlauf und harten Endpunkten.

Einzelne Serien berichteten, dass bis zu 6,2% der Patienten mit einem initial unauffälligen Befund im Verlauf ein florides Cushing-Syndrom entwickeln [105]. In unserer Morbiditäts-Kohorte wurde diesbezüglich hingegen kein Patient während des Beobachtungszeitraums auffällig. Auch andere Studien (inklusive zweier großer Metaanalysen) kamen zu dem Schluss, dass die Gefahr eines sich im Verlauf ausbildenden floriden Cushing-Syndroms mit weniger als 0,5% der Fälle als sehr niedrig einzuschätzen sei [4, 53, 106]. Während somatische Mutationen im PRKACA-Gen, welches für die von zyklischem Adenosinmonophosphat abhängige Proteinkinase A codiert, beim floriden Cushing-Syndrom gehäuft vorkommen, konnten diese bei MACS bzw. ACS nicht nachgewiesen werden [29, 107]. Diese Resultate deuten zusammenfassend darauf hin, dass MACS und ACS keine Frühformen des floriden Cushing-Syndroms darstellen, sondern vielmehr als eigene Entitäten verstanden werden müssen. Die wenigen Einzelfälle, welche eine Entwicklung eines floriden Cushing-Syndroms oder eines anderen Hormonexzesses beschreiben, basieren demnach vermutlich am ehesten auf Zweiterkrankungen [53].

In unserer Studie blieb das initial festgestellte Sekretionsmuster bei der Mehrheit (67,7%) der Patienten über einen medianen Zeitraum von 41 Monaten unverändert. Demgegenüber nahm das Ausmaß der Cortisol-Sekretion in etwa gleichem Ausmaß zu (16,9%) bzw. ab (15,3%). Von den bei Erstdiagnose als NFA klassifizierten Patienten entwickelten 28,3% im Verlauf ein MACS oder ACS. Die wenigen Studien, die wie wir die in der ESE/ENSAT Leitlinie [4] genannten diagnostischen Kriterien und Grenzwerte anwendeten, ermittelten eine Progressionsrate von NFA hin zu MACS bzw. ACS zwischen 3,4% und 31,4% [6, 8, 108]. Mehrere Gruppen forderten daher, dass man bei initialem Nachweis eines NFA im weiteren Verlauf weitere DST durchführen sollte, um die potentielle Entwicklung eines Hypercortisolismus nicht zu versäumen [74, 108]. Für ein derartiges Vorgehen sprechen auch die Ergebnisse unserer aktuellen Studie, in der eine nicht unerhebliche Schwankungsbreite serieller DST-Ergebnisse nachgewiesen werden konnte.

Dagegen bezifferte eine neuere Metaanalyse [53] die Progressionsrate von NFA zu MACS bzw. ACS mit lediglich 4,3%. Durch diese Zahlen sahen auch Terzolo et al. [73]

die Aussage der ESE/ENSAT Leitlinie [4] bestätigt, bei Patienten mit initialem NFA nachfolgend keine weitere hormonelle Abklärung mehr vorzunehmen. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass nur eine Minderheit der in der Metaanalyse evaluierten Studien die in der ESE/ENSAT Leitlinie [4] postulierten diagnostischen Kriterien anwendete.

In unserer aktuellen Untersuchung sowie in mehreren vorangegangenen Studien wurde auch evaluiert, wie häufig aus einer MACS bzw. ACS ein NFA resultiert. Die Metaanalyse von Elhassan et al. [53] stellte diesbezüglich eine Konversionsrate von 2,1% fest. Einzelne Studien mit identischen diagnostischen Kriterien wie in unserer vorliegenden Studie gaben die Rate mit 10,0% an [108]. Wir ermittelten nun mit 26,8% eine deutlich höhere Rate. Die hohe Variabilität der Progressions- und Regressionsraten könnte durch die Unterschiede hinsichtlich der Nachsorgedauer, der Definition der NAPACA-Subgruppen und der Methodik erklärt sein.

#### **4.1.4 Operatives Vorgehen**

Während die überwiegende Mehrzahl der Patienten unserer Morbiditäts-Kohorte konservativ behandelt wurde, wurden 23,5% adrenaletomiert. Obwohl dabei regelhaft minimal-invasiv operiert wurde (Laparoskopie bei 84,3%), imponierte eine relativ hohe Komplikationsrate (mit unerwünschten postoperativen Ereignissen bei 13 von 54 evaluierbaren Patienten). In der Literatur wurde bei laparoskopischen Eingriffen im Bereich der NN eine deutlich geringere Komplikationsrate beschrieben [109-111]. Diese Diskrepanz ist mutmaßlich sowohl auf unterschiedliche Definitionen etwaiger Komplikationen als auch auf zentrumsspezifische Gegebenheiten zurückzuführen. So wurden die erfassten postoperativen Komplikationen allesamt im Universitätsklinikum Würzburg beobachtet, welches aus endokrinologischer und chirurgischer Sicht als ein Referenzzentrum für NN-Erkrankungen gilt. Diese Tatsache legt nahe, dass in Würzburg oftmals medizinisch anspruchsvolle Patienten operiert wurden. So betrug beispielsweise die mediane TumorgroÙe in unserer Kohorte 45 mm, die NN-Raumforderungen waren demnach relativ groÙ (gegenüber üblichen Tumordiametern von 29 bis 34 mm in der Literatur [111-113]). Unabhängig von der Expertise des jeweiligen Zentrums bzw. Chirurgen müssen demnach bei der Entscheidung für oder gegen ein operatives Vorgehen auch mögliche Komplikationen einer Adrenaletomie

in Betracht gezogen werden. Daher lässt sich auch die Forderung der ESE/ENSAT Leitlinie [4] nachvollziehen, dass diese Fälle in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen werden sollten.

Als vorrangige Indikation für eine Adrenalektomie wurde in unserem Studienkollektiv eine radiologisch unklare Dignität ermittelt, gefolgt von der Hormonaktivität. So wurden Angehörige der NFA-Gruppe am seltensten und der ACS-Gruppe am häufigsten operiert. In der Literatur lassen sich hierzu keine dezidierten Angaben finden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die von uns beobachteten Zusammenhänge allgemeingültig sein dürften.

Sowohl eine perioperative Substitution mit Hydrocortison als auch eine postoperative NN-Insuffizienz traten bei unseren NFA signifikant seltener auf als bei MACS und ACS. In der Literatur wurde eine substitutionspflichtige NN-Insuffizienz bei etwa der Hälfte der Patienten mit pathologischem DST beobachtet [114], was sich gut mit unseren Ergebnissen deckt (hier die Rate bei 46,2% liegend). Diese Ergebnisse machen deutlich, dass MACS und ACS nicht nur ein laborchemisches Phänomen darstellen, sondern auch mit klinischen Konsequenzen verbunden sind. Die in der ESE/ENSAT Leitlinie [4] empfohlenen Grenzwerte des DST scheinen dabei eine klinisch bedeutsame Separation zu ermöglichen. So bildete aus unserem Kollektiv lediglich ein initial als NFA klassifizierter Patient eine postoperative NN-Insuffizienz aus. Bei diesem Patienten hatte sich allerdings bereits vor der Adrenalektomie aus einem NFA eine ACS entwickelt, weswegen er auch einer Operation zugeführt wurde.

## **4.2 Kardiovaskuläre Morbidität**

Die deletären Auswirkungen eines floriden Cushing-Syndroms auf das CV-System sind bereits hinreichend bekannt [30-35]. Neben einer erhöhten Prävalenz an CV-Risikofaktoren sind hierfür unter anderem auch Gefäßveränderungen verantwortlich, welche durch eine Cortisol-vermittelte Aktivierung des Mineralokortikoid-Rezeptors bedingt werden [8, 115]. Es ist zu vermuten, dass ähnliche Beeinträchtigungen (zumindest unterschwellig) auch bei Patienten mit MACS bzw. ACS zu beobachten sein dürften [116].

Die bislang publizierten Studien sind größtenteils sehr heterogen, was unter anderem durch die unterschiedlichen Definitionen der MACS bzw. ACS auf der einen Seite und der CV-Risikofaktoren auf der anderen Seite bedingt ist [102, 103, 108, 117-120].

Mit Blick auf unsere Morbiditäts-Kohorte wiesen Patienten mit MACS bzw. ACS tendenziell eine höhere Prävalenz der CV-Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Dyslipidämie auf als Patienten mit NFA. Dieses Muster imponierte bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und setzte sich bis zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge fort. Diese Ergebnisse sind grundsätzlich deckungsgleich zu einer großen Metaanalyse [53], wobei die von uns ermittelten Prävalenzen deutlich höher waren. Diese Diskrepanz könnte unter anderem durch unsere weitfassende Definition der CV-Risikofaktoren begründet sein. So wurden durch uns entsprechende Arztbriefdiagnosen, Patientenangaben, Medikationen oder Laborauffälligkeiten gleichermaßen berücksichtigt. Somit ist es durchaus denkbar, dass durch unser Vorgehen ggf. eine höhere Rate an CV-Komorbiditäten als in anderen Studien detektiert wurde. Interessanterweise zeigte sich auch, dass die CV-Komorbiditäten bei unseren MACS- und ACS-Patienten häufiger und intensiver medikamentös behandelt wurden als bei den NFA.

Im Rahmen unserer Auswertung zeigte sich, dass die Inzidenz der seit Erstdiagnose des NN-Inzidentaloms eingetretenen CV-Ereignisse bei MACS und ACS signifikant höher war als bei NFA. Während in der MACS-Gruppe 25,0% und in der ACS-Gruppe 36,0% der Patienten vom Zeitpunkt der Erstdiagnosen an mindestens ein CV-Ereignis erlitten, waren es in der NFA-Gruppe lediglich 12,9%.

Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten auch Di Dalmazi et al. [6], welche die Inzidenz von CV-Ereignissen bei 198 Patienten mit NN-Inzidentalom evaluierten. In dieser Studie erlitten Patienten mit einer im Beobachtungsverlauf stabilen MACS bzw. ACS mit 16,7% signifikant häufiger ein CV-Ereignis als Patienten mit NFA mit 6,7%. Die etwas höhere Ereignisrate der CV-Ereignisse in unserer Studie könnte zum einen an der unterschiedlichen Definition der CV-Ereignisse liegen. So wurden bei uns – anders als bei Di Dalmazi et al. [6] – auch Lungenarterienembolien und tiefe Beinvenenthrombosen berücksichtigt. Letztere umfassten etwa ein Drittel der in unserer Studienkohorte dokumentierten CV-Ereignisse. Eine weitere Erklärung dürften die unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume sein (bei uns 20 Jahre, bei Di

Dalmazi et al. [6] hingegen nur 15 Jahre). Abschließend ist zu bedenken, dass in beiden Studien unterschiedliche Patientenkollektive evaluiert wurden (bei uns aus Deutschland, bei Di Dalmazi et al. [6] aus Italien). Interessant ist jedoch der Umstand, dass der Subgruppen-spezifische Risikovergleich in beiden Studien ein gut vergleichbares Ergebnis lieferte. So hatten bei uns MACS-Patienten ein 2,6-fach und ACS-Patienten ein 4,1-fach höheres Risiko als NFA-Patienten, nach Erstdiagnose des NN-Inzidentaloms ein CV-Ereignis zu entwickeln. Bei Di Dalmazi et al. [6] lag das gleiche Risiko für im Beobachtungsverlauf stabile MACS- bzw. ACS-Patienten 3,0-fach höher als bei den NFA.

Analog zur Arbeit von Di Dalmazi [6] betrachteten auch wir nochmals separat diejenigen Patienten, bei denen aufgrund mehrerer DST eine Verlaufsbeurteilung hinsichtlich der Cortisol-Ausschüttung möglich war. Hierdurch konnten Patienten mit stabilen Verläufen von solchen mit rückläufiger oder zunehmender Cortisol-Ausschüttung separiert werden. Das kumulative Risiko, ein CV-Ereignis zu entwickeln, war bei den als „stabil MACS und ACS“ klassifizierten Patienten am höchsten, gefolgt von der „verschlechtert“-Gruppe. Dagegen war die „stabil NFA“-Gruppe am seltensten von CV-Risikofaktoren oder CV-Ereignissen betroffen. Jedoch wurde lediglich bei der arteriellen Hypertonie eine statistische Signifikanz erreicht.

Di Dalmazi et al. [6] ermittelten in ihrer Kohorte einen Anteil an „verschlechterten“ Patienten von 11,6%, was deutlich unter der von uns festgestellten Rate von 28,3% liegt. In der Metastudie von Elhassan et al. [53] wurde der Anteil der Patienten, die sich von NFA zu MACS oder ACS entwickelten, mit 4,3% angegeben, während sich 2,1% der Patienten mit MACS oder ACS zu NFA wandelten. Die Prävalenz der CV-Risikofaktoren und das kumulative Risiko eines CV-Ereignisses waren in den beiden Studien von uns und von Di Dalmazi [6] jedoch ähnlich. Zudem wiesen jeweils die „stabil NFA“ Gruppen das geringste und die „verschlechtert“-Gruppen das höchste CV-Risiko auf.

Zusammenfassend scheint somit bei Patienten mit mittelfristig verlaufsstabilem NFA langfristig eine weniger intensive Nachsorge möglich. Dagegen sollten Patienten mit einer im Verlauf stabilen MACS bzw. ACS oder einem sich verschlechternden Hormonprofil häufiger hinsichtlich CV-Risiken evaluiert werden, da sie offenkundig zu einer besonders gefährdeten Population gehören.

In einer weiteren Studie von Di Dalmazi et al. zeigte sich innerhalb der drei NAPACA-Subgruppen eine mit zunehmender Cortisol-Sekretion ansteigende Prävalenz von koronarer Herzkrankheit und Apoplex [72]. In einer aktuellen Metaanalyse [53] wurden ebenfalls die CV-Ereignisse bei NFA und MACS bzw. ACS evaluiert. Dabei wurden unter anderem auch die beiden vorhergenannten Studien von Di Dalmazi et al. [6, 72] in die Auswertung einbezogen. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des NN-Inzidentaloms war die Prävalenz der CV-Ereignisse bei NFA etwas höher als bei der kombinierten Patientengruppe mit MACS bzw. ACS (8,7% (6,5-11,2%) vs. 6,3% (3,1-10,3%)). Allerdings zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit, im weiteren Verlauf ein neues CV-Ereignis zu erleiden, bei den Patienten mit NFA deutlich geringer war als bei Patienten mit MACS bzw. ACS (6,4% (4,5-8,5%) vs. 15,5% (10,7-20,8%)) [53].

In Bezug auf unsere Auswertung deuteten sowohl die univariate als auch die multivariate Analyse auf einen signifikanten Einfluss eines klinisch unterschweligen Hypercortisolismus (im Sinne einer MACS bzw. ACS) und einer positiven Eigenanamnese für CV-Ereignisse auf die Entstehung von (weiteren) CV-Ereignissen hin. Auch in anderen Studien zeigte sich, dass ein höheres Serumcortisol im DST ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von CV-Ereignissen darstellt [6, 72, 121]. Derartige Einflussfaktoren sollten demnach unbedingt berücksichtigt werden, um Hochrisikopatienten für CV-Ereignisse frühzeitig zu identifizieren.

Anzumerken ist, dass die univariate Cox-Regression ein erniedrigtes Risiko für CV-Ereignisse bei aktiver Nikotinexposition ergab. Unter Bezug auf die Ergebnisse großer Studien [122, 123] ist Rauchen allerdings als allgemein anerkannter CV-Risikofaktor anzusehen. Die Ursache für diese Diskrepanz bleibt unklar, möglicherweise sind niedrige Fallzahlen und/oder eine unzureichende Datenerfassung potentielle Erklärungen.

Patienten mit bilateralen NN-Inzidentalomen leiden im analysierten Kollektiv etwas häufiger unter CV-Risikofaktoren und CV-Ereignissen als Patienten mit unilateralen NN-Raumforderungen. Die Unterschiede sind jedoch bis auf die arterielle Hypertonie nicht signifikant. Demnach scheint der Faktor der Lateralität keinen starken Effekt auf die CV-Morbidität auszuüben. Die CV-Morbidität der unilateralen im Vergleich zu den bilateralen NN-Inzidentalomen wird bisher nur sehr spärlich in der Literatur untersucht. Morelli et al. beobachteten eine vergleichbare Prävalenz der CV-Risikofaktoren in einer

prospektiven Untersuchung an 175 uni- und 38 bilateralen NN-Inzidentalomen [82]. Dieses Ergebnis wurde von einer weiteren prospektiven Studie mit 224 unilateralen und 74 bilateralen NN-Raumforderungen bestätigt [91]. Leider erfassten beide Studien weder CV-Ereignisse noch CV-Mortalität.

Beim Vergleich zwischen konservativer und operativer Behandlungskohorte ergab sich in unserer Studie, dass die Prävalenz der CV-Risikofaktoren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des NN-Inzidentaloms vergleichbar war. Am Ende der Nachsorge traten dagegen arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und Adipositas bei der konservativen Behandlungskohorte häufiger auf (ein signifikanter Unterschied fand sich allerdings lediglich bei der arteriellen Hypertonie). Wenngleich nicht signifikant, wies die konservative Behandlungskohorte zudem ein höheres kumuliertes Risiko für die Entwicklung eines CV-Ereignisses auf. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass unsere konservativ therapierten Patienten im Durchschnitt acht Jahre älter waren.

Interessanterweise verringerte sich in unserer operativen Behandlungskohorte zwischen der Erstdiagnose des NN-Inzidentaloms und dem Ende der Nachsorge die Prävalenz der arteriellen Hypertonie signifikant, während die Adipositas-Rate in etwa konstant blieb und die Prävalenz des Diabetes mellitus wesentlich anstieg. Während einzelne Publikationen keine signifikanten Effekte einer Adrenalektomie auf das CV-Outcome bei MACS und ACS beobachteten [103, 124], zeigten andere Studien hingegen eine wesentliche Reduktion des CV-Risikoprofils [112, 125-127]. Eine randomisiert kontrollierte Studie von Toniato et al. [111] beobachtete 45 Patienten mit MACS bzw. ACS über einen durchschnittlichen Zeitraum von 7,7 Jahren. Bei adrenaletomierten Patienten besserte bzw. normalisierte sich eine arterielle Hypertonie in 67% der Fälle, auch die Häufigkeit weiterer Risikofaktoren wie Diabetes mellitus (-62,5%), Adipositas (-50,0%) und Dyslipidämie (-37,5%) war postinterventionell rückläufig. In einer Metaanalyse von Bancos et al. [128] zeigte sich, dass mittels einer Adrenalektomie eine signifikante Verbesserung von arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus, nicht jedoch von Dyslipidämie und Adipositas erreicht werden konnte [128].

In der Metaanalyse von Bancos et al. [128] wurde ebenfalls festgehalten, dass das CV-Risikoprofil der Patienten mit MACS und ACS nach einer Adrenalektomie rückläufig war. Obwohl die Mehrzahl der aufgeführten Studien somit analog zu uns einen

positiven Effekt einer Adrenalektomie auf das CV-Outcome andeuteten, ist zu bedenken, dass weder repräsentative Stichproben noch suffiziente Nachsorge-Zeiträume evaluiert wurden und die Studien untereinander allenfalls eingeschränkt miteinander vergleichbar sind [4, 128]. Dementsprechend sind randomisierte kontrollierte klinische Studien notwendig. Auch wenn hierdurch die positiven Effekte einer Adrenalektomie bestätigt werden sollten, verdeutlichen unsere Ergebnisse, dass die Indikation für einen operativen Eingriff angesichts der hohen Komplikationsrate nicht leichtfertig getroffen werden sollte. Für den grundsätzlichen therapeutischen Stellenwert einer Adrenalektomie spricht allerdings allein schon die postoperative Normalisierung des Serumcortisols im DST bei dem Großteil unserer Patienten. Die zwei hiervon betroffenen Patienten unserer Morbiditäts-Kohorte wiesen beide eine bilaterale NN-Raumforderung auf, die mittels einer einseitigen Adrenalektomie behandelt wurde.

#### **4.3 Kardiovaskuläre Mortalität**

Die Mortalität der Würzburger Kohorte mit NN-Inzidentalomen wurde detailliert in der Arbeit Sarah Moreells untersucht [9]. Wir fokussierten uns lediglich auf Einzelaspekte innerhalb der konservativen Behandlungskohorte. Dabei fiel auf, dass der Anteil der Verstorbenen bei NFA mit 6,9% am geringsten war, gefolgt von MACS mit 15,1% und ACS mit 28,0%. Während in der NFA- und MACS-Gruppe maligne Erkrankungen mit 60,0% bzw. 57,1% führend waren, stellten CV-Ereignisse in der ACS-Gruppe mit 60,0% die häufigste Todesursache dar. Auch in anderen Arbeiten zeigte sich eine Zunahme der Mortalität mit steigender Cortisol-Sekretion [7, 8]. Eine Studie identifizierte in der ACS-Gruppe ebenfalls CV-Ereignisse als führende Todesursache [7], während eine andere Studie in der ACS-Gruppe maligne Erkrankungen als häufigste Todesursache ermittelte [8]. Folglich sind die MACS und ACS nicht nur mit einem vermehrten Auftreten von CV-Ereignissen assoziiert, sondern bedingen auch ein vorzeitiges Versterben. Jedoch muss mit Blick auf unsere Analyse beachtet werden, dass in 8 von 25 Fällen (32,0%) die Todesursache nicht ermittelt werden konnte und auch die geringen Fallzahlen mutmaßlich keine repräsentativen Aussagen erlauben.

#### **4.4 Limitationen und Stärken der Studie**

Die größtenteils retrospektive Datenerhebung stellt mutmaßlich die größte Einschränkung der vorliegenden Studie dar. Auch wenn eingangs noch fehlende Informationen teilweise nacherhoben werden konnten, ist die Datenqualität zumindest bei manchen Aspekten als eingeschränkt zu werten. Da alle Patienten aus einem einzigen medizinischen Zentrum stammen, sind die nun erhobenen Daten möglicherweise nicht ohne Weiteres auf andere Populationen übertragbar. Darüber hinaus war die Anzahl der erfassten CV-Ereignisse begrenzt und möglicherweise unvollständig.

Trotz dieser offenkundigen Limitationen weist die Arbeit mehrere Stärken auf. Zum einen stellt sie mit zwei weiteren Studien [8, 129] eine der zahlenmäßig größten Studienkohorten zum Thema NN-Inzidentalom überhaupt dar. Zum anderen erfasst sie den bisher längsten Nachbeobachtungszeitraum. Neben der retrospektiven Datenerfassung wurden die Teilnehmer prospektiv befragt und teilweise auch untersucht. Die strengen Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Vielzahl an erhobenen klinischen und biochemischen Daten stellen eine weitere Stärke der Studie dar. Insbesondere ist die Analyse diverser Subkollektive (z.B. uni- vs. bilaterale NN-Inzidentalome, stabiles vs. im Verlauf verändertes hormonelles Sekretionsmuster, konservatives vs. operatives Prozedere) hervorzuheben. Dies grenzt die vorliegende Arbeit von bisherigen Publikationen ab, welche sich regelhaft nur auf Teilaspekte konzentrierten.

#### **4.5 Schlussfolgerung und Ausblick**

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen klar auf, dass eine klinisch unterschwellige, jedoch chronische Cortisol-Exposition im Sinne einer MACS und insbesondere einer ACS die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen begünstigen kann. Wie die Ergebnisse dieser Auswertung sowie der Promotionsarbeit Sarah Morells [9] belegen, weisen Patienten mit MACS und ACS auch eine erhöhte Mortalität gegenüber Patienten mit NFA auf, welche vorrangig durch CV-Ereignisse bedingt ist.

Bezüglich des idealen therapeutischen Vorgehens gerade bei Nachweis von MACS oder ACS bestehen bislang große Unsicherheiten. So existieren derzeit noch keine randomisierten kontrollierten klinischen Studien, in denen das CV-Outcome bei konservativem und operativem Prozedere miteinander verglichen wurde. Ideal wären darüber hinaus Studien, die einen Abgleich zur Allgemeinbevölkerung vornehmen und perspektivisch eine bessere Erkennung von Hochrisikopatienten für die Entwicklung von CV-Morbidität und CV-Ereignissen erlauben würden. Auch sollten in Folgestudien weitere durch eine MACS bzw. ACS hervorgerufene Folgeerkrankungen (z.B. ein vermehrter Knochenmetabolismus) abseits der CV-Morbidität beleuchtet werden.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Aufgrund des zunehmenden Einsatzes von Schnittbildgebungen werden immer mehr Nebennieren-Raumforderungen zufällig entdeckt. Häufig ist bei diesen Zufallsbefunden (welche auch als „Nebennieren-Inzidentalome“ bezeichnet werden) laborchemisch eine „(mögliche) autonome Cortisol-Sekretion“ auffällig, ohne dass jedoch klinische Zeichen eines Glukokortikoid-Exzesses sichtbar wären.

Ein florides Cushing-Syndrom führt bekanntermaßen zu einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Ziel unserer Untersuchung war es, die Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren und Ereignisse bei Patienten mit einem Nebennieren-Inzidentalom zu ermitteln. Hierbei wurden die Adenome hinsichtlich ihrer sekretorischen Aktivität in drei Subgruppen eingeteilt („nicht-funktionell“, „mögliche autonome Cortisol-Sekretion“ und „autonome Cortisol-Sekretion“) und getrennt voneinander betrachtet.

Die vorliegende Einzelcenter-Studie umfasst einen Zeitraum von 20 Jahren und beinhaltet sowohl retro- als auch prospektive Elemente. Die Datenaufbereitung und -interpretation orientierten sich im Wesentlichen an den Empfehlungen einer aktuellen europäischen Leitlinie zum Nebennieren-Inzidentalom.

Insgesamt konnten 260 Patienten mit einem Nachsorgeintervall von durchschnittlich fast 9 Jahren in die Morbiditäts-Analyse inkludiert werden. Die Raten von arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Dyslipidämie stiegen mit zunehmender Cortisol-Sekretion an; dies war sowohl bei der Erstdiagnose als auch bei der letzten erfassten Nachsorge zu beobachten. Patienten mit einem nicht-funktionellen Adenom wiesen nach der Erstdiagnose eine signifikant geringere Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse auf als Patienten mit einer (möglichen) autonomen Cortisol-Sekretion. Mittels einer multivariaten Cox-Regression wurden die Höhe des Serumcortisols im Dexamethason-Suppressionstest und eine positive Eigenanamnese als signifikante Einflussfaktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse ermittelt.

Eine klinisch unterschwellige, jedoch chronische Cortisol-Exposition im Sinne einer (möglichen) autonomen Cortisol-Sekretion erhöht demnach das Risiko der betroffenen Patienten für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Grumbach, M.M., et al., *Management of the clinically inapparent adrenal mass (incidentaloma)*. Annals of internal medicine, 2003. **138**(5): p. 424-429.
2. Mansmann, G., et al., *The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management*. Endocrine reviews, 2004. **25**(2): p. 309-340.
3. Young Jr, W.F., *The incidentally discovered adrenal mass*. New England Journal of Medicine, 2007. **356**(6): p. 601-610.
4. Fassnacht, M., et al., *Management of adrenal incidentalomas: European society of endocrinology clinical practice guideline in collaboration with the European network for the study of adrenal tumors*. European Journal of Endocrinology, 2016. **175**(2): p. G1-G34.
5. Nieman, L.K., *Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening*. European Journal of Endocrinology, 2015. **173**(4): p. M33-M38.
6. Di Dalmazi, G., et al., *Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study*. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2014. **2**(5): p. 396-405.
7. Debono, M., et al., *Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(12): p. 4462-4470.
8. Patrova, J., et al., *Increased mortality in patients with adrenal incidentalomas and autonomous cortisol secretion: a 13-year retrospective study from one center*. Endocrine, 2017. **58**(2): p. 267-275.
9. Morell, S., *Charakteristika, Verlauf und Mortalität von Patienten mit Nebenniereninzidentalom mit Fokus auf Nicht-Aldosteron-produzierende adrenokortikale Adenome: eine retrospektive Studie mit dem Kollektiv des Universitätsklinikums Würzburg von 1998-2017*. Unveröffentlichte Dissertation.
10. Schünke, M., et al., *4.5 Nebennieren (Glandulae suprarenales)*, in *Prometheus LernAtlas - Innere Organe*, M. Schünke, et al., Herausgeber. 2018, Georg Thieme Verlag.
11. Schulte, E., *Gefäßversorgung*, in *Duale Reihe Anatomie*, G. Aumüller, et al., Editors. 2017, Georg Thieme Verlag.
12. Ulfing, N., *Die Nebenniere (Glandula suprarenalis)*, in *Kurzlehrbuch Histologie*, N. Ulfing, Editor. 2015, Georg Thieme Verlag.
13. Neville, A.M. und M. O'hare, *Histopathology of the human adrenal cortex*. Clinics in endocrinology and metabolism, 1985. **14**(4): p. 791-820.
14. Lüllmann-Rauch, R. und E. Asan, *Nebenniere*, in *Taschenlehrbuch Histologie*, R. Lüllmann-Rauch und E. Asan, Herausgeber. 2019, Georg Thieme Verlag.
15. AMBOSS GmbH. *Nebenniere*. 2019, Abgerufen am 31.07.2019; Verfügbar auf: <https://www.amboss.com/de/library#xid=S60y4S&term=Nebenniere>.
16. Schulte, E., *Nebenniere (Glandula suprarenalis)*, in *Duale Reihe Anatomie*, G. Aumüller, et al., Herausgeber. 2017, Georg Thieme Verlag.
17. Horn, F., *Ein wenig Chemie der Hormone*, in *Biochemie des Menschen*, F. Horn, Herausgeber. 2018, Georg Thieme Verlag.
18. Silbernagl, S., A. Despopoulos jr, und A. Draguhn, *Biosynthese der Steroidhormone*, in *Taschenatlas Physiologie*, S. Silbernagl, A. Despopoulos jr, und A. Draguhn, Herausgeber. 2018, Georg Thieme Verlag.

19. Ziegler, P., *Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)*, in *Biochemie des Menschen*, F. Horn, Herausgeber. 2018, Georg Thieme Verlag.
20. Silbernagl, S., A. Despopoulos jr, und A. Draguhn, *Nebennierenrinde: Glucocortico(ster)ide*, in *Taschenatlas Physiologie*, S. Silbernagl, A. Despopoulos jr, und A. Draguhn, Herausgeber. 2018, Georg Thieme Verlag.
21. Horn, F., *Glukokortikoide*, in *Biochemie des Menschen*, F. Horn, Herausgeber. 2018, Georg Thieme Verlag.
22. Paschke, R., *Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System: Mineralo- und Glucocorticoide*, in *Physiologie*, H.-C. Pape, A. Kurtz, und S. Silbernagl, Herausgeber. 2018, Georg Thieme Verlag.
23. Herold, G.u.M., *Glukokortikosteroide und Hyperkortisolismus = Cushing-Syndrom*, in *Innere Medizin 2015: eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. 2015, Selbstverl. p. S. 782-787.
24. Huppelsberg, J. und K. Walter, *Die Regulation der Glucocorticoidsekretion*, in *Kurzlehrbuch Physiologie*, J. Huppelsberg und K. Walter, Herausgeber. 2013, Georg Thieme Verlag.
25. Schatzberg, A.F., et al., *HPA axis genetic variation, cortisol and psychosis in major depression*. *Molecular psychiatry*, 2014. **19**(2): p. 220.
26. Fischli, S., D. Klingmüller, und H.-U. Schweikert, *Hyperkortisolismus (Cushing-Syndrom)*, in *Duale Reihe Innere Medizin*, K. Arastéh, et al., Herausgeber. 2018, Georg Thieme Verlag.
27. Invitti, C., et al., *Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1999. **84**(2): p. 440-448.
28. Wilkinson, I.B., et al., *Oxford handbook of clinical medicine*. 2017: Oxford University Press.
29. Lacroix, A., et al., *Cushing's syndrome*. *The Lancet*, 2015. **386**(9996): p. 913-927.
30. Pivonello, R., et al., *Complications of Cushing's syndrome: state of the art*. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2016. **4**(7): p. 611-629.
31. Bolland, M.J., et al., *Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand*. *Clinical endocrinology*, 2011. **75**(4): p. 436-442.
32. van Haalen, F.M., et al., *Management of endocrine disease: mortality remains increased in Cushing's disease despite biochemical remission: a systematic review and meta-analysis*. *European Journal of Endocrinology*, 2015. **172**(4): p. R143-R149.
33. Ntali, G., et al., *Mortality in Cushing's syndrome: systematic analysis of a large series with prolonged follow-up*. *European Journal of Endocrinology*, 2013. **169**(5): p. 715-723.
34. Dekkers, O.M., et al., *Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013. **98**(6): p. 2277-2284.
35. Clayton, R., *Mortality in Cushing's disease*. *Neuroendocrinology*, 2010. **92**(Suppl. 1): p. 71-76.
36. Nieman, L.K., et al., *The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008. **93**(5): p. 1526-1540.
37. Deutzmann, R., *Zelluläre Wirkungen*, in *Duale Reihe Biochemie*, J. Rassow, Herausgeber. 2012, Georg Thieme Verlag.

38. Bornstein, S.R., et al., *Hyperkortisolismus (Cushing-Syndrom)*, in *Innere Medizin*, H. Greten, F. Rinninger, und T. Greten, Herausgeber. 2010, Georg Thieme Verlag.
39. Müssig, K., *Steckbrief*, in *Endokrinologie und Diabetes*, B. Balletshofer, C.D. Claussen, und H.-U. Häring, Herausgeber. 2009.
40. Möhlig, M., A.F.H. Pfeiffer, und J. Spranger, *Erkrankungen der Nebenniere*, in *Kurzlehrbuch Innere Medizin*, H.-W. Baenkler, et al., Herausgeber. 2015, Georg Thieme Verlag.
41. Elamin, M.B., et al., *Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(5): p. 1553-1562.
42. ENS@T. *what are adrenal tumors?* n.d. Abgerufen am 08.08.2019; Verfügbar auf: <http://www.ensat.org/page-1317250>.
43. Kloos, R.T., et al., *Incidentally discovered adrenal masses*. Endocrine reviews, 1995. **16**(4): p. 460-484.
44. Geelhoed, G. und E. Druy, *Management of the adrenal incidentaloma*. Surgery, 1982. **92**(5): p. 866-874.
45. Deutschbein, T. und M. Fassnacht, *Erste Europäische Leitlinie zum Nebennieren-Inzidentalom*. Bayerisches Ärzteblatt, 2017. **4/2017**.
46. Barzon, L., et al., *Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas*. European Journal of Endocrinology, 2003. **149**(4): p. 273-285.
47. Mantero, F., et al., *A survey on adrenal incidentaloma in Italy*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000. **85**(2): p. 637-644.
48. Aron, D.C., *The adrenal incidentaloma: disease of modern technology and public health problem*. Reviews in endocrine & metabolic disorders, 2001. **2**(3): p. 335-342.
49. Tang, Y., et al., *The prevalence of incidentally detected adrenal enlargement on CT*. Clinical radiology, 2014. **69**(1): p. 37-42.
50. Bovio, S., et al., *Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series*. Journal of endocrinological investigation, 2006. **29**(4): p. 298-302.
51. Glazer, H., et al., *Nonfunctioning adrenal masses: incidental discovery on computed tomography*. American Journal of Roentgenology, 1982. **139**(1): p. 81-85.
52. Abecassls, M., et al., *Serendipitous adrenal masses: prevalence, significance, and management*. The American journal of surgery, 1985. **149**(6): p. 783-788.
53. Elhassan, Y.S., et al., *Natural History of Adrenal Incidentalomas With and Without Mild Autonomous Cortisol Excess: A Systematic Review and Meta-analysis*. Annals of internal medicine, 2019.
54. ENS@T. *Non-aldosterone cortical adrenal adenomas*. n.d. Abgerufen am 08.08.2019; Verfügbar auf: <http://www.ensat.org/page-1317311>.
55. Reincke, M., *Subclinical Cushing's syndrome*. Endocrinology and Metabolism Clinics, 2000. **29**(1): p. 43-56.
56. Rossi, R., et al., *Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000. **85**(4): p. 1440-1448.
57. Conn, J. und I. Part, *Painting background. Part II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome*. Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 1955. **45**: p. 3-17.

58. Marty, M., et al., *Diagnostic accuracy of computed tomography to identify adenomas among adrenal incidentalomas in an endocrinological population.* European Journal of Endocrinology, 2018. **178**(5): p. 439-446.
59. Bancos, I., et al., *DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: The diagnostic performance of adrenal biopsy: a systematic review and meta-analysis.* European Journal of Endocrinology, 2016. **175**(2): p. R65-R80.
60. Mulatero, P., et al., *Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(3): p. 1045-1050.
61. Funder, J.W., et al., *The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2016. **101**(5): p. 1889-1916.
62. Lenders, J.W., et al., *Pheochromocytoma.* The Lancet, 2005. **366**(9486): p. 665-675.
63. Fassnacht, M., et al., *European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors.* European Journal of Endocrinology, 2018. **179**(4): p. G1-G46.
64. Funder, J.W., et al., *Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(9): p. 3266-3281.
65. Lenders, J.W., et al., *Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(6): p. 1915-1942.
66. Paschou, S.A., et al., *Subclinical Cushing's syndrome in patients with bilateral compared to unilateral adrenal incidentalomas: a systematic review and meta-analysis.* 2016, Springer.
67. Bourdeau, I., et al., *MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Differential diagnosis, investigation and therapy of bilateral adrenal incidentalomas.* European Journal of Endocrinology, 2018. **179**(2): p. R57-R67.
68. Perogamvros, I., et al., *Biochemical and clinical benefits of unilateral adrenalectomy in patients with subclinical hypercortisolism and bilateral adrenal incidentalomas.* European Journal of Endocrinology, 2015. **173**(6): p. 719-725.
69. Albiger, N., et al., *An analysis of different therapeutic options in patients with Cushing's syndrome due to bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a single-centre experience.* Clinical endocrinology, 2015. **82**(6): p. 808-815.
70. Xu, Y., et al., *The role of unilateral adrenalectomy in corticotropin-independent bilateral adrenocortical hyperplasias.* World journal of surgery, 2013. **37**(7): p. 1626-1632.
71. Debillon, E., et al., *Unilateral adrenalectomy as a first-line treatment of Cushing's syndrome in patients with primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015. **100**(12): p. 4417-4424.
72. Di Dalmazi, G., et al., *Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study.* European Journal of Endocrinology, 2012. **166**(4): p. 669-677.
73. Terzolo, M. und G. Reimondo, *Insights on the Natural History of Adrenal Incidentalomas.* Annals of internal medicine, 2019. **171**(2): p. 135-136.

74. Morelli, V., et al., *Follow-up of patients with adrenal incidentaloma, in accordance with the European society of endocrinology guidelines: Could we be safe?* Journal of endocrinological investigation, 2017. **40**(3): p. 331-333.
75. Mancia, G., et al., *2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. Blood pressure, 2013. **22**(4): p. 193-278.
76. Bhatt, D.L., et al., *International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis*. Jama, 2006. **295**(2): p. 180-189.
77. Kannel, W.B., D. McGee, und T. Gordon, *A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study*. The American journal of cardiology, 1976. **38**(1): p. 46-51.
78. Piepoli, M.F., et al., *2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)*. European heart journal, 2016. **37**(29): p. 2315-2381.
79. Fischer-Rasokat, U., T. Dill, und C. Hamm, *Kardiovaskuläre Risikofaktoren*, in *Duale Reihe Innere Medizin*, K. Arastéh, et al., Herausgeber. 2018, Georg Thieme Verlag.
80. Association, A.D., *2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2018*. Diabetes care, 2018. **41**(Supplement 1): p. S13-S27.
81. Pasternak, J.D., et al., *Differences between bilateral adrenal incidentalomas and unilateral lesions*. JAMA surgery, 2015. **150**(10): p. 974-978.
82. Morelli, V., et al., *Bilateral and unilateral adrenal incidentalomas: biochemical and clinical characteristics*. European Journal of Endocrinology, 2013. **168**(2): p. 235-241.
83. Olsen, H., et al., *Subclinical hypercortisolism and CT appearance in adrenal incidentalomas: a multicenter study from Southern Sweden*. Endocrine, 2012. **42**(1): p. 164-173.
84. Vassiliadi, D.A., et al., *High prevalence of subclinical hypercortisolism in patients with bilateral adrenal incidentalomas: a challenge to management*. Clinical endocrinology, 2011. **74**(4): p. 438-444.
85. Vasilev, V., et al., *Clinical characteristics and follow-up of incidentally found adrenal tumours—results from a single tertiary centre*. Open Medicine, 2014. **9**(2): p. 292-301.
86. Araujo-Castro, M., M.A.S. Núñez, und M. Marazuela, *Autonomous cortisol secretion in adrenal incidentalomas*. Endocrine, 2019. **64**(1): p. 1-13.
87. Yener, S., et al., *Prospective evaluation of tumor size and hormonal status in adrenal incidentalomas*. Journal of endocrinological investigation, 2010. **33**(1): p. 32-36.
88. Comlekci, A., et al., *Adrenal incidentaloma, clinical, metabolic, follow-up aspects: single centre experience*. Endocrine, 2010. **37**(1): p. 40-46.
89. Li, L., et al., *Baseline Demographic and Clinical Characteristics of Patients with Adrenal Incidentaloma from a Single Center in China: A Survey*. International Journal of Endocrinology, 2017. **2017**.

90. Patrova, J., et al., *Clinical outcomes in adrenal incidentaloma: experience from one center*. Endocrine Practice, 2015. **21**(8): p. 870-877.
91. Vassilatou, E., et al., *Bilateral adrenal incidentalomas differ from unilateral adrenal incidentalomas in subclinical cortisol hypersecretion but not in potential clinical implications*. European Journal of Endocrinology, 2014. **171**(1): p. 37-45.
92. Boellaard, R., et al., *FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2010. **37**(1): p. 181.
93. Fletcher, J.W., et al., *Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology*. Journal of Nuclear Medicine, 2008. **49**(3): p. 480-508.
94. Akkuş, G., et al., *Diagnostic efficacy of 18F-FDG PET/CT in patients with adrenal incidentaloma*. Endocrine connections, 2019. **8**(7): p. 838-845.
95. Papadakis, G.Z., C. Millo, und C.A. Stratakis, *Benign hormone-secreting adenoma within a larger adrenocortical mass showing intensely increased activity on 18 F-FDG PET/CT*. Endocrine, 2016. **54**(1): p. 269-270.
96. Patel, D., et al., *FDG PET/CT scan and functional adrenal tumors: a pilot study for lateralization*. World journal of surgery, 2016. **40**(3): p. 683-689.
97. Metser, U., et al., *18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses*. Journal of Nuclear Medicine, 2006. **47**(1): p. 32-37.
98. Rosenbaum, S.J., et al., *False-positive FDG PET uptake– the role of PET/CT*. European radiology, 2006. **16**(5): p. 1054-1065.
99. Goddard, G.M., A. Ravikumar, und A.C. Levine, *Adrenal mild hypercortisolism*. Endocrinology and Metabolism Clinics, 2015. **44**(2): p. 371-379.
100. Masserini, B., et al., *The limited role of midnight salivary cortisol levels in the diagnosis of subclinical hypercortisolism in patients with adrenal incidentaloma*. European Journal of Endocrinology, 2009. **160**(1): p. 87-92.
101. Ceccato, F., et al., *Daily salivary cortisol and cortisone rhythm in patients with adrenal incidentaloma*. Endocrine, 2018. **59**(3): p. 510-519.
102. Morelli, V., et al., *Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(3): p. 827-834.
103. Giordano, R., et al., *Long-term morphological, hormonal, and clinical follow-up in a single unit on 118 patients with adrenal incidentalomas*. European Journal of Endocrinology, 2010. **162**(4): p. 779-785.
104. Vassilatou, E., et al., *Hormonal activity of adrenal incidentalomas: results from a long-term follow-up study*. Clinical endocrinology, 2009. **70**(5): p. 674-679.
105. Barzon, L., et al., *Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma*. European Journal of Endocrinology, 2002. **146**(1): p. 61-66.
106. Cawood, T., et al., *Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink?* European Journal of Endocrinology, 2009. **161**(4): p. 513-527.
107. Beuschlein, F., et al., *Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's syndrome*. New England Journal of Medicine, 2014. **370**(11): p. 1019-1028.
108. Papanastasiou, L., et al., *Concomitant alterations of metabolic parameters, cardiovascular risk factors and altered cortisol secretion in patients with adrenal incidentalomas during prolonged follow-up*. Clinical endocrinology, 2017. **86**(4): p. 488-498.

109. Iacobone, M., et al., *Systematic review of surgical treatment of subclinical Cushing's syndrome*. British Journal of Surgery, 2015. **102**(4): p. 318-330.
110. Smith, C.D., C.J. Weber, und J.R. Amerson, *Laparoscopic adrenalectomy: new gold standard*. World journal of surgery, 1999. **23**(4): p. 389.
111. Toniato, A., et al., *Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study*. Annals of surgery, 2009. **249**(3): p. 388-391.
112. Chiodini, I., et al., *Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. **95**(6): p. 2736-2745.
113. Tsuiki, M., et al., *Cardiovascular risks and their long-term clinical outcome in patients with subclinical Cushing's syndrome*. Endocrine journal, 2008. **55**(4): p. 737-745.
114. Di Dalmazi, G., et al., *Adrenal function after adrenalectomy for subclinical hypercortisolism and Cushing's syndrome: a systematic review of the literature*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(8): p. 2637-2645.
115. Mihailidou, A.S., et al., *Glucocorticoids activate cardiac mineralocorticoid receptors during experimental myocardial infarction*. Hypertension, 2009. **54**(6): p. 1306-1312.
116. Di Dalmazi, G., et al., *Subclinical hypercortisolism: a state, a syndrome, or a disease?* European Journal of Endocrinology, 2015. **173**(4): p. M61-M71.
117. Bernini, G., et al., *Long-term morphological and hormonal follow-up in a single unit on 115 patients with adrenal incidentalomas*. British journal of cancer, 2005. **92**(6): p. 1104.
118. Kawate, H., et al., *Long-term study of subclinical Cushing's syndrome shows high prevalence of extra-adrenal malignancy in patients with functioning bilateral adrenal tumors*. Endocrine journal, 2014. **61**(12): p. 1205-1212.
119. Ruiz, A., et al., *Accuracy of new recommendations for adrenal incidentalomas in the evaluation of excessive cortisol secretion and follow-up*. European Journal of Clinical Investigation, 2019. **49**(2): p. e13048.
120. Lopez, D., et al., *"Nonfunctional" adrenal tumors and the risk for incident diabetes and cardiovascular outcomes: a cohort study*. Annals of internal medicine, 2016. **165**(8): p. 533-542.
121. Morelli, V., et al., *Cardiovascular events in patients with mild autonomous cortisol secretion: analysis with artificial neural networks*. European Journal of Endocrinology, 2017. **177**(1): p. 73-83.
122. Kannel, W., D. McGee, und W. Castelli, *Latest perspectives on cigarette smoking and cardiovascular disease: the Framingham Study*. Journal of Cardiac Rehabilitation, 1984. **4**(7): p. 267-277.
123. Anderson, K.M., et al., *Cardiovascular disease risk profiles*. American heart journal, 1991. **121**(1): p. 293-298.
124. Erbil, Y., et al., *Evaluation of the cardiovascular risk in patients with subclinical Cushing syndrome before and after surgery*. World journal of surgery, 2006. **30**(9): p. 1665-1671.
125. Iacobone, M., et al., *Adrenalectomy may improve cardiovascular and metabolic impairment and ameliorate quality of life in patients with adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome*. Surgery, 2012. **152**(6): p. 991-997.
126. Akaza, I., et al., *Clinical outcome of subclinical Cushing's syndrome after surgical and conservative treatment*. Hypertension Research, 2011. **34**(10): p. 1111.

127. Perysinakis, I., et al., *Laparoscopic adrenalectomy in patients with subclinical Cushing syndrome*. *Surgical endoscopy*, 2013. **27**(6): p. 2145-2148.
128. Bancos, I., et al., *THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Improvement of cardiovascular risk factors after adrenalectomy in patients with adrenal tumors and subclinical Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis*. *European Journal of Endocrinology*, 2016. **175**(6): p. R283-R295.
129. Yilmaz, N., et al., *Clinical characteristics and follow-up results of adrenal incidentaloma*. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 2020.

## APPENDIX

### I ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACS	Autonome Cortisol-Sekretion
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CT	Computertomographie
CV	Kardiovaskulär
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
DST	Dexamethason-Suppressionstest
ENSAT	Europäisches Netzwerk zur Erforschung von Nebennierentumoren (engl. European Network for the Study of Adrenal Tumors)
ESE	Europäische Gesellschaft für Endokrinologie (engl. European Society of Endocrinology)
FDG	Fluorodeoxyglukose
HDL	High density lipoprotein
LDL	Low density lipoprotein
MACS	Mögliche autonome Cortisol-Sekretion
MRT	Magnetresonanztomographie
NAPACA	Nicht-Aldosteron-produzierendes adrenokortikales Adenom (engl. non-aldosterone-producing adrenocortical adenoma)
NeoExNet	Exzellenz-Netzwerk für neuroendokrine Tumoren (engl. Network of Excellence for Neuroendocrine Tumors)
NFA	Nicht-funktionelles Adenom
NN	Nebenniere
n.s.	nicht signifikant
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
17-OH-Progesteron	17-alpha-Hydroxyprogesteron

## II ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Topographie und Querschnitt der rechten Nebenniere.....	3
Abb. 2: Anatomisch-histologischer Aufbau und endokrine Funktion von Nebennierenrinde und -mark.....	5
Abb. 3: Regulationsmechanismus und Sekretionsrhythmus von Cortisol .....	7
Abb. 4: Typische klinische Stigmata eines Cushing-Syndroms .....	10
Abb. 5: Übliche Verteilung von Tumorentitäten bei Nachweis eines Nebennieren-Inzidentaloms .....	13
Abb. 6: Diagnostische Zuordnung bei Nachweis einer Nebennieren-Raumforderung gemäß ENSAT-Konsortium.....	15
Abb. 7: Therapeutische Optionen und Prozedere bei Nicht-Aldosteronproduzierenden adrenokortikalen Adenomen .....	21
Abb. 8: Identifikationsprozess der Studienkohorten .....	40
Abb. 9: Details zu konservativem und operativem Behandlungsprozedere in der Morbiditäts-Kohorte .....	48
Abb. 10: Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren in der konservativen Behandlungskohorte bei Erstdiagnose und letzter Nachsorge .....	51
Abb. 11: Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse in der konservativen Behandlungskohorte nach Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms.....	53
Abb. 12: Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse in der konservativen Behandlungskohorte nach Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms.....	54
Abb. 13: Inzidenz der Gesamtmortalität in der konservativen Behandlungskohorte..	57
Abb. 14: Inzidenz der kardiovaskulären Mortalität in der konservativen Behandlungskohorte .....	58
Abb. 15: Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren in der operativen Behandlungskohorte bei Erstdiagnose und letzter Nachsorge .....	62
Abb. 16: Inzidenz der nach Erstdiagnose beobachteten kardiovaskulären Ereignisse in konservativer und operativer Behandlungskohorte .....	64
Abb. 17: Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren und Ereignisse bei uni- und bilateralen Nebennieren-Inzidentalomen bei letzter Nachsorge.....	65
Abb. 18: Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse nach Erstdiagnose in der Kohorte mit mehreren Dexamethason-Suppressionstests .....	68

### III TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Kriterien radiologischer und nuklearmedizinischer Bildgebungsverfahren zur Dignitätsbeurteilung einer Nebennieren-Raumforderung.....	17
Tab. 2: Zur Abklärung relevanter adrenaler Endokrinopathien empfohlene Hormonparameter .....	19
Tab. 3: Demographie der Morbiditäts-Kohorte .....	41
Tab. 4: Radiologische Charakteristika in der Morbiditäts-Kohorte: Entwicklungen zwischen erster und letzter Bildgebung.....	45
Tab. 5: Endokrinologische Labordiagnostik in der Morbiditäts-Kohorte bei Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms.....	47
Tab. 6: Klinische und laborchemische Merkmale in der konservativen Behandlungskohorte bei Erstdiagnose und letzter Nachsorge .....	50
Tab. 7: Medikation in der konservativen Behandlungskohorte bei Erstdiagnose und letzter Nachsorge .....	52
Tab. 8: Kardiovaskuläre Ereignisse seit Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms in der konservativen Behandlungskohorte .....	53
Tab. 9: Univariate und rückwärts-bedingte Cox-Regressionsanalyse zur Ermittlung des Einflusses verschiedener Variablen auf die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse in der konservativen Behandlungskohorte .....	55
Tab. 10: Kardiovaskuläre Ereignisse nach Erstdiagnose des Nebennieren-Inzidentaloms in der konservativen Behandlungskohorte.....	56
Tab. 11: Todesursachen in der konservativen Behandlungskohorte .....	58
Tab. 12: Charakteristika der operativen Behandlungskohorte .....	61
Tab. 13: Vergleich relevanter Basischarakteristika zwischen konservativer und operativer Behandlungskohorte .....	63
Tab. 14: Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren in der konservativen und operativen Behandlungskohorte bei Erstdiagnose und letzter Nachsorge.....	63
Tab. 15: Veränderungen des hormonellen Sekretionsmusters im Beobachtungsverlauf.....	66
Tab. 16: Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren in Abhängigkeit des hormonellen Sekretionsmusters im Beobachtungsverlauf .....	67

## IV DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. Timo Deutschbein. Ich möchte mich bei ihm zunächst dafür bedanken, dass er mich als Doktorandin ausgewählt hat und mir so die Möglichkeit gegeben hat, im Fachgebiet der Endokrinologie zu promovieren. Des Weiteren möchte ich ihm meinen großen Dank für seine ausgezeichnete Betreuung und enorme Unterstützung während des gesamten Projekts aussprechen. Über die Doktorarbeit hinaus hat er mich auch auf persönlicher Ebene beeindruckt. Dachte ich beispielsweise noch vor der Erstellung dieser Arbeit, dass ich ein perfektionistischer Mensch sei, hat er mich immer wieder eines Besseren belehrt. Auch abseits des Projekts bin ich sehr dankbar, dass ich ihn als Mensch und Vorbild kennenlernen durfte.

Ein außerordentlicher Dank ist Sarah Morell, mit der ich die Datenakquisition für diese Arbeit gemeinsam durchführen durfte, auszusprechen. Eine bessere „Tandem-Partnerin“ als sie hätte ich mir nicht wünschen können. Dies sowohl auf professioneller Ebene mit ihrem Arbeitseifer, Ehrgeiz und ihrer Zielstrebigkeit, als auch auf persönlicher Ebene mit ihrer gutmütigen und herzlichen Art und der positiven Energie. Viele Höhen und Tiefen haben wir während unserer Doktorarbeiten miteinander erlebt. Ich bin froh, dass ich sie an meiner Seite haben durfte.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Fassnacht, dem Team der endokrinologischen Ambulanz und des endokrinologischen Labors für die Ratschläge, die Anregungen, die tollen Ausflüge, die gute Laune und die spürbare Begeisterung für das Fach herzlich bedanken.

Meiner Mama, meinem Papa (der diesen Moment leider nicht mehr miterleben darf), meiner Oma, meinem Freund Bene und meiner Tante Klia danke ich für ihre uneingeschränkte Unterstützung und Geduld während der Arbeit an diesem Projekt. Entschuldigt bitte, dass die positiven Zusprüche meist nur mit einem Murren oder mit dem Satz „ich will jetzt nicht darüber reden“ meinerseits quittiert wurden. Ich bin euch sehr dankbar!

## V LEBENSLAUF

## VI EIGENE VERÖFFENTLICHUNGEN UND KONGRESSTEILNAHME

### Posterbeiträge

**Kranz S.**, Morell S., Wendler J., Kroiss M., Hahner S., Fassnacht M., Deutschbein T.; *Results from the prognosis of patients with adrenal incidentalomas study: are adrenal incidentalomas with autonomous cortisol secretion associated with increased cardiovascular risk?* (SUN-014) Jahreskongress der Endocrine Society, Endo Congress 2018 (Chicago, 17.03.2018 - 20.03.2018).

Morell S., **Kranz S.**, Kroiss M., Wendler J., Burger-Stritt S., Hahner S., Fassnacht M., Deutschbein T.; *Results from the prognosis of patients with adrenal incidentalomas study: are adrenal incidentalomas with autonomous cortisol secretion associated with an increased mortality?* (SUN-015) Jahreskongress der Endocrine Society, Endo Congress 2018 (Chicago, 17.03.2018 - 20.03.2018).

**Kranz S.**, Morell S., Burger-Stritt S., Hahner S., Fassnacht M., Deutschbein T.; *Increased cardiovascular morbidity due to autonomous cortisol secretion in patients with adrenal incidentalomas: first results from the prognosis of patients with adrenal incidentalomas (POPAI) study.* (01-04-15) 60. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (Würzburg, 15.03.2017 - 17.03.2017).

Morell S., **Kranz S.**, Burger-Stritt S., Hahner S., Fassnacht M., Deutschbein T.; *First results from the prognosis of patients with adrenal incidentalomas (POPAI) study: Are adrenal incidentalomas with autonomous cortisol secretion associated with an increased mortality?* (01-04-16) 60. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (Würzburg, 15.03.2017 - 17.03.2017).

**Kranz S.**, Morell S., Fassnacht M., Deutschbein T.; *Increased cardiovascular risk due to autonomous cortisol secretion in patients suffering from adrenal incidentalomas: preliminary results from a questionnaire assessment in a single tertiary referral center.* 18. YARE-Jahrestagung (Young Active Research in Endocrinology) (Würzburg, 21.10.2016 -23.10.2016).

Morell S., **Kranz S.**, Fassnacht M., Deutschbein T.; *Adrenal incidentalomas: prevalence of different tumor entities and diagnostic workup of patients with non-aldosterone producing adrenocortical adenomas.* 18. YARE-Jahrestagung (Young Active Research in Endocrinology) (Würzburg, 21.10.2016 -23.10.2016).