

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

Schwerpunkt Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie
Schwerpunktleiter: Professor Dr. med. B. Allolio

**Macht das Subklinische Cushing-Syndrom krank?
Untersuchung zur kardio-metabolischen Morbidität
anhand des Patientenkollektivs des
Universitätsklinikums Würzburg**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Miriam Elisabeth Klör
aus Meschede
Würzburg, September 2013

Referent: Prof. Dr. med. Martin Fassnacht-Capeller
Koreferent: Prof. Dr. med. Ingo Klein
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 08.10.2014

Die Promovendin ist Ärztin.

Gewidmet meinen Eltern.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Allgemeines zu Nebennierentumoren	1
1.1.1 Anatomie der Nebennieren	1
1.1.2 Raumforderungen der Nebenniere	2
1.2 Tumorentitäten	4
1.2.1 Tumore der Nebennierenrinde	4
1.2.2 Tumore des Nebennierenmarks	7
1.2.3 Adrenale Raumforderungen extraadrenalen Ursprungs	9
1.3 Sonderrolle Subklinisches Cushing-Syndrom / Subklinischer Hypercortisolismus	9
1.4 Diagnostik	12
1.4.1 Bildgebung	13
1.4.2 Endokrinologische Diagnostik	18
1.5 Therapie bzw. Nachsorge bei Nebennieren-Inzidentalomen	23
2 Fragestellung	25
3 Methodik	26
3.1 Methoden	26
3.2 Patientenkohorte	26
3.2.1 Patientenkonsultation, Bildung der Subgruppe	28
3.3 Durchgeführte Untersuchungen	28
3.4 Endokrinologische Laborbestimmungen in der Cushing-Diagnostik	29
3.5 Datenerfassung und Dokumentation	30
3.5.1 Erfassungsbögen, „Visits“	30
3.5.2 Dokumentation	31

3.6 Literaturrecherche zu Definitionen des Subklinischen Cushing-Syndroms.....	31
3.7 Erfassung des kardio-metabolischen Risikoprofils	32
3.7.1 Framingham-Score	32
3.7.2 „WISO-Framingham-Score“	34
3.8 Statistik	39
4 Ergebnisse	40
4.1 Deskriptive Auswertung	40
4.1.1 Analyse der kardio-metabolische Erkrankungslast	40
4.1.2 Tumorcharakteristika.....	42
4.1.3 OP-Indikationen, OP-Verfahren	43
4.2 Publierte Definitionen eines Subklinischen Cushing-Syndroms	45
4.3 Festlegung der Definitionen eines Subklinischen Cushing-Syndroms für die vorliegende Arbeit	56
4.3.1 Auswahl der bereits benutzten Definitionen	56
4.3.2 Zusätzliche Definitionen.....	56
4.4 Kardiovaskuläres Risikoprofil, ermittelt anhand des „WISO-Framingham-Scores“	57
5 Diskussion.....	67
6 Zusammenfassung	78
7 Anhang.....	80
7.1 CRF-Bogen “Ersterhebung”	81
7.2 CRF-Bogen “Follow-up”	889
7.3 CRF-Bogen “OP”	96
7.4 CRF-Bogen “Patientenvisit”	97
8 Literaturverzeichnis	106

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung der Tumorentitäten inzidenteller Nebennierenraumforderungen	3
Abbildung 2: Ausschlussgrund für Studie	27
Abbildung 3: Framingham-Score	33
Abbildung 4: Kardiovaskuläres Risikoprofil (CVR)	41
Abbildung 5: Kardiovaskuläre Ereignisse (CVE)	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CT-/MRT-Kriterien zur Diagnostik von Raumforderungen der Nebennieren	16
Tabelle 2: Berechnung „WISO-Framingham-Score“ Alter.....	34
Tabelle 3: Berechnung „WISO-Framingham-Score“ LDL-Cholesterin	35
Tabelle 4: Berechnung „WISO-Framingham-Score“ HDL-Cholesterin.....	35
Tabelle 5: Berechnung „WISO-Framingham-Score“ Triglyzeride	35
Tabelle 6: Berechnung „WISO-Framingham-Score“ Gesamt-Cholesterin.....	35
Tabelle 7: Berechnung „WISO-Framingham-Score“ Blutdruck.....	36
Tabelle 8: Berechnung „WISO-Framingham-Score“ Diabetes mellitus.....	36
Tabelle 9: Berechnung „WISO-Framingham-Score“ CVE.....	37
Tabelle 10: Klinische Patientenmerkmale	40
Tabelle 11: Ergebnisse der Routinelabordiagnostik.....	42
Tabelle 12: Ergebnisse der durchgeführten Osteodensitometrien.....	42
Tabelle 13: Übersicht über Ergebnisse der endokrinen Labordiagnostik (Urin).....	432
Tabelle 14: Übersicht über Ergebnisse der endokrinen Labordiagnostik (Blut).....	423
Tabelle 15: CT-Charakteristika der Nebennierentumore	43
Tabelle 16: Charakteristika der 19 operierten Nebennierentumore.....	44
Tabelle 17: Zusammenfassende Darstellung der ermittelten kardio-metabolischen Erkrankungslast zwischen den Kollektiven.....	66

1 Einleitung

Die in den letzten Jahrzehnten immer breiter eingesetzten und hochauflösender werdenden bildgebenden Verfahren haben zu einer starken Zunahme sogenannter Nebenniereninzidentalome geführt. Nebenniereninzidentalome sind zufällig gefundene Nebennierentumore, primär ungeachtet welcher Tumorentität. [1-6] Wurden vor Ende der 70er Jahre asymptomatische NN-Tumore fast ausschließlich post mortem in der Obduktion entdeckt [7-11], wird 2003 bereits auf die steigende Prävalenz in CT-Serien hingewiesen. Der Grund für die steigende Prävalenz ist die immer breiter eingesetzte Anwendung und immer hochauflösender werdende Technik der nicht-invasiven Bildgebung. [12]

Da das Auftreten solcher Nebennierenraumforderungen v.a. ab dem 5. Lebensjahrzehnt deutlich zunimmt, bekommen diese Raumforderungen gerade in Bezug auf die immer älter werdende Population eine deutlich stärkere Relevanz. [12] In Autopsien hat man bei mind. 3% der Personen über 50 Jahren eine Nebennierenraumforderung gefunden, bei über 70jährigen sogar bei 7%; die unter 30jährigen hatten allerdings in weniger als 1% Nebennierenraumforderungen. [12, 13] Es wird vermutet, dass über 1 Mio. Bundesbürger Träger einer im CT nachweisbaren adrenalen Raumforderung sind und adrenale Raumforderungen damit zu den häufigsten menschlichen Tumoren überhaupt zählen. [14, 15]

1.1 Allgemeines zu Nebennierentumoren

1.1.1 Anatomie der Nebennieren

Nach [16-19]

Die Nebennieren sind paarig angelegte endokrine Organe, die sich jeweils am medialen Rand des oberen Poles der Nieren befinden, in die Fettkapsel der Nieren mit eingebettet sind und so retroperitoneal liegen. Das Gewicht einer gesunden Nebenniere beträgt 4-8g und misst 3 x 4-5 x 1cm; die linke Nebenniere ist etwas größer und schwerer als die rechte.

Sie besteht aus zwei embryologisch getrennten Strukturen, der Nebennierenrinde (NNR), hervorgegangen aus dem Mesoderm, und dem Nebennierenmark (NNM),

entstanden aus dem Ektoderm, das somit ein Derivat der Neuralleiste darstellt. Schon makroskopisch sind beide Strukturen gut voneinander abgrenzbar.

Mikroskopisch ist die Nebennierenrinde weiterhin unterteilt in drei unterschiedliche, hormonproduzierende Schichten: Zona glomerulosa, zuständig für Produktion von Mineralkortikoiden mit Aldosteron als Hauptvertreter. Die Zona fasciculata produziert die Glukokortikoide mit Kortisol als wichtigstem Hormon und als letzte Schicht die ans Nebennierenmark grenzende Zona reticularis, welche für die Androgenproduktion zuständig ist.

Das Nebennierenmark ist (neuro)funktionell ein sympathisches Ganglion: seine chromaffinen Zellen sind aus Sympathikoblasten hervorgegangen und präganglionäre sympathische Neurone aus den Nn. splanchnii durchziehen es. Es ist damit zuständig für die Produktion der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin.

Als endokrines Organ sind die Nebennieren hervorragend durchblutet: jeweils A. suprarenalis superior aus der A. phrenica inferior, A. suprarenalis media aus der Aorta und A. suprarenalis inferior aus der A. renalis bilden gemeinsam einen subkapsulären Plexus und ein sinusoidales Netzwerk. Der Blutfluss verläuft von außen nach innen, wodurch Hormone der Rinde auf das Mark einwirken können.

Venös fließt die rechte V. suprarenalis, im Gegensatz zur linken, welche in die V. renalis sinistra mündet, direkt in die V. cava inferior.

1.1.2 Raumforderungen der Nebenniere

Wie bereits einleitend erwähnt, gehören Nebennieren-Tumore zu den häufigsten Tumoren des Menschen. [20] Viele werden inzidental gefunden und daher unter dem Sammelbegriff „Inzidentalom der Nebenniere“ vereint (zur Begriffsdefinition „Inzidentalom“: siehe unten). [6]

Es gibt gutartige Tumore wie das endokrin-inaktive Nebennierenrinden-Adenom, welches fast immer asymptomatisch bleibt und den Hauptteil der Zufallsbefunde stellt [21, 22], sowie hormonproduzierende Tumore (Conn-Adenom, Cushing-Adenom, androgenproduzierende Tumore, Phäochromozytom).

Zu den bösartigen Tumoren gehören v.a. das Nebennierenkarzinom (adrenocorticales Carcinom, ACC), das maligne Phäochromozytom, das Neuroblastom und Metastasen anderer Tumore. [23]

Weitere Entitäten wie z.B. Nebennierenzysten oder Myelolipome kommen vor. Eine Verteilung der einzelnen Tumorentitäten unter Inzidentalomen (n=380) zeigten Mansmann et al. in ihrer Arbeit (s. Abbildung 1).

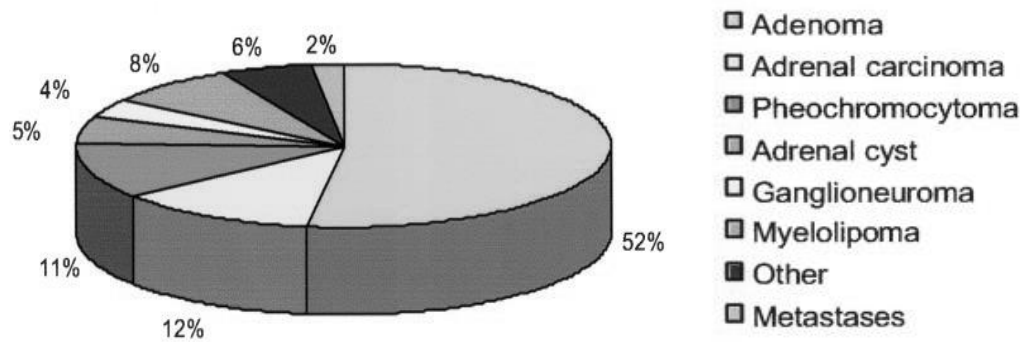


Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung der Tumorentitäten inzidenteller Nebennierenraumforderungen (aus [79])

Neben benigne vs. maligne gibt es weitere Einteilungskriterien, wie hormonproduzierend vs. hormoninaktiv, Tumore der Nebennierenrinde vs. Tumore des Nebennierenmarks, inzidentell entdeckt vs. klinisch auffällig gewordene Raumforderungen.

Die Therapie der offensichtlich „krankmachenden“ Tumoren – also malignen oder Tumoren mit relevantem Hormonexzess - liegt auf der Hand: eine Adrenalektomie wird durchgeführt. Schwieriger gestaltet sich hingegen das Therapieverfahren der hormoninaktiven bzw. nur latent cortisol-produzierenden Adenomen im Rahmen eines sogenannten Subklinischen Cushing-Syndroms (SCS). Auch hier steht als einzig dauerhafte „Therapie“, neben der medikamentösen Behandlung der oftmals auftretenden Begleiterkrankungen wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, nur die Adrenalektomie zur Verfügung. Die Indikation dazu ist allerdings weiterhin sehr umstritten, obwohl viele chirurgische Arbeiten ein gutes Outcome nahelegen. [5, 24-28] Wenn aber auch die Sterblichkeitsrate bei einer laparoskopischen Adrenalektomie sehr gering ist, liegt sie jedoch nicht bei 0 und logischerweise würde aus einer erhöhten Operationsrate auch eine erhöhte Komplikationsrate resultieren. Damit kann eine Operation nicht erste Wahl für alle Patienten mit Nebennierenraumforderung sein. Einzig bei Größenprogredienz oder sonstigen Malignitätskriterien besteht Konsens, dass eine Operation indiziert ist [20, 26].

Inzidentalom

Der Begriff Inzidentalom an sich enthält erst einmal keinerlei Auskunft über die Entität des Tumors. Unter ihm sammeln sich alle Tumore der Nebenniere, die zufällig im Rahmen eines bildgebenden Verfahrens (Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Ultraschall) gefunden wurden, welches im Zuge einer nicht nebennierenbezogenen Diagnostik durchgeführt wurde. Damit kann es sich bei einem Inzidentalom per definitionem um alle Tumorentitäten handeln. [5, 6, 12, 20, 29-35] Zum Großteil handelt es sich allerdings um hormoninaktive Nebennierenadenome, da bösartige Tumore wie ein Nebennierenrindenzinome bzw. stark hormonproduzierende Tumore wie ein Phäochromozytom, Conn-Adenome und Cushing-Adenome meist durch Symptome bzw. abnormale Laborkonstellationen früher auffallen. Grumbach et al. gaben einen Prozentsatz von 70% betreffend der inaktiven Adenome bei unselektierten und ohne jegliche endokrinologische Symptome aufweisende Patienten an. Bei Kasperlik-Zaluska et al. handelte es sich laut Obduktionsbericht um einen Anteil von 82% adrenocorticaler Adenome. Die Häufigkeit von einem ACC lag in dieser Studie relativ hoch bei 9%. Phäochromozytome wurden in 4-17% der Fälle gefunden. [12, 21, 22, 36]

1.2 Tumorentitäten

1.2.1 Tumore der Nebennierenrinde

1.2.1.1 Adenome

Adenome ganz allgemein sind benigne, gut umschriebene, meist von einer Kapsel umgebene Tumoren mit hohem Lipidgehalt. Sie sind meist solitär, können aber auch multiple und/oder kontralateral auftreten. [37]

Die meisten Adenome sind hormoninaktiv [5], da sie aber aus Zellen eines endokrinen Gewebes bestehen, können sie je nach Schichtlokalisierung auch autonom Hormone produzieren und typische Veränderungen im Sinne einer Hormonüberfunktion hervorrufen.

1.2.1.1.1 Primärer Hyperaldosteronismus - Conn-Syndrom

Das Conn-Adenom, welches in 50% der Fälle die Ursache für einen primären Hyperaldosteronismus ist, befindet sich in der Zona glomerulosa und produziert

autonom das Mineralkortikoid Aldosteron. Aber auch eine beidseitige Nebennierenrinden-Hyperplasie kann einen primären Hyperaldosteronismus auslösen. [38] Neuere Arbeiten gehen davon aus, dass Hyperplasien in 50% den primären Hyperaldosteronismus verursachen. [39] Die Differenzierung zwischen Conn-Adenom und Hyperplasie ist therapeutisch von großer Relevanz: Während man das Adenom exstipiert, behandelt man die Hyperplasie medikamentös mit Aldosteron-Antagonisten. [17]

Kardinalsymptom des Hyperaldosteronismus ist der (schwer einstellbare) arterielle Bluthochdruck. [40] Die „klassische“ laborchemische Konstellation bei einem Hyperaldosteronismus ist eine Hypokaliämie, welche Muskelschwäche, Krämpfe und Konzentrationsstörungen bewirkt. Diese klassische hypokalämische Variante liegt allerdings nur bei einem Teil der Patienten vor.

0,5-1% der Inzidentalome sind aldosteron-produzierend. Mit 10% ist das Conn-Adenom der häufigste Grund für einen sekundären Hypertonus; die Prävalenz beträgt unter Hypertonikern 5-10%. Daher sollte doch immer auch an diese Ursache gedacht werden, v.a. bei jüngeren Patienten (zwischen dem 20.-50. Lebensjahr) und schwer einstellbarer Hypertonie. [16, 17, 38]

1.2.1.1.2 Hypercortisolismus – Cushing-Syndrom

Es gibt unterschiedliche Erkrankungen, die einen Hypercortisolismus bewirken können. Die häufigste ist der Morbus Cushing, bei dem sich ein ACTH-produzierendes Adenom in der Hypophyse befindet. Dieses ist für 70% der vorkommenden Fälle von Hypercortisolismus verantwortlich. In weiteren 15% findet sich eine ektope ACTH-Produktion, z.B. durch ein Bronchial-Ca, die einen Hypercortisolismus auslöst. Ein direkt cortisolproduzierendes Adenom in den Nebennieren, auch Cushing-Adenom genannt, ist nur in 7,5% Auslöser für eine Überproduktion ebenso wie das cortisolproduzierende Cushing-Ca. [17, 18, 41] Die Symptome aller Formen sind allerdings nahezu identisch. Typisch für einen Hypercortisolismus ist das „cushingoide“ Aussehen, womit v.a. der „Büffelnacken“, eine „Stammfettsucht“, „Vollmondgesicht“, Striae rubrae distensae und/oder Pergamenthaut gemeint sind. Außerdem führt er durch die metabolische Wirkung des Cortisols zu deutlichen Veränderungen gerade im metabolischen Bereich: Arterielle Hypertonie, Hyperglykämien bis hin zum manifesten

Diabetes mellitus Typ II sowie Osteoporose sind bei Diagnosestellung oft bereits vorhanden. Dies führt zu einer erhöhten Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen wie Myokardinfarkt und/oder Insult.

Weitere Symptome können psychischer Natur sein wie Depressionen, sowie Zyklusstörungen bei Frauen und Potenzprobleme bei Männern. Charakteristisch ist des Weiteren eine proximale Myopathie. [24, 42-44]

In den letzten Jahren erlangte als weitere Manifestation eines Nebennierenrinden-Adenom das Subklinische Cushing-Syndrom (SCS) zunehmend Interesse. (s. Kapitel „Sonderrolle Subklinisches Cushing-Syndrom“)

1.2.1.1.3 Sexualhormon-produzierende Tumore

Tumore in der Zona reticularis sind selten. Die meisten dieser Tumore sind Nebennierenrinden-Karzinome.

Östrogene werden fast ausschließlich von malignen Tumoren sezerniert. Eine Überproduktion von Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Androstendion, die peripher zu Testosteron umgewandelt werden können, kann es sehr selten auch bei Adenomen geben. Durch diesen erhöhten Testosteronspiegel kommt es bei Frauen zu Akne, Hirsutismus, Virilisierung und Oligomenorrhoe; bei Männern bleiben diese, im Vergleich zu den in den Hoden produzierten Mengen, geringen Konzentrationen meist asymptomatisch. Östrogen-produzierenden Tumore führen bei Männern zu Gynäkomastie und Libidoverlust. [16, 18, 45]

1.2.1.2 Nebennierenrindenzarzinom (Adrenocorticales Carcinom, ACC)

Dieser äußerst seltene (0,05-0,2% aller Malignome), aber hoch maligne Tumor epithelialen Ursprungs mit raschem Wachstum hat eine jährliche Inzidenz von ca. 1:1,7 Mio.; die Prävalenz liegt bei ungefähr 4-12 pro 1 Million Einwohner. Theoretisch kann er in jedem Alter auftreten, ein Häufigkeitsgipfel wird aber im 40.-50. Lebensjahr gefunden. [46] Die genaue Entstehung ist nicht bekannt. 60% der Tumore sind endokrin aktiv, sprich: sie führen zu einer klinisch relevanten Symptomatik im Sinne einer Hormonüberproduktion. Meist ist die Cortisol- und/oder Androgensekretion betroffen. [45] Bei Frauen kommt es zu neu auftretendem Hirsutismus und/oder einer Virilisierung mit möglichem Haarausfall oder es tritt ein Cushing-Syndrom auf. Bei einem Teil der

Fälle finden sich aber nur unspezifische Symptome wie Völlegefühl, Schmerz und B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Leistungsknick). Die Anamnese ist meist kurz. [47-49]

Da charakteristische Frühsymptome fehlen bzw. 40% der Tumore keinen klinisch fassbaren Hormonexzess bewirken - dazu das schnelle Wachstum - wird die Mehrzahl der Tumore erst sehr spät entdeckt, was zur schlechten Prognose dieses Malignoms beiträgt. Im Schnitt liegt die Größe bei Erstdiagnose bei 10-11cm. [47]

Die radikale chirurgische Entfernung ist oberstes Ziel. Gerade wegen der hohen Rezidivrate führen die meisten Zentren eine adjuvante Therapie durch: Chemotherapeutisch wird mit Mitotane behandelt, womit es zu einer signifikanten Minderung der Rezidivrate und einer Erhöhung der Überlebenszeit kommt. [55] Auch eine adjuvante Radiotherapie des Tumorbettes zeigte in einer kleinen Studie positive Effekte auf die Rezidivrate. [53]

Auch wenn die operative Entfernung in jedem Fall eine Verminderung der Hormonwirkung zeigt, ist die Prognose doch ernüchternd: Die mittlere Überlebensrate eines bereits metastasiertem ACC liegt unter 15 Monaten, die Gesamt-Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt nur 47% (Daten entnommen aus der deutschen ACC-Datenbank). [20, 37, 47, 50-54]

1.2.2 Tumore des Nebennierenmarks

1.2.2.1 Phäochromozytom

Abstammend von den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks, handelt es sich bei dem Phäochromozytom um den häufigsten Tumor des Nebennierenmarks. Aber nicht nur hier kann er vorkommen. Generell kann es überall dort wachsen, wo sich sympathisches Nervengewebe findet.

Die Inzidenz liegt bei 1/100.000/Jahr, das mediane Alter bei den sporadischen Formen im 3.-4. Lebensjahrzehnt. Aber 10% aller Phäochromozytome finden sich im Kindesalter. Hier treten sie dann besonders in Assoziation mit anderen Grunderkrankungen neuroektodermalen Ursprungs auf, was sich durch die diffuse Verteilung neuroektodermalen Gewebes in der Embryonalperiode erklären lässt. [56-58]

Das Phäochromozytom ist auch bekannt als „tumour of ten“: 10% der Phäochromozytome treten bilateral auf; 10% finden sich extraadrenal; 10% sind

maligne; 10% sind asymptomatisch und weitere 10% kommen familiär vor, z.B. im Rahmen eines MEN II, Hippel-Lindau-Syndroms oder einer Neurofibromatose Typ I (M. Recklinghausen). Die Entdeckung neuer Mutationen lässt allerdings auf eine genetische Disposition in 25-35% der Fälle schließen, auch wenn der Fall sporadisch aufgefallen ist. [55-58]

Als Tumore eines endokrinen Organs produziert das Phäochromozytom autonom Hormone, Adrenalin oder Noradrenalin. [18, 40]

Der Hypertonus ist das Leitsymptom dieser Erkrankung und die klassische Triade des Phäochromozytoms sind Kopfschmerz, Schwitzen und Tachykardie, welche bei gleichzeitig bestehendem Hypertonus eine Sensitivität von 60% haben. [55]

Zwar lässt sich nur bei 0,1%- 0,6% der Hypertoniker ein Phäochromozytom finden, aber $\geq 90\%$ aller Patienten mit einem Phäochromozytom entwickeln einen Hypertonus (permanent oder intermittierend). [59, 60]

Weitere Symptome können Fieber, Unruhe/Nervosität, pektanginöse Beschwerden, Tremor, Gewichtsverlust, Blässe, Übelkeit und Schwäche sein. [16, 18]

Die Diagnose wird heute durch die Bestimmung der Metanephrine im Plasma oder Urin gestellt. [40, 61, 62]

Die Adrenalektomie ist bei einem bestätigten Verdacht in jedem Falle indiziert. Wichtig ist vor dem Eingriff eine mind. 10tägige Behandlung mit α -Blockern, um die intraoperative Wirkung der Katecholaminausschüttung zu hemmen. [59, 63, 64]

Postoperativ kommt es in 60-75% der Fälle mit benignem Phäochromozytom zu einer Normalisierung des Blutdrucks, die Fünf-Jahres-Überlebensrate ist mit 95% ausgesprochen gut, besonders seit durch Einführung der präoperativen Behandlung mit α -Blockern die intraoperativen Mortalitätsrate auf 0-2,5% zurückgegangen ist. [62]

1.2.2.2 Neuroblastom, Ganglioneurom, Schwannom

Das Neuroblastom ist der häufigste maligne solide Tumor im Kindesalter. Er entsteht, ebenso wie das Phäochromozytom aus dem sympathischen Gewebe des Nebennierenmarks und der paravertebralen Ganglien. [65, 66] Bei Kindern finden sich 70% im Abdomen, 25% im Thorax und 5% im Becken, 70% der Kinder sind bei Diagnosestellung jünger als ein Jahr.

Oftmals führen erst Fernmetastasen, die sich in Knochen, Knochenmark, Leber und Haut manifestieren, zur Diagnosestellung. [37]

Gerade bei Säuglingen ist die Prognose trotzdem recht gut: Die Wahrscheinlichkeit, den Tumor zu überleben, liegt bei 85%, unabhängig vom Tumorstadium. Bei Kindern höheren Alters spielen molekulare Veränderungen (n-myc-Amplifikation als wichtigste Veränderung) eine entscheidende Rolle in der Prognose. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt je nach Genkonstellation zwischen 40-84% und ist damit immer noch deutlich besser als die Überlebensrate bei einem Neuroblastom im Erwachsenenalter (Zwei-Jahres-Überlebensrate 12%). [37, 65]

Ganglioneurome sind benigne Neoplasien der sympathischen Ganglien; 20-30% finden sich im Nebennierenmark, können aber auch entlang des paravertebralen sympathischen Nervenstrangs im Thorax vorkommen. Da sie in der Regel hormoninaktiv sind, bleiben sie asymptomatisch und stellen Zufallsbefunde dar. [67]

Schwannome sind sehr seltene, benigne Raumforderungen. Ihr Ursprung sind die Schwann-Zellen der Nervenfasern, die das Nebennierenmark innervieren. [68]

1.2.3 Adrenale Raumforderungen extraadrenalen Ursprungs

1.2.3.1 Metastasen

Die Nebennieren sind häufiger Manifestationsort von Fernmetastasen zahlreicher Tumore. Meist handelt sich beim Primarius um Lungenkarzinome, Hypernephrome, Melanome, Karzinome des Gastrointestinaltraktes und Mammakarzinome sowie seltener um Prostata-, Harnblasen-, Ovarialkarzinome oder Lymphome. [5, 14, 37]

Bei bekanntem Malignom handelt es sich je nach Studie bei 25-75% der Nebennieren-Läsionen um maligne Raumforderungen [5, 12, 13, 69], was zeigt, dass selbst bei bekanntem Malignom häufig der Nebennierentumor benigne ist. Meist entstehen sie in den inneren *Zonae fasciculata et reticularis*, sind in 56% der Fälle sogar in beiden Nebennieren zu finden und können dann sehr selten auch zu einer Nebennierenrinden-Insuffizienz führen. [37, 70]

1.3 Sonderrolle Subklinisches Cushing-Syndrom / Subklinischer Hypercortisolismus

Während bei den hormonproduzierenden Tumoren bzw. dem adrenocorticalen Carcinom die Tumor-bedingte Morbidität offensichtlich ist [4, 5, 12], werden die wenig

oder keine Hormone produzierenden Adenome erst in den letzten Jahren zunehmend genauer untersucht.

Ein manifestes Cushing-Syndrom mit deutlichem Hormonexzess bringt vielerlei Symptome mit sich, gerade im Bereich des Metabolismus. Es ist bekannt, dass ein Cushing-Syndrom zu Diabetes, arterieller Hypertonie und Hyperlipdämie führt, alles deutliche kardiovaskuläre Risikofaktoren (CVR), sowie eine Osteoporose bewirkt. In einer Studie von Mancini et al. haben 80% der Patienten ein hohes oder sehr hohes kardiovaskuläres Risiko und somit ist deren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (CVE) wie Herzinfarkt, Schlaganfall, pAVK deutlich erhöht. Interessanterweise zeigt gerade diese Studie, dass einzig die Dauer des bestehenden Hormonexzesses in Korrelation mit Übergewicht und Hypertonus prädikativen Charakter für das kardiovaskuläre Risiko hat. [44]

So stellt sich die Frage, ob nicht auch ein über viele Jahre bestehender, allerdings nur sehr leichter Hypercortisolismus, über die Zeit hochgerechnet zu eben solchen metabolischen Veränderungen und einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos führt. [6]

Zum anderen ist es trotz intensiver Untersuchungen bisher nicht gelungen, eine allgemein gültige Definition des Subklinischen Cushing-Syndroms zu finden bzw. eine Laborkonstellation zu definieren, die Patienten mit Subklinischem Cushing-Syndrom von Patienten mit nicht hormonproduzierenden Adenomen abgrenzt. Es gelang bislang nicht, ein Patientenkollektiv zu definieren, das wirklich kränker ist und von einer Behandlung, sprich Adrenalektomie, profitieren würde. [4, 5, 24, 29, 71]

Aus diesem Grund gibt es unzählige Definitionen des Subklinischen Cushing-Syndroms, welche weiter unten genauer aufgelistet werden. Daraus resultiert, dass die momentane Datenlage zum Thema Subklinisches Cushing-Syndrom sehr uneinheitlich ist. So kommt es, dass je nach Definition und Studiendesign die Prävalenz vom Subklinischen Cushing-Syndrom bei Inzidentalomen zwischen 5-20% angegeben wird [4, 31, 32, 36, 72]; 0,8 pro 1000 Menschen sollen an einem subklinischen Hypercortisolismus leiden [73], was die Relevanz dieses Themas unterstreicht.

Die Frage, die nach wie vor im Raum steht, ist, ob das Subklinische Cushing-Syndrom überhaupt eine klinische Relevanz hat. Viele Studien zeigen, dass das Subklinische Cushing-Syndrom bzw. die Nebennierenadenome gerade in Bezug auf metabolische

Erkrankungen einen Einfluss haben. So zeigt eine Studie von Terzolo et al., dass Patienten mit einem Mitternachts-Cortisol $\geq 5,4$ $\mu\text{g/dl}$ signifikant häufiger an arteriellem Hypertonus und Hyperglykämien leiden sowie häufiger bereits eines oder mehrere kardiovaskuläre Events hatten als solche Patienten mit einem Mitternachts-Cortisol $\leq 5,4$ $\mu\text{g/dl}$. [74] Catargi et al. fanden in einer Studie unter Typ-2-Diabetikern eine Inzidenz von 2% des Subklinischen Cushing-Syndroms. [75] In einer Studie unter Osteoporosepatienten fanden Chiodini et al. eine Prävalenz von 4,8% mit manifester Osteoporose, unter Patienten mit erniedrigter BMD und Frakturen sogar von 10,8%. Alle Patienten dieser Studie mit Subklinischem Cushing-Syndrom hatten einen T-Score $\leq -2,5$ und Wirbelkörperfrakturen. Aufgrund der geringen Patientenzahl (n=34) konnte allerdings keine Signifikanz gezeigt werden. [73] Garrapa et al. wiesen dem Subklinischen Cushing-Syndrom in ihrer Studie „Body Composition and Metabolic Features in Women with Adrenal Incidentaloma or Cushing’s Syndrome“ eine Intermediärstellung zwischen dem gesunden Vergleichskollektiv und den Patienten mit einem manifesten Cushing Syndrom nach. [76] Gerade chirurgische Arbeiten zeigten teilweise eine deutliche Verbesserung der metabolischen Situation nach Adrenalectomie, was für einen klinischen Krankheitswert des Subklinischen Cushing-Syndroms spricht. [24-28] Erbil et al. sagen sogar, dass Patienten mit einem unbehandelten Hypercortisolismus viermal häufiger kardiovaskuläre Komplikationen haben als die Normalbevölkerung [24]

Aber es gibt auch zahlreiche Arbeiten, deren Ergebnisse keine Unterschiede zwischen dem Patientenkollektiv mit Subklinischem Cushing-Syndrom und der Vergleichsgruppe zeigen. [36, 77] Daher wurde bereits 1996 die Hypothese aufgestellt, dass nicht die Inzidentalome die metabolischen Veränderungen bewirken, sondern vielmehr sie selbst Ausdruck, Manifestation, der metabolischen Veränderungen sind. [20] Es wird vermutet, dass die kompensatorisch bedingte Hyperinsulinämie, die aus einer Insulinresistenz resultiert, zu einer Überstimulation der Nebennierenrinde führt, welche daraufhin wiederum, durch ein konstant oder intermittierend erhöhtes ACTH die Adenome hervorruft. [78]

Durch die sehr uneinheitlichen Definitionen und die zum Teil sehr gegensätzlichen Studienergebnissen ist man natürlich unsicher, ob man hormoninaktive Adenome bzw.

das Subklinische Cushing-Syndrom überhaupt behandeln muss. Bzw. welche Therapiestrategie die richtige ist, wenn sie über eine medikamentöse Behandlung der metabolischen Folgeerscheinungen hinausgeht. Denn auch hier steht als einzige dauerhafte Therapieoption die Adrenalektomie zur Verfügung. [20, 26]

Bei Toniato et al. normalisierten sich nach Adrenalektomie in allen Fällen der 1mg-Dexatest, ACTH und die Cortisolausscheidung im 24h-Sammelurin innerhalb eines Jahres, der Blutdruck normalisierte oder verbesserte sich bei 12 von 18 Patienten (= 67%). In der Vergleichsgruppe brauchten allerdings 5 Patienten zusätzliche antihypertensive Medikamente. Bei 5 von 8 Patienten (=62,5%) verbesserte oder normalisierte sich sogar die diabetische Situation, wohingegen in der Vergleichsgruppe, die rein medikamentös behandelt wurde, 2 weitere Patienten Insulin benötigten. Bei 4 von 6 Patienten kam es unter Medikation zu keiner Verbesserung. [25] Aber hier gilt wieder das bereits oben Gesagte: Auch wenn die Sterblichkeitsrate bei einer laparoskopischen Adrenalektomie sehr gering ist, liegt sie jedoch nicht bei 0, so dass aus einer erhöhten Operationsrate auch eine erhöhte Komplikationsrate resultieren würde. Man muss demnach die Patienten finden, die einen wirklichen Benefit von einer Adrenalektomie hätten. [12, 79]

1.4 Diagnostik

Die Frage nach der „richtigen“ Diagnostik stellt gerade bei den Inzidentalomen eine große Herausforderung dar. Dadurch dass sie zufällig gefunden wurden und von unterschiedlichster Entität sind, steht bei einem solchen Befund immer die Frage im Raum, ob, und wenn ja, in welchem Umfang die gefundene Nebennierenläsion einen Krankheitswert und somit auch Behandlungsbedarf besitzt. [4, 5] Der Anteil an asymptomatischen, inaktiven Adenomen liegt wie erwähnt in Autopsiebefunden bei 70-87%. [12, 22] Angesichts dieser Tatsache und dem Punkt, dass eine endokrinologische Diagnostik zeit- und kostenaufwendig ist, ist es schwierig festzulegen, welche diagnostischen Punkte obligat sein sollen/müssen und damit gerechtfertigt sind. [36, 60, 80] Die „NIH consensus conference“ gibt hier gewisse Empfehlungen, auf die unter 1.4.2.1 näher eingegangen wird. [16]

Grundsätzlich muss die Diagnostik von Nebennieren-Inzidentalomen zwei wesentliche Fragen beantworten: (1) Ist der Tumor maligne und (2) liegt eine relevante autonome Hormonüberproduktion vor, die den Patienten krank macht. [5]

Wie bei jeder Diagnostik steht auch bei Nebennierentumoren die ausführliche Anamnese mit gründlicher körperlicher Untersuchung am Anfang. Diese können oftmals schon richtungsweisend sein, da Nebennierentumoren wie das Phäochromozytom oder das Cushing-Adenom mit deutlichen Symptomen einhergehen und auch für das Subklinische Cushing-Syndrom oftmals eine erhöhte Inzidenz von Erkrankungen aus dem metabolischen Formenkreis wie Hypertonus, Hyperglykämien und Hyperlipidämien beschrieben ist. [6, 74, 81, 82]

Ein weiterer Punkt, der dringend geklärt werden muss, ist die Frage nach einer möglichen Malignität, v.a. einer primären (adrenocorticales Carcinom) oder sekundären (Metastase). [5, 6, 14] Auch wenn das adrenocorticale Carcinom ein insgesamt seltener Tumor ist, so wurden in verschiedenen Auswertungen von Nebennierentumoren in Autopsien doch Frequenzen von 5-12% gefunden. [36, 83] Und gerade die frühe Erkennung ist beim adrenocorticalen Carcinom von größter prognostischer Relevanz, was eine gezielte Diagnostik einerseits so wichtig macht, andererseits aber eben durch fehlende eindeutige Marker auch so schwierig gestaltet.

Ein weiteres Patientenkollektiv, bei dem eine genaue Bestimmung der Tumorentität der Nebennieren-Raumforderung von großer Wichtigkeit ist, sind Malignompatienten: Hier ist eine genaue Differenzierung zwischen Fernmetastase und Nebennierenadenom von großer Bedeutung, da das Vorliegen einer Fernmetastase doch erheblich Staging, Therapiestrategie und Prognose beeinflusst. Raten, stark variierend, zwischen 32-73% an adrenalen Metastasen wurden bei Tumorpatienten gefunden. [5]

1.4.1 Bildgebung

Da die meisten Nebennierenraumforderungen asymptomatisch bleiben bzw. keine charakteristischen (Früh)Symptome haben, sind sie in der Regel Zufallsbefunde bei Bildgebungen, die einer anderen Fragestellung dienen. Bei Inzidentalomen muss es sich sogar per definitionem um einen solchen Zufallsbefund handeln. Inzwischen geht man von einer Prävalenz von 3-5% solcher adrenaler Nebenbefunde in CT-Serien aus [24, 31, 34, 83-85], deswegen sprechen Chidiac et al. auch von einer „disease of modern technology“. [2] Neben dem Auffinden sind besonders die Bestimmung der Größe und

Dignität Hauptaufgabe der bildgebenden Verfahren. Die Relevanz immer exakterer Diagnosestellungen mittels hochauflösender Verfahren wird gerade mit Zunahme der Anzahl solcher Zufallsbefunde immer wichtiger.

Vor allem bei onkologischen Patienten ist die Differenzierung zwischen gutartigem Adenom und Fernmetastase von großer klinischer Relevanz, da das Vorliegen von Fernmetastasen wie bereits oben erwähnt richtungweisend für das Staging und damit auch therapiestrategie-entscheidend ist. [5, 81, 85]

1.4.1.1 Sonographie

Die Sonographie ist ein häufig eingesetztes bildgebendes Verfahren gerade im Vorsorgebereich bzw. in der Routine, da es günstig und heutzutage fast überall (schnell) verfügbar ist. Im ambulanten Bereich steht sie an erster Stelle der Bildgebungen. Ein weiterer großer Vorteil ist das Fehlen jeglicher Strahlenbelastung. [23]

Ab ca. 3cm Durchmesser können Nebennieren-Raumforderungen mittels dieses Verfahrens zuverlässig entdeckt werden. Die in der Sonographie gemessene Größe hat eine hohe Korrelation mit der im CT ermittelten. [86, 87] Eine exakte diagnostische Zuordnung ist schwierig. Gerade bei adipösen Patienten sind der Sonographie bereits rein technisch deutliche Grenzen gesetzt. Lediglich Lipome und zystische Veränderungen lassen sich einigermaßen genau bestimmen, so dass sich in der Regel nach Detektion einer Nebennieren-Raumforderung im Ultraschall eine CT anschließt, v.a. auch um eine Aussage zur Dignität treffen zu können. [23]

1.4.1.2 Computertomographie (CT)

Die CT ist neben der MR das Bildgebungsverfahren der Wahl bei Nebennieren-Raumforderungen. Bereits Tumorgrößen ≤ 1 cm können heutzutage entdeckt werden. Es besteht sowohl die Möglichkeit einer nativen CT als auch einer kontrastmittelverstärkten CT mit 10 oder 15 min wash-out. Die kontrastmittelverstärkte CT mit einem 10 oder 15 min wash-out hat sich als besonders hilfreich in der Diagnostik zur Differenzierung der Nebennieren-Raumforderungen erwiesen, wird jedoch aufgrund des (zeit)aufwendigen Vorgehens in der Praxis meist nicht eingesetzt. Wird keine CT mit wash-out durchgeführt, sollte in diesem Falle die native CT der

kontrastmittelverstärkten CT ohne wash-out vorgezogen werden, da diese im Vergleich zur nativen CT schlechtere Ergebnisse liefert. [85]

Das Wissen um die verschiedenen Diagnosekriterien wie z.B. den Fettgehalt der jeweiligen Tumore, die Dichte, Kalzifikationen und das wash-out Verhalten ermöglicht eine genaue Differenzierung der einzelnen Tumorentitäten.

Mit diesen Methoden und festgelegten Kriterien (s. Tabelle 1: CT-/MRT-Kriterien zur Diagnostik von Raumforderungen der Nebennieren) haben Linwah et al. 2010 folgende Ergebnisse erzielt: eine präoperative Sensitivität von 57% und eine Spezifität von 94% in der Diagnosestellung eines benignen Adenoms. Rechnet man die zwar nicht als Adenome, aber dennoch als gutartig erkannte Tumore wie Schwannom und Ganglioneurom hinzu, wird sogar eine Spezifität von 100% erreicht, selbst bei Tumoren ≥ 5 cm.

Bei malignen Raumforderungen lag die Sensitivität in dieser Studie sogar bei 100%.

1.4.1.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

Eine Studie von Hönigschnabel et al. hat für die MRT ebenso wie bereits für die CT angegebene hohe Sensitivitäten und Spezifitäten gefunden, die so mit ihr konkurrieren kann. So lag bei ihnen die Sensitivität in der Differenzierung zwischen gutartiger und bösartiger Raumforderung bei 89%, die Spezifität sogar bei 99%, selbst bei Tumoren ≥ 5 cm. [88]

Auch in der MRT gibt es typische Kriterien, die für das Vorliegen eines Adenoms, ACCs oder Phäochromozytoms sprechen (s. Tabelle 1).

Die normalerweise eingesetzte Chemical-Shift-MRI, bei dem es bei benignen Tumoren wie Adenomen aufgrund des hohen Fettanteils zu einem typischen Signalintensitätsverlust kommt, kann durch Gabe von Gadoliniumkontrastmittel noch verbessert werden. [89]

Die Nachteile der MRT gegenüber der CT liegen nach wie vor in den Kosten- und Verfügbarkeitsgründen. [14, 90]

Entität	CT-Kriterien	MRT-Kriterien
Adenom	Deutlich begrenzt mit gut umschriebenen Rändern, homogen, ≤ 10 HU im CT ohne KM, $\geq 50\%$ nach 10min oder 60% nach 15min (absoluter Kontrast) im wash-out CT	isointens oder hypointens in sowohl T1 wie T2, out-of-phase Chemical-Shift Verlust und mildes transientes Enhancement nach Gd
Phäochromozytom	Gut umschrieben, intratumorale zystische Areale und Hämorrhagien, erhöhte Vaskularisation, inhomogen und hyperdens, Enhancement mit intravenösem Kontrast, verzögertes wash-out	Homogen, klar erhöhte Signalintensität in T2, kein Signalverlust in opposed-phase-images im Vergleich zu in-phase-images; signifikantes Enhancement nach Gd
ACC	Größe (≥ 4 cm), heterogene Dichte, zentrale Nekrosen und Hämorrhagien, Kalzifikationen, ≥ 10 HU im CT ohne KM, unregelmäßige Begrenzung, verstärkte Vaskularisierung, langsames wash-out	Heterogen in T1 und T2, peripheres Enhancement und zentrale Hypoperfusion im Kontrastmittel-MRT; Invasion benachbarter Organe oder V. cava inf.
Metastase	größer und heterogener als Adenome, unregelmäßig begrenzt, dicker kontrastaufnehmender Rand, zentrale Nekrosen, oft bilateral, verlangsamtes wash-out	unspezifische niedrige T1/starke T2-Signalcharakteristika, kein drop-out-Signal im opposed-phase MRT, ggf. Hämorrhagien

Tabelle 1: CT-/MRT-Kriterien zur Diagnostik von Raumforderungen der Nebennieren (nach [5, 88, 89, 91-94])

1.4.1.4 FDG-PET

Bei diesem Verfahren nutzt man den generell gesteigerten Glukosemetabolismus in malignen Tumoren aus: Nach Gabe des Tracers FDG (=18-F-Fluorodeoxyglukose) reichert sich dieser vermehrt in den bösartig transformierten Zellen an und kann dann quantitativ bestimmt werden. [95] Im Gegensatz zur CT und MRT kann die FDG-PET daher funktionelle Informationen zur Einordnung der Läsion liefern.

Bei der Differenzierung maligne vs. benigne hat dieses Verfahren in mehreren Studien hohe Treffgenauigkeiten gezeigt, v.a. in der Differenzierung zwischen Metastase oder Adenom wurden Sensitivitäten zwischen 80-100% gefunden. [95] Ebenfalls hilfreich erwies sie sich bereits bei der Bestimmung sezernierender Nebennierenläsionen. [96-98] Da immer wieder auch Phäochromozytome und aktive Adenome ein vermehrtes Uptake gezeigt haben, merken Ansquer et al. an, dass eine korrekte Auswertung der FDG-PET nur in Zusammenschau mit einer Hormondiagnostik möglich ist. [95]

Groussin et al. setzten das adrenale Uptake ins Verhältnis zum Uptake der Leber, um so auszuschließen, dass nicht eine hintergründige metabolische Aktivität zu falsch-positiven Ergebnissen unter den Adenompatienten führt. So konnten sie mit der FDG-PET eine Sensitivität und Spezifität von je 95% in der Unterscheidung Adenom vs. ACC erzielen. Eine Korrelation zwischen Höhe der Hormonsekretion und Intensität der Traceraufnahme konnte nicht nachgewiesen werden. [46]

Die FDG-PET wird v.a. ergänzend empfohlen, wenn sowohl CT als auch MRT fragwürdige Befunde liefern bzw. bei Tumorpatienten. [81] So können unnötige Operationen vermieden werden. [29]

1.4.1.5 Nebennieren-Szintigraphie

Ähnlich die wie FDG-PET kann die Nebennieren-Szintigraphie funktionelle Informationen in-vivo liefern. [99, 100] Die wichtigste Fragestellung dieses Verfahrens ist, ob es sich bei der gefundenen Raumforderung um einen Mark- oder Rindentumor handelt.

Auch bei der Nebennieren-Szintigraphie wird mit radioaktiven Substanzen (= Tracer) gearbeitet, von denen man weiß, dass sie sich in bestimmten Zellen besonders anreichern: Nor-cholesterol reichert sich spezifisch in kortikalen Adenomen an, während Metaiodobenzylguanidine (MIBG) eine hohe Affinität zu Tumoren, die von chromaffinen Zellen des Nebennierenmark ausgehen, wie z.B. dem Phäochromozytom, zeigt. [101, 102]

Lange wurde die Nebennieren-Szintigraphie mit Nor-Cholesterol in der Diagnostik der Nebennierenrinden-Adenome propagiert, letztlich hat sie sich aber nicht etabliert, da die Spezifitäten und Sensitivitäten keine überzeugenden Werte lieferten, die die hohe Strahlenbelastung, welche dieses Verfahren mit sich bringt, rechtfertigen (An der Universitätsklinik Würzburg wurde die letzte Nor-Cholesterol-NN-Szintigraphie vor 10 Jahren durchgeführt). Einzig die MIBG zählt heute zur Standarddiagnostik in der Abklärung eines Phäochromozytoms. [63]

Als weitere Marker wurden radioaktiv-markierte Somatostatinanaloga (Bindung an Somatostatinrezeptoren in malignen Veränderungen) [102] sowie Metomidate (Inhibierung von adrenalem CYP11B) identifiziert, welche ein hochspezifisches Uptake

in adrenokortikalem Gewebe sowohl beim adrenocorticalen Carcinom als auch bei Adenomen zeigten und sich in Studien bis dato als sehr vielversprechend demonstrierten. [101, 103]

1.4.2 Endokrinologische Diagnostik

Jede gefundene Nebennierenläsion $\geq 1\text{cm}$, die nicht als Lipom oder Zyste bereits in der Bildgebung eindeutig diagnostiziert wird, sollte eine endokrinologische Abklärung mit einer biochemischen Analyse nach sich ziehen, auch wenn Umfang und Parameter sehr unterschiedlich festgelegt und bewertet werden. [5, 12] Haben Raumforderungen wie das Conn-Adenom oder das Phäochromozytom messbar veränderte Laborparameter zur Folge und werden damit klinisch oft (aber bei weitem nicht immer!) auffällig, stellen vor allem die (fraglich) hormoninaktiven Nebennierenrinden-Adenome eine diagnostische Grauzone dar. [5, 31] Wie bereits oben im Kapitel „Sonderrolle Subklinisches Cushing-Syndrom“ erläutert, wird je nach Definition und Studiendesign, die Prävalenz vom Subklinischen Cushing-Syndrom bei Inzidentalomen zwischen 5-20% angegeben. [4, 31, 32, 36, 72]

Da unter den Inzidentalomen aber auch immer wieder asymptotische Phäochromozytome (4-9% der Inzidentalome) und adrenocorticale Carcinome gefunden werden [21, 22], geben Terzolo et al. an, dass ein endokrinologisches Screening auf ein mögliches Phäochromozytom bei jedem gefundenen Inzidentalom obligat sein sollte. Ebenso sollten hypertensive Patienten mit einem Adenom auf einen primären Hyperaldosteronismus gescreent werden. [5]

1.4.2.1 Glukokortikoid-Sekretion

Die „NIH-Consensus-Conference“ empfiehlt zum Screening auf einen Hypercortisolismus den 1mg-Dexamethason-Suppressionstest. Liegt der morgendliche Wert für das basale Cortisol $\leq 5\mu\text{g/dl}$, ist ein Subklinisches Cushing-Syndrom nach dieser Definition ausgeschlossen. Nur bei Werten $\geq 5\mu\text{g/dl}$ erfolgt routinemäßig weitere Diagnostik. [12] Diese Definition gilt in Autorenkreisen allerdings alleine als nicht mehr ausreichend, ein Goldstandard existiert aber nach wie vor (noch) nicht. [5] Weitere Tests und Parameter zum Nachweis einer Störung auf der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse sind die Untersuchung des 24h-Urins auf freies Cortisol und des Mitternachtscortisols (es hat sich in mehreren Studien als guter Marker für ein offenes

Cushing-Syndrom erwiesen; zur Sicherung eines Subklinischen Cushing-Syndroms alleine eignet es sich aber nicht [29, 71]). Ein Speichelcortisol-Tagesprofil, der CRH-Stimulations-Test und ein Hochdosis-Dexamethasontest können ebenfalls durchgeführt werden.

Das Ergebnis ist häufig abhängig von diagnostischen Kriterien und/oder verwendeten Messmethoden [60]; die Genauigkeiten liegen selten über 85%. [79] Darum sollten mehrere Tests in Kombination eingesetzt werden, um eine möglichst große Bandbreite von Veränderungen erfassen zu können und so zu einer Erhöhung der Spezifität zu führen.

Die Funktionstests werden im Folgenden genauer beschrieben:

1.4.2.1.1 Dexamethason-Hemmtest

Dieser Test existiert in mehreren Varianten, die sich in der Menge des eingenommenen Dexamethasons unterscheiden. Beim Niedrig-dosierten-Dexamethason-Hemmtest wird abends um 23 Uhr einmalig 1mg Dexamethason oral eingenommen und am folgenden Tag findet eine Blutentnahme zur Bestimmung des Serum-Cortisols um 8 Uhr statt. [104] Durch die exogene Einnahme des Dexamethasons soll es zu einer Suppression des endogen produzierten Cortisols kommen. Liegt eine autonome Cortisolsekretion durch ein endogenes Cushing-Syndrom vor, wird dieses Ziel nicht erreicht. In der Cushing-Diagnostik hat dieser Test einen hohen positiv prädiktiven Wert zur Identifizierung eines Hormonexzesses. [82] Wenn klinisch der Verdacht auf ein Cushing-Syndrom vorliegt, hat sich gezeigt, dass bereits Cortisol-Werte über 1,8 µg/dl als pathologisch zu werten sind. [107] Wird die Diagnostik allerdings aufgrund eines zufällig entdeckten Nebennieren-Tumors gemacht, ist dieser Grenzwert sehr umstritten, da er zwar sehr sensitiv, aber wenig spezifisch ist. [5, 79]

1.4.2.1.2 Speichelcortisol-Tagesrhythmik

Der Speichel des Patienten wird innerhalb eines Tages zu festen Tageszeiten gesammelt: Jeweils um 6, 12, 16, 20 und 24 Uhr muss ein Wattebausch mit ausreichend Speichel befeuchtet werden, um eine ggf. aufgehobene Tagesrhythmik bestimmen zu können. Physiologischerweise liegt die Hauptproduktion des Cortisols in den frühen Morgenstunden.

Sind mindestens drei der Werte pathologisch (Als Normwerte gelten an der Universitätsklinik Würzburg folgende Werte: 6 Uhr $\leq 1,5\mu\text{g/dl}$, 12 Uhr $\leq 0,5\mu\text{g/dl}$, 16 Uhr $\leq 0,3\mu\text{g/dl}$, 20 Uhr $\leq 0,22\mu\text{g/dl}$ und 24 Uhr $\leq 0,15\mu\text{g/dl}$), ist dieser Test als pathologisch zu werten, was auf eine autonome Cortisolproduktion in den NN schließen lässt. Als Einzelwert hat der Mitternachtswert die höchste diagnostische Bedeutung.

Werden ausreichende Mengen Speichel gesammelt, zeigt dieser Test im direkten Vergleich zur Bestimmung von Serumcortisol eine hohe Übereinstimmung. Die Korrelation in einer Studie von Duplessis et al. lag bei 0,914 ($p = \leq 0,001$) und auch Carroll et al. weisen diesem Test eine hohe Sensitivität und Spezifität in der Cushing-Diagnostik zu. [105,106]

1.4.2.1.3 24h-Sammelurin auf freies Cortisol (UFC)

Das freie Cortisol im Sammelurin liefert eine gute Abschätzung der Cortisolsekretion über 24 Stunden. Im Gegensatz zum Plasmacortisol wird im Urin nur das ungebundene Cortisol gemessen, da die Trägerproteine Cortisol-Bindungs-Globulin (CBG) und Transcortin, an welche Cortisol im Plasma gebunden ist, nicht nierengängig sind. Daher ist dieser Test weniger anfällig für endogene und exogene Einflüsse, die Auswirkungen auf CBG/Transcortin haben. Bei einer autonomen Cortisolproduktion sind die Bindungskapazitäten der Trägerproteine überschritten, es kommt zu einer erhöhten Ausscheidung von Cortisol im Urin.

Wie bei allen anderen Tests hängen Spezifität und Sensitivität stark von den gewählten Grenzwerten ab. [107] Ein gängiger Grenzwert, welcher auch an der Universitätsklinik Würzburg benutzt wird, ist $70\mu\text{g/d}$, d.h. eine Ausscheidung $\geq 70\mu\text{g/d}$ gilt als pathologisch.

1.4.2.1.4 CRH-Stimulationstest

Zu Beginn diesen Tests steht die Blutentnahme zur Bestimmung des basalen Cortisols und ACTHs. Danach erfolgt die Gabe eines i.v. Bolus von $100\mu\text{g}$ CRH. Weitere Blutentnahmen folgen nach 15, 30, 60 und 90 min, und zwar jeweils mit Bestimmung von Cortisol und ACTH.

Prinzip des Tests ist eine Stimulierbarkeit der hypophysären ACTH-Produktion mit nach sich ziehender Sekretion von Cortisol in den Nebennieren.

In der Praxis wird dieser Test nach einem pathologisch ausgefallenen Dexamethason-Hemmtest eingesetzt. Die Fragestellung ist zum einen, ob die autonome Sekretion der Raumforderung schon so hoch ist, dass sich postoperativ eine Nebenniereninsuffizienz ergeben würde. Zum anderen muss geklärt werden, ob bereits eine relevante Autonomie des Tumors besteht, die im Sinne des negativen Feedbacks zu einer völligen Suppression der hypophysären ACTH-Produktion geführt hat. In diesem Falle bliebe ein Anstieg des ACTHs und Cortisols nach exogener CRH-Gabe aus, wohingegen ein starker Anstieg des ACTHs und Cortisols für eine normale Reaktionsfähigkeit der Hypophyse spräche. [18, 107]

An der Universitätsklinik Würzburg gilt der Test als pathologisch, wenn das ACTH basal $\leq 20\text{pg/ml}$ maximal liegt oder der maximale Anstieg von ACTH und Cortisol $\leq 20\%$ des Ausgangswertes beträgt.

Dieser Test ist allerdings nicht sehr gut validiert und aussagekräftige Normwerte sind noch nicht abschließend festgelegt, so dass er keinen Goldstandard in der Inzidentalom-Diagnostik darstellt.

1.4.2.2 Katecholamin-Sekretion

Das Phäochromozytom, welches als einziger Nennierentumor bei Erwachsenen Katecholamine produziert, lässt sich durch die Bestimmung der Metanephrinen im 24h-Urin oder im Plasma gut nachweisen. Diese sind bei $\geq 95\%$ der Patienten erhöht. [63, 64, 108, 109]

Daher sollte zumindest einmal im Zuge einer endokrinologischen Abklärung eines Inzidentaloms eine solche Bestimmung durchgeführt werden, um einen solchen Tumor ausschließen zu können. [5]

Donckier et al. geben an, dass die besten diagnostischen Ergebnisse mit Messung der Metanephrine erzielt werden als Screening im 24h-Urin oder - von einigen Experten v.a. bei Hochrisikopatienten bevorzugt - im Plasma. Die Urinmessung auf Katecholamine und Metanephrine erzielte eine Sensitivität von 90% vs. 97% bei Messung der Metanephrine im Plasma, bei Spezifitäten von 98% vs. 85%.

Dopaminsekretion kann auf ein malignes Phäochromozytom hindeuten. [55]

1.4.2.3 Aldosteron-Sekretion

Der Plasma-Aldosteron-Konzentrations/Plasma-Renin-Konzentrations-Quotient (PAC/PRC) ist der meistbenutzte Marker zur Identifizierung eines primären Hyperaldosteronismus. Je nach verwendeter Essay-Methode liegen die Cut-off Werte zwischen von 20:1 und 50:1. [38, 110]

Bei positivem Ausfall schließt sich daran diagnostisch meist ein Funktionstest als Bestätigungsdiagnostik an. Der geläufigste ist der Kochsalz-Belastungstest. Hierbei werden über 4 Stunden eine 2L isotonische Salzlösung infundiert. Die PAC wird vor Beginn und nach Beendigung der Infusion gemessen; Werte über $\geq 10\text{ng/dl}$ gelten als beweisend für einen Hyperaldosteronismus. [111]

Als weiterer Test steht der Fludrocortison-Suppressions-Test zur Verfügung, der jedoch in Deutschland in der Praxis bei weitem nicht so gängig ist. [112]

Gerade in Bezug auf das therapeutische Vorgehen ist die Differenzierung zwischen bilateraler Nebennierenrinden-Hyperplasie und eines aldosteronproduzierenden Adenoms von Bedeutung, da nur die Patienten mit einem Adenom von einer OP profitieren. Daher ist es wichtig herauszufinden, welche Seite genau betroffen ist, was mit Hilfe der CT oftmals schwierig ist. Die CT hat inzwischen eine so hohe Sensitivität, dass kleine und kleinste Knoten gefunden werden und Hyperplasien zeigen, von denen man nicht mehr beurteilen kann, ob sie klinisch relevant sind oder nicht. Als geeignetes Verfahren dafür hat sich der venöse Nebennieren-Katheter bewiesen, bei dem seitengetrent nach selektiver Blutentnahme aus den Nebennierenvenen die Bestimmung von Aldosteron und Cortisol erfolgt. [38, 110, 111, 113] Mit einer Exaktheit von 95% kann dieses Verfahren die NN-Seite bestimmen, die für die Aldosteronüberproduktion zuständig ist. [38] In einer Studie von McKenzie et al. konnten mit Hilfe diesen Verfahrens 22% des Patientenkollektives, welche anhand einer lediglich durchgeführten CT von einer Adrenalektomie ausgeschlossen worden wären, doch noch von einer definitiven Therapie profitieren. 25% wurde eine nicht erfolgversprechende Adrenalektomie erspart. [111]

1.4.2.4 Androgen-Sekretion

Eine isolierte ausgeprägte Androgensekretion kommt selten vor und ist dann hochgradig verdächtig bezüglich eines adrenocorticalen Carcinoms. [45, 114] Differentialdiagnostisch kommt bei Frauen mit Androgenexzess ein PCO-Syndrom in Frage.

1.5 Therapie bzw. Nachsorge bei Nebennieren-Inzidentalomen

Wie jede Behandlung einer spezifischen Krankheit sollte auch das Management eines Inzidentaloms evidenz-basiert sein. Leider gibt es gerade bei den adrenalen Adenomen nur niedrige Level an Evidenz, da diese Adenome eben keine einheitliche Erkrankung darstellen. [5, 83]

Bei manifesten Hormonexzessen, verursacht durch ein Phäochromozytom, ein Cushing-Syndrom oder ein Conn-Adenom, besteht klare OP-Indikation. Das gilt ebenso natürlich bei Malignitätsverdacht. Tumore $\geq 6\text{cm}$ sollten operativ entfernt werden, wohingegen Tumore $\leq 4\text{cm}$ beobachtet werden können. Zwischen 4-6cm besteht eine Grauzone, in der immer individuelle Entscheidungen in Zusammenschau aller Parameter getroffen werden müssen. Unklarheit bleibt bezüglich der OP-Indikation beim Subklinischen Cushing-Syndrom. [5, 13, 79]

Auch für ein Follow-up bestehen unterschiedliche Empfehlungen. Das „NIH state-of-the-science statement“ schlägt eine jährliche Wiederholung der endokrinologischen Untersuchung über 4 Jahre vor, da bekannt ist, dass inaktive Adenome im Verlauf doch hormonproduzierend werden können. [12, 115] Andererseits wurde auch mehrfach gezeigt, dass eine milde bestehende hormonale Störung sich teilweise von alleine wieder normalisieren kann. [33, 116]

Von den meisten Autoren wird eine erneute CT-Untersuchung nach ca. 6-12 Monaten empfohlen, um ein mögliches rasches Wachstum, welches auf einen malignen Prozess hindeuten kann, frühzeitig zu erkennen. Danach können die Abstände größer werden, wobei bei eindeutig benignen Raumforderungen ($\leq 10\text{ HU}$) einzelne Autoren ganz auf eine Nachsorge-Bildgebung verzichten würden. Sie begründen ihre Meinung damit, dass die Wahrscheinlichkeit, im Laufe weiterer Kontrollen eines initial benignen und

hormonell inaktiven Adenoms eine maligne Entartung zu entdecken, ähnlich hoch ist wie das Risiko, durch die Strahlenexposition der CT selbst Krebs zu induzieren. [5]

2 Fragestellung

Das Subklinische Cushing-Syndrom birgt zwei große Probleme in sich, die eng miteinander verknüpft sind. Erstens gibt es keine allgemeingültige Definition für diese Erkrankung und zweitens ist immer noch ungeklärt, inwieweit - und ob überhaupt - es einen Krankheitswert besitzt. [5, 20] Gerade diese zweite Frage ist die Kernfrage, die dieser Untersuchung zugrunde liegt. Viele Studien suggerieren, dass das Subklinische Cushing-Syndrom auf Dauer unter anderem zu Veränderungen des Glucose- und Fettstoffwechsels führt und damit sich das kardiovaskuläre Risikoprofil der Patienten verändert.

Um sich diesem Fragenkomplex zu nähern, wurde ein großes Kollektiv von Patienten mit Nebennieren-Inzidentalom bezüglich ihrer kardio-metabolischen Morbidität genauer charakterisiert. Anschließend sollten unterschiedliche Definitionen für das Subklinische Cushing-Syndrom angewandt werden, um die Erkrankungslast zwischen Patienten mit und ohne Subklinischem Cushing-Syndrom zu vergleichen. Konkret sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Welche Definitionen des Subklinischen Cushing-Syndroms wurden in anderen klinischen Studien angewandt und können auf die Würzburger Patientenkohorte angewandt werden?
2. Lassen sich aufgrund der vorhandenen Literatur weitere Definitionen formulieren, die möglicherweise die kardiovaskuläre bzw. metabolische Morbidität besser vorhersagen?
3. Wie unterscheidet sich die kardio-metabolische Morbidität im Würzburger Kollektiv der Nebennieren-Inzidentalom-Patienten, wenn die unterschiedlichen Definitionen für das Subklinische Cushing-Syndrom angewendet werden?
4. Lässt sich anhand dieser Ergebnisse ableiten, ob das Subklinische Cushing-Syndrom tatsächlich einen relevanten Krankheitswert besitzt und welche Definition hierfür besonders geeignet ist?

3 Methodik

3.1 Methoden

Die Studie namens WISO (=Würzburg Incidentaloma Study on clinical Outcome) enthält einen retrospektiven wie prospektiven Anteil: Retrospektiv wurden alte Arztbriefe und Laborbefunde ab 1999 aufgesucht und ausgewertet. Zusätzlich wurde angestrebt, bei allen Patienten, bei denen dies klinisch indiziert war, eine prospektive Untersuchung durchzuführen. Die jeweiligen Ergebnisse wurden in eigens für die Studie entworfenen CRF-Fragenbögen eingetragen (siehe Anhang).

3.2 Patientenkohorte

Für unsere Studie wurden im Endeffekt die Daten von Patienten ausgewertet, bei denen im Zeitraum von 1999 bis 2008 an der Universitätsklinik Würzburg inzidentell eine Nebennierenraumforderung entdeckt wurde. Inzidentell heißt, dass die Raumforderung zufällig in der Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) oder im Abdomenultraschall, welche im Zuge einer nicht adrenal-bezogenen Diagnostik durchgeführt worden sind, entdeckt wurde.

Ausschlusskriterien der Studie waren: a) NN-Raumforderungen, die im Rahmen eines Malignomstagings aufgefallen sind und mit höchster Wahrscheinlichkeit Metastasen sind (multiple metastasierte Erkrankung); b) NN-Raumforderungen, bei denen die Bildgebung wegen eines klinisch vermuteten/bewiesenen Hormonexzess durchgeführt bzw. auswärts bereits die Diagnose NN-Karzinom gestellt wurde; c) NN-Raumforderungen ≤ 1 cm bzw. ≥ 6 cm; d) für die prospektive Untersuchung zusätzlich: (fortgeschrittene) Malignomerkrankungen und/oder offensichtlich schlechter Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2 bzw. Karnofski $\leq 50\%$); e) Alter ≤ 18 Jahren.

Um ein geeignetes, möglichst großes Patientenkollektiv für die Studie zu finden, wurde zu Beginn der Arbeit im Sommer 2007 eine Abfrage formuliert, die alle Arztbriefe des Uniklinikums seit 1999 auf einen der folgenden Begriffe prüfte: Nebennierenraumforderung, Nebennierentumor, (Nebennieren-)Inzidentalom und Nebennierenadenom. Diese erste Abfrage lieferte die Daten von 601 Patienten. In der nun folgenden Arztbriefkontrolle wurden alle Patienten, auf die unsere Kriterien nicht

zutrafen, d.h. alle Nebennierenmetastasen, die im Rahmen eines Stagings gefunden wurden und bösartigen/hormonproduzierenden Tumore, bei denen schon klinisch ein Verdacht auf einen Nebennierentumor bestand, gelöscht. Ebenso entfielen die Patienten, die herausgefiltert wurden, weil im Diagnoseblock „Ausschluss Nebennierenraumforderung/-tumor“ stand. So führte diese erste Kontrolle zu insgesamt 224 Patienten, auf die o.g. Kriterien zutrafen. Ende 2008 erfolgte eine zweite Arztbriefkontrolle, welche weitere 181 Patienten lieferte, von denen 75 ein tatsächliches Inzidentalom hatten. Diesmal notierten wir auch explizit, aus welchen Gründen die übrigen 106 Patienten herausfielen: 15 hatten ein Conn-Adenom, 5 einen manifestes Cushing-Syndrom, bei 21 fand sich eine Nebennierenmetastase, 19 zeigten ein Nebennierenrinden-Karzinom (ACC), 8 ein Phäochromozytom und bei 20 Patienten wurde eine Nebennierenraumforderung ausgeschlossen. In der Gruppe „Sonstiges“ sind folgende Diagnosen aufgeführt: PCO-Syndrom, Nebenmilz, Nebennierenzyste, Gynäkomastie, Nierenläsion, Ganglioneurom und Nebennierenhyperplasie (siehe Abbildung 2).

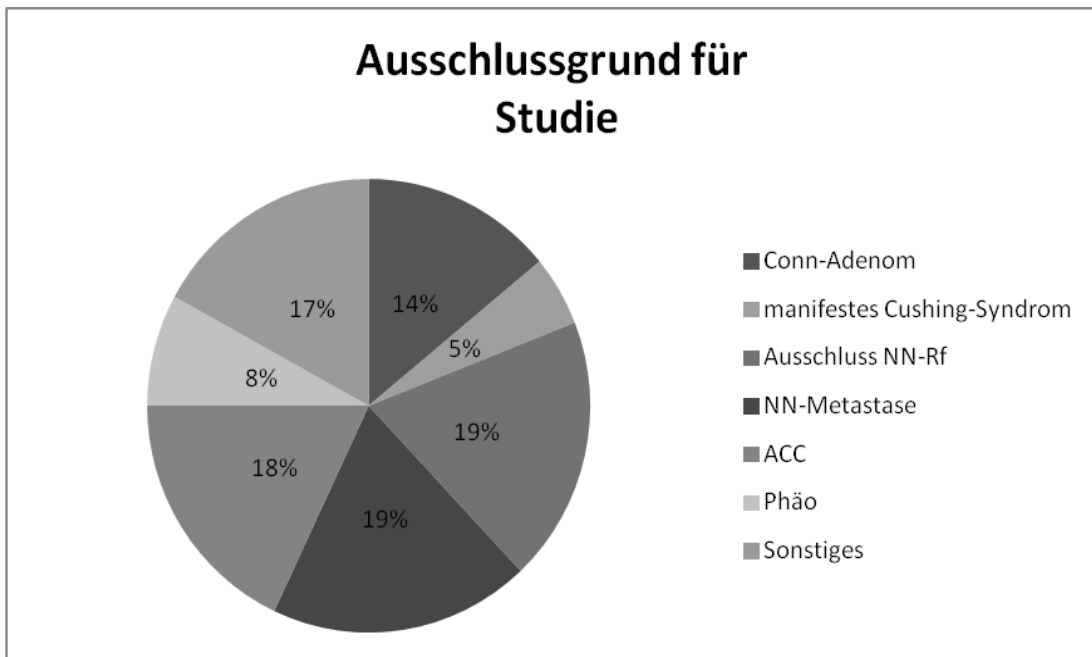


Abbildung 2: Ausschlussgrund für Studie

Sonstiges = PCO, Gynäkomastie, Nierenläsion, NN-Zyste, Ganglioneurom, NN-Hyperplasie, Nebenmilz

Insgesamt fanden sich so 299 Patienten. Bei 11 der 299 Patienten handelte es sich bei dem Zufallsfund in der Bildgebung nicht um hormoninaktive bzw. im Sinne eines Subklinischen Cushing-Syndroms (SCS) aktive Adenome: bei 3 Patienten wurde

inzidentell eine Nebennierenmetastase gefunden, bevor der Primärtumor (in allen Fällen Bronchial-Ca) bekannt war. Weitere 3 Patienten zeigten ein Nebennierenrinden-Carcinom (ACC); Zweimal wurde die Diagnose eines Phäochromozytoms gestellt und bei jeweils einem Patienten wurden eine Nebennierenzyste und ein Ganglionneurom gefunden. Diese Patienten finden sich in der Statistik der Inzidentalome. Ihre Laborwerte wurden allerdings nicht weiter berücksichtigt, da sie für die weiteren Fragestellungen, v.a. bezüglich der kardiovaskulären Situation, keine Relevanz haben.

3.2.1 Patientenkonsultation, Bildung der Subgruppe

Für den prospektiven Teil wurden die Patienten persönlich kontaktiert. Personen, die früher bereits einen „pathologischen“ Dexamethason-Kurzzeittest hatten (Der Cut-Off wurde mit 1,8µg/dl bewusst niedrig gewählt), wurden für 2-3 Tage stationär aufgenommen. Sie bildeten damit eine Subgruppe, die sich einer kompletten, sehr umfangreichen Diagnostik (s.u.) unterzog. Die übrigen Patienten wurden ambulant gesehen.

3.3 Durchgeführte Untersuchungen

Sowohl retro- wie prospektiv erfassten wir von allen Patienten (soweit vorhanden) körperliche Merkmale wie Größe, Gewicht, Bauchumfang, Blutdruck, Vorerkrankungen, v.a. metabolischer Natur wie arterieller Hypertonus, Hyperlipidiämie, Diabetes mellitus Typ II, Osteoporose und ein Routinelabor mit Glukose, HbA1c und Blutfetten (Triglyceride, LDL, HDL, Gesamt-Cholesterin). Den Laborparametern fügten wir einen oralen Glukosetoleranztest (oGTT, n=40) zu, soweit nicht bereits ein Diabetes mellitus Typ II bekannt war.

Die körperliche Untersuchung schloss eine ausführliche Medikamentenanamnese ein. Darüber hinaus forderten wir ein EKG (n=229) und eine Herzechographie (n=143) zur Erfassung der kardiovaskulären Situation. Für die Osteodensitometrie (n=32) und den Farbdoppler der Carotiden (n=35) legten wir bereits bei Beginn der Studie fest, dass diese zeitaufwendigen Untersuchungen nur das Patientenkollektiv bekommen soll, bei dem dies klinisch indiziert ist (z.B. bei Nachweis eines Glukokortikoid-Exzesses, also die Patienten der zuvor gebildeten Subgruppe, s.o.).

Zur Bestimmung der Größe der Raumforderung bekamen alle Patienten bei der Vorstellung in unserer Klinik eine CT mit 15 min wash-out bzw. bei Kontraindikation

für die CT eine MRT, wenn nicht bereits mind. 3 CT/MRT-Befunde über einen Zeitraum ≥ 3 Jahre mit Größenkonstanz vorlagen. Neben der Tumorgröße wurden dann auch die Hounsfield Units (HU) bzw. Chemical Shift und der Grund für die Bildgebung erfasst.

Besonderes Augenmerk legten wir auf die endokrinologische Diagnostik. Um eine möglichst große Bandbreite abzudecken, untersuchten wir im Blut das basale Cortisol und ACTH als erste „orientierende Marker“ für ein Cushing-Syndrom. Ebenfalls wurden folgende Parameter analysiert: Androstendion, Aldosteron, DHEAS, 17-OH-Progesteron, Östradiol, Testosteron, die Aldosteron-Renin-Konzentration, sowie die Plasma-Metanephriene und Plasma-Normetanephriene. Bei hospitalisierten Patienten konnten wir zusätzlich ein Mitternachtscortisol (n=35) abnehmen. Der 24h-Urin wurde auf freies Cortisol (n=145) sowie einmalig auf Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Metanephrin und Normetanephrin untersucht.

An endokrinologischen Funktionstests führten wir einen 1mg-Übernacht-Dexamethasonhemmtest mit Einnahme von 1mg Dexamethason um 23 Uhr am Vorabend der Untersuchung und Blutentnahme am darauffolgenden Tag um 8 Uhr durch (n=179). Es erfolgte ein Speichelcortisoltagprofil mit Speichelproben um 6 Uhr, 12 Uhr, 16 Uhr, 20 Uhr und 24 Uhr (n=36) und ein CRH-Test mit Blutentnahmen zum Zeitpunkt 0' und jeweils 15', 30', 60', 90' nach Injektion des i.v. Bolus (n=44). Die Röhrchen für die Gewinnung von Speichel zur Bestimmung des Speichelcortisols wurden ebenso wie 1mg Dexamethason mit einer ausführlichen Anleitung und genauen Instruktionen zuvor an die Patienten verschickt.

3.4 Endokrinologische Laborbestimmungen in der Cushing-Diagnostik

An der Universitätsklinik Würzburg werden zur Hormonbestimmung unterschiedliche Immuntests verwendet. Das Cortisol und ACTH im Blut wurde an einem automatisierten Diagnostikgerät (IMMULITE 2000; Siemens) bestimmt. Dabei handelt es sich um einen kompetitiven Festphasen-, Chemilumineszenz-Immunoassay. Für das Cortisol liegt der Messbereich zwischen 1-50 μ g/dl, die analytische Sensitivität (Nachweisgrenze) bei 0,2 μ g/dl. Dieses Verfahren kommt auch zur Bestimmung des Cortisols nach durchgeführtem Dexamethason-Suppressionstest oder CRH-Test zum

Einsatz. Ebenfalls wird das Mitternachts-Cortisol mittels dieses Verfahrens bestimmt. Normwerte in Würzburg für das basale Cortisol: 5-25µg/dl (ab 25. Lebensjahr).

Zur Bestimmung des freien Cortisols im 24h-Sammelurin wird in Würzburg der Coat-A-Count Test der Firma Siemens benutzt. Dieser ist ein Festphasen Radioimmunassay, mit dem direkt die quantitative Bestimmung des Cortisol möglich ist. Als Marker wird ¹²⁵I-markiertes Cortisol verwendet, dessen Counts am Versuchsende umgekehrt proportional zur Konzentration sind. Wichtig ist zur Bestimmung der Cortisolkonzentration im 24h-Sammelurin die gesamte Urinmenge: das Ergebnis der Counts muss mit der gesamten Urinmenge multipliziert werden und danach durch 100 dividiert werden. So erhält man die exakte Cortisolkonzentration im Urin. Der Messbereich liegt auch hier zwischen 1-50µg/dl, die analytische Sensitivität bei 0,2µg/dl. Werte bis 70µg/d gelten in Würzburg als physiologisch. Der Cortisol Luminescence Immunoassay der Firma IBL International GmbH wird in Würzburg zur quantitativen Bestimmung des Cortisols im Speichel benutzt. Es handelt sich um einen kompetitiven Lumineszenzimmunoassay. Dabei ist die Intensität der ausgelösten Lumineszenz nach Zugabe der Lumineszenz-Substratlösung umgekehrt proportional zur Cortisolkonzentration in den verwendeten Proben. Der Messbereich liegt bei diesem Test zwischen 0,005-4µg/dl, die analytische Sensitivität bei 0,005µg/dl. In Würzburg gelten folgende Normwerte: 6 Uhr ≤ 1,5µg/dl, 12 Uhr ≤ 0,5µg/dl, 16 Uhr ≤ 0,3µg/dl, 20 Uhr ≤ 0,22µg/dl und 24 Uhr ≤ 0,15µg/dl. Beim ACTH sind Werte bis 1250pg/ml messbar, die analytische Sensitivität liegt bei 5pg/ml. Der Normbereich in Würzburg liegt zwischen 0-46pg/ml.

3.5 Datenerfassung und Dokumentation

3.5.1 Erfassungsbögen, „Visits“

Um den Verlauf der Vorstellung seitens der Patienten in unserer Klinik widerspiegeln zu können, legten wir für jede Konsultation eigene Erfassungsbögen an. Eine kurze Erläuterung der einzelnen „Visits“ lautet: „Ersterhebung“ wurde der Zeitpunkt (und damit der Erfassungsbogen) genannt, an dem erstmalig die Nebennieren-Raumforderung beschrieben wurde. Hier wurden die Daten erfasst, die bei Erstdiagnose des Inzidentaloms erhoben wurden. Jede weitere Konsultation im Laufe der Jahre wurde als „Follow up (FU I-V)“ bezeichnet. Ein neuer Bogen wurde angelegt, wenn bei dem

Patienten entweder erneut eine endokrinologische Diagnostik durchgeführt wurde oder es zu Veränderungen der kardiovaskulären Situation kam. Einige Patienten wurden mehrmalig vorstellig. Von ihnen wurden daher mehrere FU-Bögen erfasst, andere kamen gar nicht oder nur einmalig zurück in die Uniklinik, so dass von ihnen kein bzw. nur ein FU-Bogen vorliegt. Von den Patienten, die unserer Einladung 2007/2008 folgten und im Rahmen unserer Studie erneut in unsere Klinik kamen, konnten die genauesten und umfangreichsten Daten erfasst werden. Diese Vorstellung wurde „Patientenvisit“ genannt. 18 Patienten wurden operiert, für sie legten wir den Bogen „Operation“ an. In dem OP-Fragebogen interessierten vor allem die OP-Indikation sowie die endgültige pathologische Diagnose. Als weitere Parameter wurden die Art der Operationstechnik (minimal-invasiv vs. offene Adrenalektomie), Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Komplikationen und ein postoperatives basales Cortisol erfasst.

Wie oben bereits erwähnt, wurden viele der Patienten in diesem Zeitraum mehrmals vorstellig, so dass sich eine Gesamtdatenlage von 535 Einzelvisiten ergibt, die sich wie folgt aufschlüsseln: 299 Ersterhebungen (Darin sind die 11 Patienten, die eine andere Tumorentität wie ein Nebennieren-Adenom aufwiesen, noch enthalten), 98 Follow Up I, 19 Follow Up II, 10 Follow Up III, 3 Follow Up IV, 2 Follow Up V, 85 Patientenvisiten und 18 Operationen.

3.5.2 Dokumentation

Im ersten Schritt wurden alle verfügbaren Daten aus den Arztbriefen und Laborbefunden in die eigens angefertigten Papier-CRF-Bögen eingetragen und archiviert.

Im zweiten Schritt wurden die Papier-CRF-Bögen in eine Access-Datenbank übertragen, damit spätere Auswertungen und Vergleiche möglich würden.

3.6 Literaturrecherche zu Definitionen des Subklinischen Cushing-Syndroms

Nach Erfassung der Daten erfolgte eine ausführliche Literaturrecherche zu bereits veröffentlichten Arbeiten zum Thema „Subklinisches Cushing-Syndrom“. Das Ziel war, möglichst alle gängigen Definitionen, anhand derer ein Subklinisches Cushing-Syndrom diagnostiziert wird bzw. wurde, ausfindig zu machen, um sie dann an unserem Patientenkollektiv überprüfen zu können. In Pubmed wurde nach Begriffen wie

incidentaloma, subclinical/preclinical Cushing syndrome, adrenal tumo(u)r, adrenal adenoma gesucht und die entsprechenden Publikationen genauer analysiert; und zwar unter anderem auf folgende Fragestellungen: Wie viele Patienten umfassten die Kohorten? Was untersuchten die Untersuchenden und zu welchem Ergebnis kamen sie? Wurden die Kollektive mit einem Subklinischen Cushing-Syndrom mit einer anderen Gruppe verglichen? Lässt sich nachvollziehen, warum die Definition für ein Subklinisches Cushing-Syndrom genau so festgelegt wurde? Vom besonderen Interesse waren Definitionen, die in den jeweiligen Studien mit einer erhöhten kardio-metabolischen Morbidität einhergingen.

3.7 Erfassung des kardio-metabolischen Risikoprofils

3.7.1 Framingham-Score

Um eine Analyse des kardiovaskulären Risikos durchführen zu können, mussten die gewonnenen Daten quantitativ auswertbar werden. Es musste also eine Einteilung gefunden werden, die die Daten objektiviert und vergleichbar macht. Dafür modifizierten wir einen Score, der bereits gut erprobt ist zur Erfassung des kardiovaskulären Risikoprofils, den Framingham-Score.

Der Original Framingham-Score umfasst Alter, LDL/HDL/Gesamt-Cholesterin, Blutdruck, Raucher ja/nein, Diabetiker ja/nein. Jedem Ergebnis wird dann ein fiktiver Zahlenwert zugeordnet, der dann in der Summe zur Risikoprofilabschätzung führt.

[117]

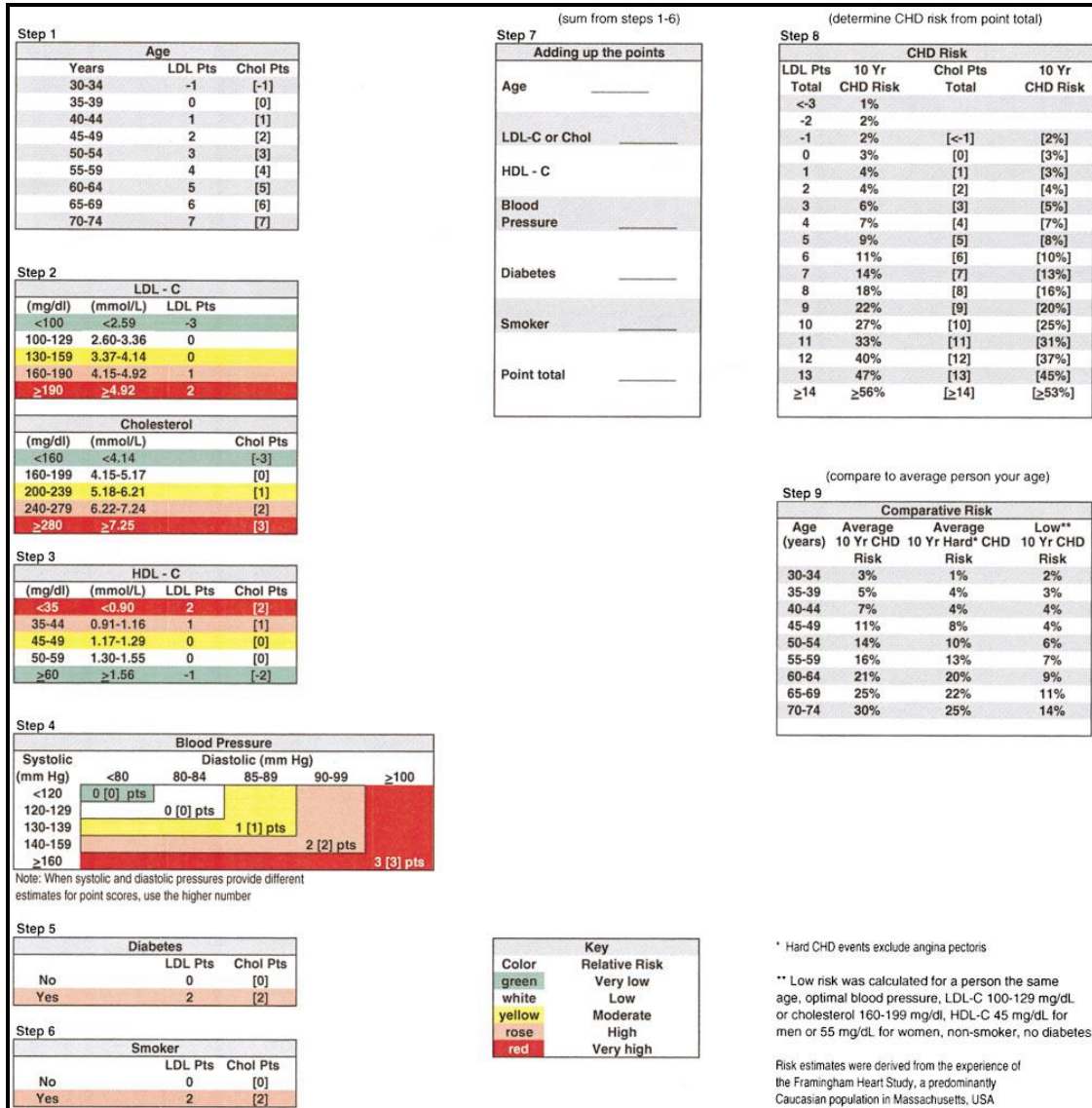


Abbildung 3: Framingham-Score

Der Framingham-Score, übernommen von Wilson et al. [120], enthält zur Berechnung der kardio-vaskulären Erkrankungslast insgesamt 9 Schritte. 6 Parameter, bestehend aus Alter, LDL oder Gesamtcholesterin, HDL, Blutdruck, Diabetes, Raucher (Schritt 1-6), werden erhoben und für jeden Schritt Punkte vergeben. Danach erfolgt die Addition der einzelnen Parameter zur individuellen Risikoabschätzung im 8. Schritt. Im letzten Schritt wird das individuelle Risiko mit dem Risiko eines durchschnittlichen, altersentsprechenden Vergleichskollektivs verglichen.

Da der Score einige Lücken aufweist, modifizierten wir den ursprünglichen Framingham-Score zum „WISO-Framingham-Score“. Der ursprüngliche Framingham-Score berücksichtigt z.B. in keiner Weise eine bereits eingeleitete medikamentöse Therapie.

3.7.2 „WISO-Framingham-Score“

Da der Original-Framingham-Score zur Risikoabschätzung kardiovaskulärer Erkrankungen dient und nicht zur Bestimmung der kardio-metabolischen Erkrankungslast, musste er für die vorliegende Arbeit modifiziert werden. Hierbei wurden deshalb folgende Parameter hinzugefügt: Triglyceride, Medikation eines Diabetes mellitus, arteriellen Hypertonus und oder einer Hyperlipidämie. Zusätzlich wurden die bereits erfolgten kardiovaskulären Ereignisse gewertet. Modifiziert wurde der Diabetes-Score. Es entfiel der Punkt "Rauchen", da hierzu keine verlässlichen Daten vorlagen, so dass der „Framingham-WISO-Score“ schließlich wie folgt berechnet wurde (Neuerungen sind **fett** hervorgehoben):

(1) Alter

Berechnung des „WISO-Framingham-Score“ Alter: Punkteverteilung analog zum Framingham-Score

Alter	Punkte
45-49	2
50-54	3
55-59	4
60-64	5
65-69	6
70-74	7

Tabelle 2: Berechnung „WISO-Framingham-Score“ Alter

(2) Cholesterin

(2.1) – (2.4): Berechnung des „WISO-Framingham-Score“ Cholesterin: Die Punkte für HDL, LDL und Gesamt-Cholesterin wurden analog zum ursprünglichen Framingham-Score verteilt; neu im „WISO-Framingham-Score“ sind: **Punkte für Triglyceride (kein Punkt für Werte $\leq 200\text{mg/dl}$, 1 Punkt für Werte $\geq 200\text{mg/dl}$) und je 1 Punkt pro lipidsenkendem Medikament**

(2.1) LDL-Cholesterin

LDL (mg/dl)	Punkte
≤100	-3
100-129	0
130-159	0
160-190	1
≥190	2

Tabelle 3: Berechnung „WISO-Framingham-Score“ LDL-Cholesterin*(2.2) HDL Cholesterin*

HDL (mg/dl)	Punkte
≤35	2
35-44	1
45-49	0
50-59	0
≥60	-2

Tabelle 4: Berechnung „WISO-Framingham-Score“ HDL-Cholesterin*(2.3) Triglyzeride*

Triglyceride (mg/dl)	Punkte
≤200	0
≥200	1

Tabelle 5: Berechnung „WISO-Framingham-Score“ Triglyzeride*(2.4) Gesamt-Cholesterin*

Gesamt-Cholesterin (mg/dl)	Punkte
≤160	-3
160-199	0
200-239	1
340-279	2
≥280	3

Tabelle 6: Berechnung „WISO-Framingham-Score“ Gesamt-Cholesterin

(3) Blutdruck

Berechnung des „WISO-Framingham-Score“ Blutdruck; **zusätzlich 1 Punkt pro antihypertensivem Medikament**

Systolisch [mmHg]	Diastolisch [mmHg]				
	≤ 80	80 - 84	85 - 89	90 - 99	≥ 100
≤ 120	0 Punkte				
120 - 129	0 Punkte				
130 - 139	1 Punkt				
140 - 159	2 Punkte				
≥ 160	3 Punkte				

Tabelle 7: Berechnung „WISO-Framingham-Score“ Blutdruck

(4) Diabetes mellitus

Berechnung des „WISO-Framingham-Score“ Diabetes mellitus: **ein 2h-Wert im oGTT zwischen 140-200mg/dl bzw. ein HbA1c zwischen 5,7-6,4% wurde als gestörte Glukosetoleranz bewertet und mit 1 Punkt gewertet; ein 2h-Wert im oGTT ≥ 200mg/dl bzw. ein HbA1c ≥ 6,5% galt als manifester Diabetes mellitus und wurde mit 2 Punkten gewertet. Pro oralem Antidiabetikum wurde zusätzlich 1 Punkt vergeben. Lag bereits eine Insulinpflichtigkeit vor, wurden zusätzlich 2 Punkte vergeben.**

Diabetes	Punkte
2h-Wert im oGTT 140 – 200mg/dl	1
HbA1c 5,7-6,4%	1
2h-Wert im oGTT ≥200mg/dl	2
HbA1c ≥6,5%	2

Tabelle 8: Berechnung „WISO-Framingham-Score“ Diabetes mellitus

(5) kardiovaskuläre Ereignisse (CVE)

Berechnung des „WISO-Framingham-Score“ CVE: **Für eine bekannte KHK** (Koronare Herzkrankheit) **und/oder pAVK** (periphere arterielle Verschlusskrankheit) **wurden jeweils 5 Punkte vergeben, für eine bereits dokumentierte TIA** (transitorische ischämische Attacke) **bzw. einen Insult und/oder STEMI/NSTEMI** (transmuraler/nicht-transmuraler Infarkt) **jeweils 10 Punkte**

Kardiovaskuläres Ereignis	Punkte
KHK	5
pAVK	5
TIA/Insult	10
STEMI/NSTEMI	10

Tabelle 9: Berechnung „WISO-Framingham-Score“ CVE

Da die Datenlagen, gerade die retrospektive Datenlage zu den Kriterien Bluthochdruck und Diabetes mellitus, von etlichen Patienten doch sehr unvollständig war, beschlossen wir folgende, „willkürliche“, zusätzliche Punkteverteilung:

(1) Bewertung des Blutdruck-Scores, falls kein genauer Wert vorlag:

- Wenn in den Patientenunterlagen als Vorerkrankung Bluthochdruck genannt ist, wurde ein Punkt für den Blutdruck-Score berechnet, auch wenn der genaue RR nicht bekannt war. Eine ggf. daraus resultierende ständige antihypertensive Therapie wurde jedoch nicht zusätzlich bewertet.
- Wenn eine antihypertensive Medikation eingenommen wurde, wurde zusätzlich 1 Punkt beim Blutdruck-Score angerechnet, wenn der genaue RR-Wert unbekannt war
- Wenn in den Unterlagen die Diagnose Bluthochdruck nicht vorkam, wurden 0 Punkte beim Blutdruck-Score verteilt
- Wenn zwei der drei möglichen Bluthochdruckkriterien (bekannter Bluthochdruck, genauer RR-Wert, antihypertensive Therapie) zur Diagnose eines arteriellen Hypertonus mit 0 Punkten bewertet wurden, erhielt auch das 3. Feld 0 Punkte.

(2) Diabetes:

- Wenn sich aus unseren erfassten Werten bzw. Daten 2 Punkte im „WISO-Framingham-Score“ für das Kriterium Diabetes ergaben - damit ein manifester Diabetes vorlag - vergaben wir - für den Fall, dass die genaue Medikation nicht bekannt war - zusätzlich 1 Punkt im Diabetes-Score für eine antidiabetische Therapie, da die Gabe zumindest einen Diabetesmedikaments sehr wahrscheinlich erschien.

So ergab sich für jeden Patienten ein sogenannter „WISO-Framingham-Score“, der herangezogen wurde, um die „Krankheitslast“ der Patienten untereinander und miteinander vergleichen zu können. Maximal erreichbar waren anhand dieses Scores 58 Punkte.

3.7.1.1 Vergleichskollektiv

Um einen besseren, genaueren Vergleich der Patienten zu erlangen, wurden solche, die die untersuchte Definition erfüllten, verglichen mit einem Patientenkollektiv, das die Kriterien nicht erfüllte. Dieses wurde Negativkollektiv genannt. Alle anderen Patienten wurden nicht berücksichtigt. Bei „einfachen“ Definitionen, die z.B. lediglich eine fehlende Suppression des Cortisols im Dexatest von $\geq 5\mu\text{g/dl}$ forderten, war das Negativkollektiv unkompliziert gebildet: Alle Patienten mit einem supprimierten Cortisol von $\leq 5\mu\text{g/dl}$ finden sich dort wieder.

Bei komplexeren Definitionen wurde der Patientenpool nach allen Personen durchsucht, die *einen* der geforderten Parameter nicht erfüllten, um das Negativkollektiv möglichst groß zu halten. So wurden beispielsweise für das Negativkollektiv der „MMW-Konsensus-Defintion“ alle Patienten herangezogen, deren Cortisol nach einem Dexamethasonhemmttest $\leq 5\mu\text{g/dl}$ war oder das ACTH $\geq 25\text{pg/ml}$ lag oder das Cortisol im 24h-Sammelurin $\leq 70\mu\text{g/d}$ betrug oder, die ein normales Speichelcortisoltagesprofil hatten.

Da es vorkam, dass manche Patienten mit mehreren Visits die Anforderungen des Negativkollektives erfüllten, wurde zur Vermeidung einer Doppelerfassungen festgelegt, dass im Falle eines Zutreffens mehrerer Visits eines Patienten für eine Definition der „Patientenvisit“ genommen wurde, da hier die Daten am genauesten und

verlässlichsten erfasst waren. War unter den Visits allerdings kein Patientenvisit dabei, wurde der Visit mit dem höchsten „WISO-Framingham-Score“-Wert verwendet.

3.8 Statistik

Die Ergebnisse wurden entweder als Median mit Range, als Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Prozentsatz angegeben. In den Grafiken finden sich zum Teil absolute Zahlen.

Um eine mögliche „Überlegenheit“ der einzelnen, von uns getesteten Definitionen aufzeigen zu können, wurde mittels Anovatest die jeweilige Signifikanz berechnet.

$p \leq 0,05$ galt als signifikant.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Auswertung

Wie bereits im Material und Methodenteil ausgeführt, umfasst unsere Studie ein Patientenkollektiv von 299 Patienten mit Nebennieren-Inzidentalom, die im Zeitraum von 1999 bis 2007 in Würzburg betreut wurden. Da sich diese Arbeit primär mit dem Subklinischen Cushing-Syndrom beschäftigt, wurden für die meisten Analysen die Patienten, bei denen kein Nebennierenadenom vorlag (n=11), ausgeschlossen. Von den verbleibenden 288 mit einem Nebennierenadenom waren einige mehrfach untersucht worden, so dass eine Gesamtdatenlage von 534 Einzelvisiten zur Verfügung stand (siehe 3.2).

4.1.1 Analyse der kardio-metabolische Erkrankungslast

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasst 155 Frauen und 123 Männer, das mediane Alter liegt bei 66 Jahren. Im Median waren die Patienten mit einem BMI von 28 übergewichtig und zeigten erhöhte Blutdruckwerte, und zwar systolisch wie diastolisch (140/82mmHg). Weitere körperliche Merkmale sind der Tabelle 10 zu entnehmen.

	Median	Range	Normwert
Patientenalter [am 01.08.2008]	66	<29- 87>	
Patientengröße [cm]	168	<104 - 190>	
Patientenbauchumfang [cm]	103	<80 - 138>	
Patienten BMI	28	<14 - 49>	19 - 25
Blutdruck systolisch [mmHg]	140	<95 - 267>	≤ 120
Blutdruck diastolisch [mmHg]	82	<50 - 143>	≤ 80

Tabelle 10: Klinische Patientenmerkmale

Bei 218 der 288 Patienten (75,7%) war ein arterieller Hypertonus diagnostiziert, 29,9% litten an einem Diabetes mellitus Typ II und bei 146 Personen (50,7%) lag eine Lipidstoffwechselstörung vor. Genauere Angaben sind der Abbildung 4 zu entnehmen.

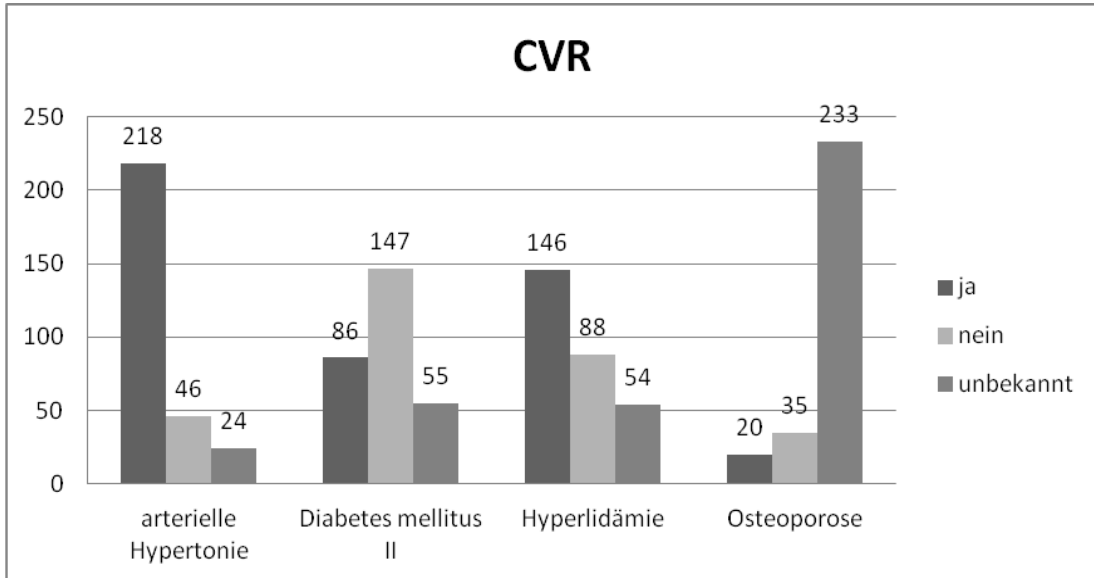


Abbildung 4: Kardiovaskuläres Risikoprofil (CVR)

Die Mehrzahl der Patienten hatte kein dokumentiertes kardiovaskuläres Ereignis. Am häufigsten litten die Patienten an einer Koronaren Herzerkrankung (KHK). Die genaue Verteilung der kardiovaskulären Ereignisse ist Abbildung 5 zu entnehmen.

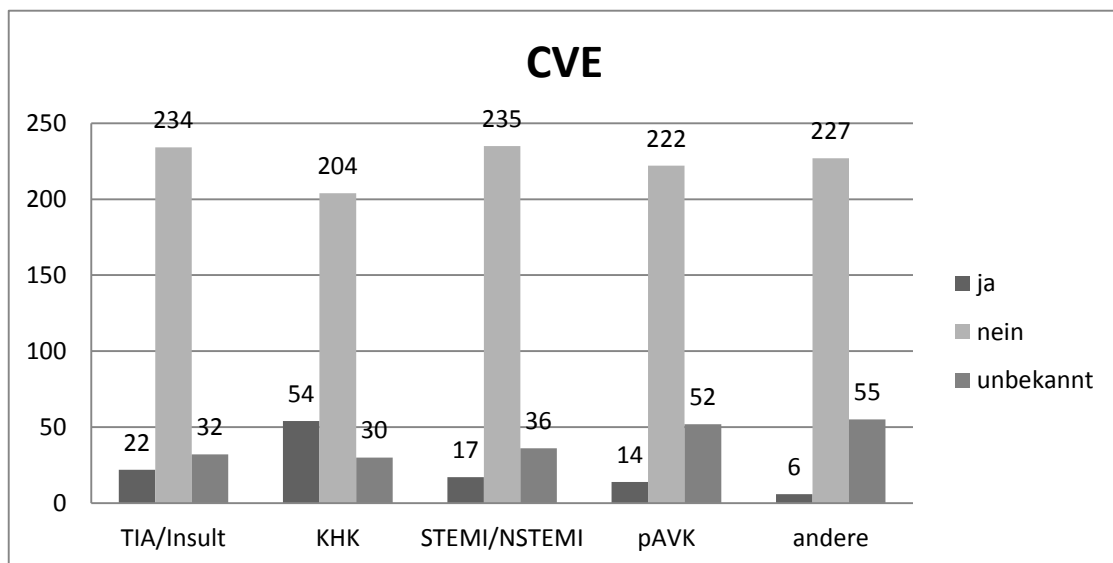


Abbildung 5: Kardiovaskuläre Ereignisse (CVE)

Im Median lagen die Laborparameter des Lipid- und Glukosestoffwechsels im Referenzbereich, allerdings gab es einzelne Patienten, die deutlich erhöhte Werte hatten: So betrug das LDL eines Patienten selbst unter lipidsenkender Therapie (Atorvastatin) noch 325 mg/dl und der Diabetes mellitus eines Patienten wurde bei der Patientenvisite

mit einem HbA1c von 15,6% erstdiagnostiziert. Bei den teils hohen Triglyceriden ist allerdings zu berücksichtigen, dass in vielen Fällen keine Nüchternblutentnahme durchgeführt wurde.

	Median	Range	Normwert	n
Kreatinin [mg/dl]	0,8	<0,1 – 6>	0,5 – 1,2	335
Harnsäure [mg/dl]	5,65	<2,5 – 38,7>	2,5 – 7	271
HDL [mg/dl]	55	<19 – 136>	≥ 50	238
LDL [mg/dl]	129	<19 – 325>	≤ 150	243
Triglyceride [mg/dl]	137	<43 – 561>	74 -160	266
Gesamtcholesterin [mg/dl]	207,5	<17,6 – 425>	120 – 200	210
HbA1c [%]	6,0	<4,1 – 15,6>	4,0 – 6,0	186

Tabelle 11: Ergebnisse der Routinelabor Diagnostik

Die apparative Diagnostik erbrachte bei 4 der 35 Patienten (11,5%), die eine Farbduplex-Sonographie der Carotiden bekamen, eine Stenose $\geq 70\%$. Bei den restlichen Patienten konnten keine relevanten Stenosen nachgewiesen werden.

In der Osteodensitometrie (n=32) zeigte sich im Median eine milde Osteopenie, 5 Patienten (15,6%) erfüllten mit T-Werten unter -2,5 die WHO-Kriterien für eine Osteoporose (s. Tabelle 12).

	Median	Range	Normwerte
Gesamtwert T-Score	-1,25	<-3,1 – 1,5>	≥ -1
LWK T-Score	-1,2	<-5,1 – 3,3>	≥ -1
Spongiosa T-Score	-1,9	<-3 – 0,2>	≥ -1
Femur T-Score	-1,45	<-3,3 – 1,7>	≥ -1

Tabelle 12: Ergebnisse der durchgeführten Osteodensitometrien, n=32

4.1.2 Tumorcharakteristika

In der endokrinologischen Diagnostik zum Ausschluss eines Phäochromozytoms, Conn-Adenoms, ACCs oder androgenproduzierendem Tumors zeigten sich - wie erwartet - normwertige Mediane (s. Tabelle 13 und 14).

	Median	Range	Normwerte	n
Urin-Adrenalin [$\mu\text{g/d}$]	5	<1 - 43,2>	≤ 27	101
Urin-Noradrenalin [$\mu\text{g/d}$]	46	<8 - 148>	0 - 97	102
Urin-Metanephrine [$\mu\text{g/d}$]	115	<19 - 289>	≤ 320	60
Urin-Normetanephrine [$\mu\text{g/d}$]	405	<53 - 1001>	≤ 390	55
Plasma-Metanephrine [pg/ml]	44	<8 - 108>	0 - 90	111
Plasma-Normetanephrine [pg/ml]	70	<8 - 221>	0 - 200	81
Crosslaps [$\mu\text{g/mmol}$]	37,4	<8,7 - 123>	m: 80 - 340; w: 90 - 350	27

Tabelle 13: Übersicht über Ergebnisse der endokrinen Labordiagnostik (Urin)

	Median	Range	Normwerte	n
17-OH-P [$\mu\text{g/l}$]	0,9	<0,1 - 20*>	0,73 - 3,6	106
Gesamt Testosteron [$\mu\text{g/dl}$] (nur ♀)	0,5	<0,1 - 3,8>	w \geq 20J: 0,2-0,8	19
Freies Testosteron [ng/l] (nur ♀)	0,6	<0,1 - 1,6>	w \geq 23J: 0-2,8	30
Östradiol [ng/l] (nur ♂)	31,5	<19 - 45>	m \geq 20J: 0-52	44
Androstendion [$\mu\text{g/l}$]	1	<0 - 7,61>	m \geq 18J: 0,57-2,65; w \geq 18J: 0,47-2,68	151
Plasmarenin-Aktivität [$\mu\text{g/l/h}$]	0,8	<0 - 156>	0,2 - 5,7	87
Plasmarenin-Konzentration [ng/l]	9,35	<0,2 - 74,1>	3 - 57	99
Aldosteron [ng/l]	66,4	<0,3 - 393>	38 - 313	219

Tabelle 14: Übersicht über Ergebnisse der endokrinen Labordiagnostik (Blut)

* Patient mit bekanntem adrenogenitalen Syndrom (AGS)

Von den inzidentell gefundenen Tumoren befanden sich 149 auf der linken Seite, 115 auf der rechten und 35mal wurde beidseits eine Raumforderung gefunden. Der Durchmesser betrug im Median 2,3cm (<1 - 10>), ein gleichzeitiger Tumor auf der Gegenseite war im Median 2,25cm (<0,8 - 7,4>) groß. Insgesamt fanden über die gesamte Zeitspanne 338 Bildgebungen statt; die Bestimmung der Hounsfield Units wurde allerdings nur selten vorgenommen. Mediane der Hounsfield Units sind der Tabelle 15 zu entnehmen:

	Median	Range	n
Hounsfield Units nativ Tumor 1	7	<-80 - 70 >	54
Hounsfield Units 10min Tumor 1	8	<0 - 23>	7
Hounsfield Units maximal Tumor 1	25	<-20 - 100>	43
Hounsfield Units nativ Tumor 2	4	<-3 - 25>	7
Hounsfield Units 10min Tumor 2	10	<10 - 10>	1
Hounsfield Units maximal Tumor 2	18,5	<10 - 80>	8

Tabelle 15: CT-Charakteristika der Nebennierentumore

4.1.3 OP-Indikationen, OP-Verfahren

Bei den 18 Patienten, die operiert wurden, lag die Größe der Tumore zwischen 2,0 - 7,5cm. 13 Raumforderungen fanden sich in der linken Nebenniere. Die OP-Indikation war in 14 Fällen ein Malignomsverdacht aufgrund der Tumorgöße bzw. ihrer Progredienz. In 3 Fällen war die Diagnose Subklinisches Cushing-Syndrom der Grund. Ein Patient, selbst Arzt, wünschte ausdrücklich die Entfernung der Raumforderung. Die pathologische Diagnose postoperativ war in 16 Fällen Nebennierenadenom, bei einem Patienten lag ein Phäochromozytom vor und in einem Fall ein Schwannom. Die Hälfte der Patienten wurde einer minimal-invasiven, laparoskopischen Adrenaektomie

zugeführt, bei der anderen Hälfte erfolgte eine offene Adrenalektomie. Komplikationen nach der OP traten erfreulicherweise bei keinem Patienten auf.

Die einzelnen Daten sind in folgender Tabelle 16: Charakteristika der 19 operierten Nebennierentumore zusammengefasst aufgeführt:

Seite Tumor	Größe Tumor [cm]	Grund OP	OP-Verfahren	Path. Diagnose
Li	5	Malignitätsverdacht	Offen	NN-Adenom
Li	3	Malignitätsverdacht	Minimal-invasiv	NN-Adenom
Re	4,8	Malignitätsverdacht	Minimal-invasiv	NN-Adenom
Li	5,6	Malignitätsverdacht	Offen	NN-Adenom
Li	5,2	Malignitätsverdacht	Offen	Schwannom
Li	5	Malignitätsverdacht	Offen	NN-Adenom
Li	3	Malignitätsverdacht	Offen	NN-Adenom
Li	2,8	Malignitätsverdacht	Minimal-invasiv	NN-Adenom
Re	6	SCS	Minimal-invasiv	NN-Adenom
Re	4	Malignitätsverdacht	Offen	NN-Adenom
Li	4,6	Malignitätsverdacht	Minimal-invasiv	NN-Adenom
Li	4	SCS	Minimal-invasiv	Phäo
Li	2	Malignitätsverdacht	Minimal-invasiv	NN-Adenom
Re	7,5	Malignitätsverdacht	Offen	NN-Adenom
Re	3,5	Wunsch des Pat	Minimal-invasiv	NN-Adenom
Li	5,1	Malignitätsverdacht	Minimal-invasiv	NN-Adenom
Li	6	SCS	Offen	NN-Adenom
Li	6	Malignitätsverdacht	Minimal-invasiv	NN-Adenom

Tabelle 16: Charakteristika der 19 operierten Nebennierentumore

4.2 Publierte Definitionen eines Subklinischen Cushing-Syndroms

Nach Lektüre der gefundenen Paper im Rahmen der Literaturrecherche (s. 3.6) und Analyse aller Daten wurden 15 Publikationen als Grundlage für die Definition eines Subklinischen Cushing-Syndroms herangezogen. Die jeweiligen Studien wurden aufgrund ihres interessanten Studiendesigns und/oder guter Datenqualität oder wegen einer interessanten Definition des Subklinischen Cushing-Syndroms ausgewählt und sind ab 4.2.1 in *chronologischer Reihenfolge* kurz zusammengefasst.

4.2.1 Terzolo et al.: Subclinical Cushing's Syndrome in adrenal incidentaloma, 1998 [33]

In ihrer Studie von 1998 mit 53 Patienten mit einem Inzidentalom unterteilten Terzolo et al. ein Subklinisches Cushing-Syndrom (SCS) in 3 Untergruppen: (1) definitives SCS (n=3): $1\text{mg Dexa} \geq 5\mu\text{g/dl}$ und freies Cortisol im 24h-Urin (UFC) über 97. Perzentile im Vergleich zur Kontrollgruppe; (2) vermutliches SCS (n=5): eine der o.g. Alterationen und eine weitere: durchschnittliches Tagescortisol über der 97. Perzentile oder niedrige ACTH-Level oder nicht ansprechendes ACTH im CRH-Test, entweder als baseline Konzentration oder in Prozent Anstieg unter der 3. Perzentile; (3) mögliches SCS (n=2): 2 der o.g. Hormonabweichungen, darunter aber nicht erhöhtes UFC oder fehlende Suppression nach Dexamethason. Die Forderung nach mind. zwei pathologisch ausfallender Tests sollte die Anzahl falsch-positiver Testergebnisse reduzieren. UFC und fehlende Suppression nach Dexamethason werden als Hauptkriterien angesehen. Mehrere Studien hatten sie als geeignete Marker zur Diagnose eines Hypercortisolismus identifiziert und gezeigt, dass negative Ergebnisse einen hohen negativen prädiktiven Wert besitzen. Ihre Verbindung zeigte damit den höchsten Grad eines möglichen Vorliegens für ein Subklinisches Cushing-Syndrom auf. Als Vergleichsgruppe dienten verschiedene Gruppen gesunder Probanden (medizinisches Personal und Angehörige). Ziel der Studie sollte die Evaluation des Vorkommens eines Subklinischen Cushing-Syndroms und seiner „natural history“ sein. Anhand der Werte, welche bei den Untersuchungen der gesunden Probanden (n zwischen 47 und 356) herauskamen, wurde jeweils die 3. und 97. Perzentile berechnet und damit normale Streubreiten festgelegt. DHEA-S Spiegel waren signifikant niedriger in der Patientengruppe (30%),

wohingegen das Serumcortisol keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigte. UFC aber war wiederum signifikant höher bei den Inzidentalompatienten und die Anzahl der Patienten mit nicht-supprimierbarem Cortisol im DEXA-Test lag ebenfalls höher (17% vs. 5% in der Vergleichsgruppe). So lag die Frequenz eines Subklinischen Cushing-Syndroms bei 6%, gemessen mit den striktesten Kriterien. Das Hauptergebnis bildet allerdings die Erkenntnis, dass es mit einer systematischen endokrinologischen Untersuchung möglich ist, zwischen gesunden Probanden und Patienten mit einem Nebennieren-Inzidentalom zu differenzieren, auch wenn es aufgrund einer weiten Ergebnisstreuung schwierig ist, Patienten mit einem SCS zu identifizieren.

4.2.2 Rossi et al.: Subclinical Cushing's Syndrome in patients with adrenal incidentaloma: Clinical and biochemical features, 2000 [4]

Rossi et al. benutzten 2000 in ihrer Studie die Definition, die von der National Italian Group of Study on Adrenal Tumors vorgeschlagen wurde: 2 HPA-Achsen-Hormonabweichungen, davon obligat 2mg-Dexatest $\geq 3\mu\text{g/dl}$. 65 Patienten wurden untersucht, letztlich dann 50 in die Studie eingeschlossen. 15 Patienten, die kein Adenom besaßen, wurden ausgeschlossen. Eine Gruppe aus 107 Probanden mit einer multinodulären, euthyreoten Struma und TSH-Werten im Normbereich bildete das Vergleichskollektiv. Im Vergleich zu ihnen zeigten die Patienten mit Nebennierenadenomen signifikant veränderte Plasma-Cortisol (erhöht) - und ACTH (erniedrigt) -Spiegel sowie eine fehlende Suppression nach einem 2mg-Dexatest. Wiesen Cortisol, 17-OH-P und Androstendion signifikant erhöhte Antworten auf Corticotropin auf, war sowohl die DHEA-S Baseline als auch die Antwort auf CRH signifikant erniedrigt. 12 Personen erfüllten die SCS-Kriterien (24%). Von ihnen waren 50% diffus adipös, fast alle (91,8% vs. 34% in der Gruppe der hormoninaktiven Adenome) wiesen einen Bluthochdruck auf und etwa die Hälfte hatte einen Diabetes mellitus II bzw. eine gestörte Glukoseintoleranz (41,8% vs. 26%) und eine Fettstoffwechselstörung (50% vs. 21%). 5 unterzogen sich einer Adrenalektomie und bei allen konnte postoperativ eine deutliche Verbesserung, teilweise Normalisierung vorher erhobener kardiovaskulärer Risikofaktoren beobachtet werden. Auch die

Hormonspiegel erreichten Normwerte. Die 7, die konservativ behandelt wurden, zeigten keine Veränderungen in klinischen und endokrinologischen Parametern.

4.2.3 Tanabe et al.: Autonomy of cortisol secretion in clinically silent adrenal incidentaloma, 2001 [1]

Lediglich eine fehlende Suppression im 1mg-Dexatest $\geq 3\mu\text{g/dl}$ legten Tanabe et al. 2000 in ihrer Studie für ein Subklinisches Cushing-Syndrom (SCS) fest. Sie wollten die Autonomie einer Cortisolsekretion in klinisch silenten Nebennieren-Inzidentalomen genauer ermitteln. Dafür untersuchten sie 38 Patienten und 22 Patienten mit einem Cushing-Syndrom (CS), um einen Vergleich zu haben. 20 der 38 Patienten (53%) zeigten eine regelrechte Suppression und 18 (47%) erfüllten das SCS-Kriterium. Diese 18 zeigten auch im 8mg-Dexamethasontest Cortisolspiegel über $1\mu\text{g/dl}$. Basale Cortisolspiegel waren bei allen Patienten im Normbereich, selbst bei der Hälfte der Patienten mit einem CS. Im Kontrast dazu zeigten 79% aller Patienten mit einem Subklinischen Cushing-Syndrom einen gestörten Cortisoltagesrhythmus. ACTH war bei 8 Patienten (44%) mit Subklinischem Cushing-Syndrom supprimiert. Im CRH-Test zeigten 65% eine positive Antwort, DHEA-S war dagegen in 28% der Patienten mit Subklinischem Cushing-Syndrom erhöht.

4.2.4 Libé et al.: Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas, 2002 [84]

Libé et al. benutzten in ihrer Studie 2002 mit 64 Patienten folgende SCS-Definition: mind. 2 der folgenden Kriterien: 1mg-Dexatest $\geq 5\mu\text{g/dl}$, UFC $\geq 99\mu\text{g/24h}$, ACTH $\leq 3,2\text{ pg/ml}$, fehlender ACTH-Anstieg im CRH-Test ($\leq 20\text{pg/ml}$), fehlende Cortisol-suppression nach Gabe des Opioidagonisten Loperamid ($\geq 5\mu\text{g/ml}$). Die Patienten wurden in 3 Gruppen eingeteilt: Gruppe A enthielt 12 Patienten, die ihre SCS-Kriterien erfüllten, die Vergleichsgruppe bildeten 52 Patienten, welche nochmal unterteilt wurden in 41 Patienten mit milden Hormonabweichungen (Gruppe B) und 11 Patienten, die hormonell silente Tumore zeigten (Gruppe C). 28% der Patienten wiesen im Verlauf subtile endokrine Abweichungen auf und bei 13 Patienten (20%), darunter 4 aus Gruppe A, wuchs der Tumor um mehr als 1cm, v.a. innerhalb der ersten Monate nach Diagnosestellung. Generell hatten Patienten mit einer Tumorgroße $\geq 3\text{cm}$ ein höheres Risiko, hormonelle Anomalitäten im Verlauf zu entwickeln.

4.2.5 Tauchmanovà et al.: Patients with subclinical Cushing's Syndrome due to Adrenal Adenoma have increased cardiovascular risk, 2002 [82]

Tauchmanovà et al. benutzten 2002 die von der „National Italian Group on adrenal tumors“ empfohlene Definition eines Subklinischen Cushing-Syndroms (SCS), die ein SCS diagnostiziert, wenn mind. 2 pathologische Werte im HPA-Regelkreislauf gefunden werden, davon obligat: fehlende Suppression nach 2mg Dexamethason $\leq 3\mu\text{g/dl}$. Sie wollten genauer das kardiovaskuläre Risikoprofil in einer großen Gruppe von SCS-Patienten untersuchen und wählten hierfür 28 Personen aus, die die Kriterien erfüllten. Als Vergleichskollektiv dienten 100 geschlechts-, alters- und BMI-gematchte Probanden, die aus gleichen Gründen wie die Patientengruppe einen abdominalen Ultraschall bekamen, bei denen dann aber keinerlei relevanten Erkrankungen gefunden werden konnten. Signifikante Unterschiede im systolischen wie diastolischen Blutdruck ($p \leq 0,004$) konnten erzielt werden, 60,7% der Patienten litten an einem arteriellen Hypertonus und 21,3% hatten bereits ein kardiovaskuläres Ereignis. Das Patientenkollektiv hatte auch signifikant höhere Nüchtern glukose- und -insulinwerte ($p < 0,0001$) als die Vergleichsgruppe, 18 Patienten (64,3%) wiesen Störungen im Glukosestoffwechsel auf (Diabetes mellitus II oder gestörte Glukoseintoleranz, IGT), die Prävalenz einer IGT war mit 64% sogar genauso hoch wie sie für Patienten mit einem Cushing-Syndrom beschrieben ist. Und auch im Lipidstoffwechsel konnten bei allen Parametern signifikante Unterscheide erzielt werden ($p < 0,0001$). Insgesamt litten 71,4% an einer Fettstoffwechselstörung. Die Intima der Carotis – ein Marker für systemische Atherosklerose - war bei SCS-Patienten signifikant breiter als im Vergleichskollektiv. Die 8 Personen, die sich einer Adrenalektomie unterzogen, zeigten postoperativ eine Verbesserung ihres BMIs, Blutdrucks (systolisch und diastolisch), IGTs und Insulinresistenz sowie im Lipidprofil ($p < 0,05$).

Zusammengefasst wiesen 87,5% (alle bis auf 4 Patienten) multiple kardiovaskuläre Risikofaktoren auf und 64% zeigten bereits eine verminderte kardiovaskuläre Funktion. Sie vermuten daher, dass Patienten mit einem Subklinischen Cushing-Syndrom ein ähnlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben, wie es bereits für solche mit einem Cushing-Syndrom beschrieben ist.

4.2.6 Terzolo et al.: Adrenal incidentaloma: A new cause of the Metabolic Syndrome?, 2002 [34]

Terzolo et al. definierten 2002 ein Subklinisches Cushing-Syndrom (SCS) wie folgt: mindestens 2 der folgenden Werte pathologisch: UFC \geq 215 μ g/d, 1mg-Dexa \geq 5 μ g/dl, ACTH \leq 4,5pg/ml, aufgehobener Cortisol-Tagesrhythmus. Sie wollten in ihrer Studie mögliche Auswirkungen eines SCS auf den Glukose- und Lipidmetabolismus untersuchen. Dafür wurden aus insgesamt 83 Patienten 41 mit einem Nebennieren-Inzidentalom ausgewählt. Patienten mit Inzidentalomen anderer Entitäten (Phäochromozytom, ACC, Metastasen, u.a.), ebenso Patienten älter 70 Jahre, BMI $>$ 30, bereits bekannte Glukosetoleranzstörung bzw. erhöhte Nüchternglukose (n gesamt=42) wurden ausgeschlossen. Das Kollektiv wurde mit einer Vergleichsgruppe aus 41 Patienten mit einer euthyreoten Struma und normalen TSH-Spiegeln alters-, BMI- und geschlechtsadaptiert gematcht. 12 Patienten mit einem Inzidentalom erfüllten die Kriterien eines SCS. Dieses Kollektiv wurde mit einer Gruppe Patienten (BMI \leq 30, in der Vorgeschichte keine Anzeichen für erhöhte Nüchternglukose oder gestörte Glukosetoleranz, IGT) verglichen, die ein normoglykämisches manifestes Cushing-Syndrom (CS) hatten. Heraus kam, dass 15 Patienten aus der Versuchsgruppe (36%) die WHO-Kriterien für eine gestörte Glukosetoleranz und 2 weitere (5%) sogar die eines manifesten Diabetes erfüllten. In der Vergleichsgruppe wiesen nur 14% eine IGT auf. Der Prozentsatz einer IGT ist bedeutend höher in der Gruppe der SCS-Patienten als der, der in einer populations-basierenden Studie in der (norditalienischen) Normalbevölkerung gefunden wurde: Hier wurden lediglich Prozentzahlen für die Prävalenz eines IGT oder bis dato nicht-diagnostizierten Diabetes mellitus zwischen 3,7% (45-54 Jahre) und 11,1% (65-74 Jahre) gefunden. Im Vergleich zu den Patienten mit einem manifesten CS zeigten die 12 Patienten mit einem SCS signifikante Unterschiede in den Punkten Alter, 24h-UFC, M-Cs und Nüchterninsulin, Nüchternglukose und BMI aber waren vergleichbar in diesen beiden Gruppen. Die signifikanten Unterschiede, verglichen mit den Patienten, die ein hormoninaktives Inzidentalom hatten, waren in der/dem 24h-UFC, M-Cs, 2h-Glukosewert, Serumtriglyzeriden und dem ISI während des oGTTs zu finden. Diese Ergebnisse suggerieren, dass je ausgeprägter der Hypercortisolismus ist, desto höher ist die zirkulierende Menge freien Insulins, was einen Stellvertreter für Insulinsensitivität

darstellt. So stellen die Forscher die Hypothese auf, dass selbst eine subtile autonome Cortisolproduktion einen erworbenen Faktor für eine Insulinresistenz selbst bei normoglykämischen und normgewichtigen Patienten darstellen könnte.

4.2.7 Grumbach et al.: Management of the clinically inapparent adrenal mass („incidentaloma“), 2003 [13]

Im Februar 2002 tagte eine „NIH State-of-the-Science“-Konferenz zum Thema Management bei adrenalem Inzidentalom, die ausführliche Empfehlungen für die Diagnostik gegeben haben. Darin wird festgelegt, dass bei allen Patienten mit einem Inzidentalom ein 1mg-Dexamethason-Hemmtest erfolgen sollte sowie die Bestimmung der Plasma-Metanephrine. Eine fehlende Suppression des Serumcortisols $\leq 5\mu\text{g/dl}$ gilt als pathologisch. Die Autoren heben hervor, dass bezüglich subklinischer Überfunktion und der Frage nach einer Operationsindikation die Datenlage unzureichend ist.

4.2.8 Terzolo et al: Midnight serum Cortisol as a marker of increased cardiovascular risk in patients with a clinically inapparent adrenal adenoma, 2005 [74]

In einer weiteren Studie von Terzolo et al. wurde 2005 die Prävalenz von Abweichungen in der HPA-Achse bei Patienten mit einem klinisch stummen Nebennieren-Adenom untersucht. Sie wollten nachweisen, ob es Korrelationen zwischen endokrinologischen Befunden und klinischem Phänotyp gibt. Aus der „Italian Incidentaloma Database“ wurden die 210 Patienten (135 Frauen, 75 Männer, medianes Alter 60 Jahre) ausgewählt, die die Kriterien für ein inzidental entdecktes NN-Adenom erfüllten. Der Grund für eine Bildgebung war unterschiedlichster Natur: In 34,3% war der Grund eine Kontrolluntersuchung bekannter Störungen, bei 31,9% lagen unspezifische Symptome (31,9%), abdominale Schmerzen (24,5%) - renale und biliäre Koliken sowie nicht näher bestimmtes Unwohlsein eingeschlossen – vor und in 9,3% wurden andere Gründe genannt. Als Kontrollgruppe für die Bestimmung der Mitternachtsserumcortisolspiegel dienten 100 Patienten mit einem unbehandelten Mikroprolaktinom ohne Anzeichen für eine Hypophysenunterfunktion. Anhand dieses Patientenkollektives wurde die Obergrenze für Mitternachtscortisol (M-Cs) bei $5,4\mu\text{g/dl}$ gelegt, was der 97. Perzentile entspricht.

113 Patienten (53,8% vs. 38% in einer repräsentativen Population von 8000 Italienern) litten an Bluthochdruck, 21,4% (vs. 9%) waren adipös und 22,4% zeigten Hyperglykämien. Bei 9,1% lag eine gestörte Glukosetoleranz und bei 13,3% ein manifester Diabetes mellitus vor, was in der Kontrollgruppe nur bei 3,3 bzw. 2,0% diagnostiziert wurde.

In der endokrinologischen Diagnostik fiel bei 61 Patienten (33,1%) ein erniedrigtes DHEAS, ein erhöhtes M-Cs (29,4%) und Cs-Spiegel $\geq 5\mu\text{g/dl}$ nach einem 1mg-Dexamethasontest (13,8%) auf. Insgesamt konnten bei 17,9% der Patienten mind. 2 Abweichungen in der HPA-Achse gefunden werden.

22 Patienten wurden in dem Beobachtungszeitraum adrenaletomiert und in den folgenden drei bis sechs Monaten postoperativ zeigte sich bei ihnen eine signifikante Reduktion der M-Cs Spiegel und der Cs-Spiegel im Dexamethason-Hemmtest. Ebenso wurde eine signifikante Abnahme des systolischen Blutdrucks beobachtet, während sich in der Glukosehomöostase und beim BMI keine signifikanten Veränderungen ergaben.

Dann wurde nach möglichen Korrelationen zwischen endokrinologischen Befunden und dem klinischen Phänotyp gesucht. Dafür wurden die drei häufigsten endokrinologischen Abweichungen ausgewählt (s.o.). Die Patienten mit einer fehlenden Cortisolsuppression nach Dexamethason und erniedrigten DHEAS-Spiegeln zeigten keinerlei klinische Unterschiede zu den Patienten mit einer adäquaten Suppression bzw. normalen DHEAS-Spiegeln. Lediglich eine positive Korrelation zwischen den post-Dexamethason Cs-Spiegeln und der Tumorgröße konnte gefunden werden. Die Patienten mit einem erhöhten M-Cs hingegen waren älter und hatten höhere Werte in der Nüchternglukose und beim systolischen Blutdruck als jene mit einem normalen M-Cs. Unabhängig vom Alter zeigten sich in diesem Patientenkollektiv signifikant höhere systolische Blutdruckwerte. Dies galt selbst nach Ausschluss hypertensiver Patienten unter Therapie in beiden Gruppen (=Patienten mit erhöhtem M-Cs und normalem M-Cs) und auch die HbA1c Level waren bei diesen höher. Ebenfalls hatten diese Patienten häufiger bereits kardiovaskuläre und zerebrale Events gehabt.

Zusammenfassend kommen die Autoren zu dem Schluss, dass das M-Cs ein nützlicher Parameter von klinischer Bedeutung sein könnte, um die Subgruppe von Patienten mit einem NN-Adenom zu identifizieren, die ein erhöhtes kardiovaskuläres und

metabolisches Risiko haben, gerade da die Definition für ein Subklinisches Cushing-Syndrom nach wie vor uneinheitlich und kontrovers ist.

4.2.9 Erbil et al.: Evaluation of the cardiovascular risk in patients with Subclinical Cushing Syndrome before and after surgery, 2006 [24]

Eine chirurgische Studie von Erbil et al. aus dem Jahre 2006 evaluierte das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit Subklinischem Cushing-Syndrom (n=11) vor und nach einer Adrenalektomie. Als Vergleichsgruppe wurden 27 Patienten mit einem manifesten Cushing-Syndrom (CS) gewählt. Als solches gilt das Vorliegen eines Hypercortisolismus mit klassischen klinischen Symptomen wie dem Vollmondgesicht, Stiernacken, Stammfettsucht, Striae distensae. Die Kriterien für die Diagnose eines Subklinischen Cushing-Syndroms (SCS) waren: 3mg-Dexatest $\geq 3\mu\text{g/dl}$ und 8mg-Dexatest $\geq 3\mu\text{g/dl}$. Präoperativ wurden keine signifikanten Unterschiede in der Frequenz gängiger Symptome des CS wie Bluthochdruck (61% vs. 63%), Stammfettsucht (46% vs. 55%) und Diabetes mellitus II (50% vs. 36%) im Vergleich CS vs. SCS gesehen. Auch Laborparameter wie Nüchtern glukose, HDL, LDL, Gesamtcholesterin waren nicht signifikant unterschiedlich. Postoperativ konnte in beiden Patientenkollektiven eine Verbesserung der Laborparameter und kardiovaskulärer Risikofaktoren beobachtet werden. Signifikant waren die Veränderungen aber nur beim Blutdruck. Erbil et al. vermuten damit, dass das kardiovaskuläre Risikoprofil, welches für Patienten mit einem CS beschrieben ist, auch bei SCS-Patienten mit der o.g. Definition besteht und die Patienten von einer Adrenalektomie profitieren. [24]

4.2.10 Chiodini et al.: Subclinical hypercortisolismus among Outpatients referred for Osteoporosis, 2007 [73]

In der Studie zur Prävalenz von einem Subklinischen Cushing-Syndrom (SCS) unter Patienten mit Osteoporose benutzten Chiodini et al. folgende Definition: 1mg Dexatest $\geq 1,8\mu\text{g/dl}$ und freies Cortisol im 24h-Urin (UFC) $\geq 60\mu\text{g/d}$ und/oder Mitternachts-Cortisol (M-Cs) $\geq 7,5\mu\text{g/dl}$.

219 Patienten mit bekannter Osteoporose bekamen einen 1mg-Dexamethasontest, welcher bei 41 Patienten pathologisch ausfiel ($\geq 1,8\mu\text{g/dl}$). 7 Patienten verweigerten

weitergehende Untersuchungen, so dass 34 Patienten die Versuchsgruppe bildeten, von denen 7 Personen die Kriterien für ein SCS erfüllten. Diese 7 Patienten wiesen NN-Raumforderungen (n=6) bzw. eine Raumforderung in der Hypophyse (n=1) auf. Als Kontrollgruppe dienten 56 alters- und geschlechts-gematchte Patienten ohne Diabetes, Osteoporose oder Frakturen. Die Prävalenz eines Subklinischen Cushing-Syndroms unter Patienten mit einer erniedrigten Knochendichte und Frakturen betrug in dieser Studie 10,8%, unter Patienten mit einer manifesten Osteoporose 4,8%. Alle Patienten mit einem Subklinischen Cushing-Syndrom hatten einen Knochendichte T-Score $\leq 2,5$ und Wirbelkörperfrakturen. Von den Patienten ohne Osteoporose wies keiner einen subklinischen Hypercortisolismus auf. Es konnte eine signifikant umgekehrt-proportionale Korrelation zwischen Cortisolspiegeln nach einem Zwei-Tages-Dexamethasontest und der Knochendichte an Femurkopf und „total neck“ gefunden werden. Zudem bestand eine positive Korrelation zwischen dem BMI und der Knochendichte an den Lendenwirbelkörpern, wobei allerdings keine Korrelation zwischen BMI und Cortisolspiegeln gesehen werden konnte.

4.2.11 Niemann et al.: The diagnosis of Cushing's Syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2008 [107]

In den Guidelines zur Diagnose des manifesten Cushing-Syndroms wird ein Cut-off beim 1mg-Dexamethason-Hemmtest von 1,8 μ g/dl empfohlen. Damit gilt eine fehlende Suppression unter 1,8 μ g/dl als pathologisch. Dieser Grenzwert wurde bewusst niedrig gewählt, um die Zahl der falsch-negativen Patienten zu minimieren, gleichzeitig wird aber in diesen Leitlinien bereits ausdrücklich erwähnt, dass dieser Wert zur Diagnose eines Subklinischen Cushing-Syndroms bei Nebenniereninzidentalom ungeeignet ist.

4.2.12 Nunes et al.: Late-night salivary cortisol for diagnosis of overt and Subclinical Cushing's Syndrome in hospitalized and ambulatory patients, 2009 [29]

Die Studie von Nunes et al. aus dem Jahre 2009 hatte 2 Ziele: 1. prospektive Evaluation des Einflusses von ambulanten und stationären Bedingungen bei der Bestimmung des Grenzwertes und die diagnostische Aussagekraft des Mitternachtsspeichelcortisols bei Cushing-Patienten; 2. die prospektive Evaluation der diagnostischen Aussagekraft des

Mitternachtsspeichelcortisols als Screening für ein Subklinisches Cushing-Syndrom (SCS). Definition des SCS: 1mg-Dexatest $\geq 2,1\mu\text{g}/\text{dl}$ in zwei Messungen und ACTH $\leq 10\text{ pg}/\text{ml}$ und/oder gestörte Rhythmik des Plasmacortisols (0h/8h ratio $\geq 0,5$). Ausgewählt wurden dafür 126 Patienten: 42 adipöse Patienten (BMI= $37,3 \pm 8\text{kg}/\text{m}^2$), 9 Patienten mit einem geheilten Cushing-Syndrom (CS), 13 mit einem manifesten CS, 14 Patienten mit einem SCS infolge eines Wiederauftretens eines CS und 48 Patienten mit einem NN-Incidentalom. Davon erfüllten 23 Patienten die SCS-Kriterien. Ihre Ergebnisse in Zusammenschau mit zwei vorhergehenden Studien [118, 119] belegen für das Mitternachtsspeichelcortisol eine exzellente Reproduzierbarkeit und gleiche Mitternachtsspeichelcortisol-Spiegel, und zwar sowohl unter stationären als auch ambulanten Bedingungen. Die hohe Konkordanz zwischen Mitternachtsspeichelcortisol und Mitternachtsserumcortisol (M-Cs) zeigt, dass das Mitternachtsspeichelcortisol einen ausgezeichneten Ersatz zum M-Cs bei stationären Patienten und damit zur Diagnose eines (wiederkommenden) CS darstellt. Zur Diagnose eines Subklinischen Cushing-Syndroms eignete sich das Mitternachtsspeichelcortisol allerdings nicht, da, wie auch in anderen Studien [42, 120], nur 50% der gesammelten Speichelproben oberhalb des Cut-offs lagen und die Mitternachtsspeichelcortisol-Werte bei Patienten mit einem Subklinischen Cushing-Syndrom im Vergleich zu solchen mit hormoninaktiven Adenomen nicht signifikant unterschiedlich waren.

4.2.13 Toniato et al.: Surgical vs. Conservative management for Subclinical Cushing Syndrome in adrenal incidentalomas: A prospective randomized study, 2009 [25]

Eine ähnliche Definition wie bereits im Jahr 2000 Rossi et al. benutzten Toniato et al. 2009 in ihrer Studie: 2 HPA-Achsen-Hormonabweichungen, davon obligat: 1mg-Dexatest $\geq 2,5\mu\text{g}/\text{dl}$. In einer prospektiven Studie untersuchten sie an 45 Patienten mit einem Subklinischen Cushing-Syndrom das Outcome einer chirurgischen Behandlung mittels laparoskopischer Adrenalectomie (n=23) vs. einer konservativen, rein medikamentösen Behandlung (n=22), v.a. in Bezug auf metabolische Störungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren. Gesamt gesehen profitierten bei Toniato die Patienten langfristig von einer Operation, wenn sie vorab an einem Diabetes mellitus II,

arteriellen Hypertonus oder Adipositas litten, auch wenn die Ergebnisse, außer für den arteriellen Bluthochdruck, nicht signifikant waren.

4.2.14 Yener et al.: Prospective evaluation of tumor size and hormonal status in adrenal incidentalomas, 2009 [121]

1mg-Dexatest $\geq 1,8\mu\text{g}/\text{dl}$ und mind. 1 der folgenden Kriterien: ACTH $\leq 5\text{pg}/\text{ml}$, UFC $\geq 110\mu\text{g}/\text{d}$, M-Cs $\geq 7,5\mu\text{g}/\text{dl}$, so lautet die Definition eines Subklinischen Cushing-Syndroms (SCS), die Yener et al. 2010 in ihrer Studie benutzen. 317 Patienten wurden aufgenommen, wovon 45 Patienten ein SCS, 16 ein manifestes Cushing-Syndrom, 19 ein Phäochromozytom und 10 ein Conn-Adenom hatten. 212 Patienten zeigten keinerlei Hormonabweichungen. Diese wurden über einen Median von 24 Monaten untersucht. Aus o.g. Patientenpool bekamen 150 Patienten (n=112 hormoninaktiv, n=27 SCS, n=7 Phäo) ein radiologisches Follow up. 17% zeigten Tumorwachstum: $\geq 1\text{cm}$ in 4,8%. Aber in 4,5% bzw. 7,4% innerhalb der hormoninaktiven bzw. SCS-Gruppe konnte auch eine Tumorablenahme nachgewiesen werden: $\geq 1\text{cm}$ allerdings nur in 0,7%. Außerdem bekamen insgesamt 150 Patienten aus der SCS-Gruppe (n=30) und der hormoninaktiven (n=120) endokrinologische Follow ups. Von den 120 Patienten aus der hormoninaktiven Gruppe entwickelten 8 (6,6%) ein SCS im Verlauf; in der SCS-Gruppe ging kein Patient in ein manifestes Cushing-Syndrom über. Gerade die 8 Patienten, die ein SCS entwickelten, hatten signifikant größere Tumordurchmesser bzw. zeigten eine nicht signifikante Größenzunahmen im Follow-up.

4.2.15 Fassnacht et al.: Arterielle Hypertonie und Adipositas - Gibt es Hinweise auf ein Cushing-Syndrom?, 2010 [41]

Im Auftrag der „Sektion Nebenniere“ der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie verfassten Fassnacht et al. eine Übersichtsarbeit. Damit Patienten von einer Operation einen wirklichen Benefit haben, muss der zweifelsfreie Nachweis einer autonomen Cortisolproduktion geführt werden. Fassnacht et al. sehen das supprimierte oder zumindest grenzwertig niedrige ACTH als wichtigstes Kriterium an und definieren daher ein SCS wie folgt: 1mg- Dexatest $\geq 5\mu\text{g}/\text{dl}$ und ACTH $\leq 25\text{pg}/\text{ml}$ und mind. 1 folgender Wert pathologisch: UFC $\geq 70\mu\text{g}/\text{d}$, M-Cs $\geq 3\mu\text{g}/\text{dl}$, Speichel-Cortisoltagesprofil.

4.3 Festlegung der Definitionen eines Subklinischen Cushing-Syndroms für die vorliegende Arbeit

4.3.1 Auswahl der bereits benutzten Definitionen

Aus oben genannten Studien, die bei der Literaturrecherche gefunden wurden, wählten wir die aus, deren Definitionen an unserem Patientenkollektiv überprüft werden konnten. Heraus fielen daher alle Studien, die z.B. einen 3mg-Dexamethasontest forderten; 10 Definitionen verblieben und wurden an unserem Patientenkollektiv untersucht.

Anmerkung: Unter den 10 untersuchten Definitionen befindet sich eine Definition, die sich nicht auf das Subklinische Cushing-Syndrom, sondern auf das manifeste Cushing-Syndrom bezieht. [107] Diese Definition aus den Consensus-Empfehlungen zum Cushing-Syndrom wurde trotzdem ebenfalls ausgewählt, da der 1mg-Dexamethasontest einen hohen positiv prädiktiven Wert im Nachweis eines Cortisolexzesses besitzt und in der Praxis weit verbreitet und leicht anzuwenden ist. Unser Interesse lag darin zu untersuchen, ob mit Hilfe evtl. doch strengerer Cut-off-Werte - als z.B. vom „NIH-Consensus“-Paper postuliert - ein „kränkeres“ Patientenkollektiv gefunden werden kann.

4.3.2 Zusätzliche Definitionen

Darüber hinaus stellten wir eigene Definitionen auf, die vorab festgelegt wurden. Die vielen unterschiedlichen Studien(ergebnisse) legten die Vermutung nahe, dass alle, momentan gängigen Tests einzeln nicht valide genug seien. Man müsse daher eine Kombination mehrerer Tests aufstellen, um die Spezifität und damit die Validität zu erhöhen.

4.3.2.1 WISO-Definition

Daher kombinierten wir in unserer sog. WISO (Würzburg Incidentaloma Study on clinical Outcome)-Definition mehrere Tests und forderten: (1) ACTH basal $\leq 25\text{ng/l}$ **UND** (2) Cortisol nach 1mg Dexamethason $\geq 5\mu\text{g/dl}$ *plus* ein weiterer pathologischer Cushing-Test oder 3 pathologische Cushing-Tests (= UFC $\geq 70\mu\text{g/d}$, M-Cs $\geq 3\mu\text{g/dl}$, mind. 2 Werte oberhalb des Referenzbereiches im Cortisol-Speichelprofil, Anstieg des ACTHs und Cortisols im CRH-Test um $\leq 20\%$).

4.3.2.2 Speichelcortisol-Tagesprofil

Ein aufgehobener Cortisol-Tagesrhythmus wurde in der Literatur immer wieder als sehr spezifisch in der Cushing-Diagnostik beschrieben, [105, 106, 122] da Abweichungen der normalen zirkadianen Cortisolsekretion darauf hindeuten, dass durch die autonome Cortisolproduktion in den Nebennieren bereits ein vermindertes Ansprechen der ACTH-Zellen vorliegt. Die autonome Sekretion könnte somit möglicherweise auch Auswirkungen auf die kardiovaskuläre Situation haben, so dass als weitere ‚Definition‘ ein aufgehobenes Speichelcortisol-Tagesprofil gefordert wurde. Als Normwerte gelten an der Universitätsklinik Würzburg folgende Werte: 6 Uhr $\leq 1,5\mu\text{g/dl}$, 12 Uhr $\leq 0,5\mu\text{g/dl}$, 16 Uhr $\leq 0,3\mu\text{g/dl}$, 20 Uhr $\leq 0,22\mu\text{g/dl}$ und 24 Uhr $\leq 0,15\mu\text{g/dl}$. Sind mindestens drei der Werte pathologisch, ist dieser Test als pathologisch zu werten.

4.3.2.3 CRH-Test

Auch der CRH-Test hat in der Cushing-Diagnostik eine hohe Spezifität für den Nachweis einer gestörten HPA-Achse: Fehlt in diesem ein adäquater Anstieg des ACTHs und Cortisols nach CRH-Bolus, ist dies ein Indiz dafür, dass der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Regelkreis deutlich gestört ist und der Patient wahrscheinlich postoperativ von einer (vorübergehenden) Nebenniereninsuffizienz betroffen sein wird. Daher wurden auch die CRH-Tests separat ausgewertet. An der Universitätsklinik Würzburg gilt der Test als pathologisch, wenn das ACTH basal $\leq 20\text{pg/ml}$ liegt und der maximale Anstieg von ACTH und Cortisol $\leq 20\%$ des Ausgangswertes beträgt.

4.4 Kardiovaskuläres Risikoprofil, ermittelt anhand des „WISO-Framingham-Scores“

Insgesamt untersuchten wir 13 unterschiedliche Definitionen eines Subklinischen Cushing-Syndroms an unserem Patientenkollektiv, um dann anhand des „WISO-Framingham-Score“ die kardio-metabolische Erkrankungslast der jeweiligen Subgruppen zu analysieren. Wie in Kapitel 3.7.2 beschrieben, erfasst der Score Risikofaktoren, aber auch laufende Therapie von Risikofaktoren sowie kardiovaskuläre Endpunkte. Ein höherer Wert entspricht hierbei einer größeren Erkrankungslast.

4.4.1 Tanabe: 1mg Dexa \geq 3 μ g/dl [1]

Die Definition von Tanabe et al. erbrachte in unserer Studie keinerlei Unterschiede zwischen den „WISO-Framingham-Scores“ des Positiv- und Negativkollektives ($p = 0,457$). Ein ‚kränkeres‘ Patientenkollektiv konnte damit anhand dieser Definition nicht gefunden werden.

Tanabe et al. konnten in ihrer Studie bei 79% der Patienten mit einem Subklinischen Cushing-Syndrom eine gestörte Cortisoltagessrhythmik nachweisen. 9 Patienten aus unserem Positivkollektiv hatten eine Untersuchung der Cortisolausscheidung binnen 24h im Speichel durchführen lassen; bei 3 dieser 9 Patienten fiel eine gestörte Cortisoltagessrhythmik auf (33,3%). Hingegen war bei den 19 durchgeführten Speichelcortisoltagessprofilen in der Negativgruppe kein einziges Tagesprofil pathologisch.

Es muss auf die geringe Fallzahl an Speichelcortisoltagessprofilen als limitierenden Faktor hingewiesen werden. Unsere Ergebnissen unterstützen jedoch – wenn auch eingeschränkt verwertbar - Tanabes et al. Beobachtungen, auch wenn in Bezug auf die kardio-metabolische Gesamtsituation kein Unterschied zwischen den Kollektiven besteht.

		WISO - Framingham- Score				
	n	Median	Mittelwert	Range	Standardabweichung	p
positiv	20	6	5,75	< 0 - 22 >	4,84	0,565
negativ	14	7	7	< (-4) - 23 >	7,72	

Tabelle 4.4.1: „WISO-Framingham-Scores“ für die Definition: 1mg Dexa \geq 3 μ g/dl

4.4.2 Libé: mind. 2 Kriterien: 1mg-Dexa \geq 5 μ g/dl, UFC \geq 99 μ g/d, ACTH \leq 3,2pg/ml, ACTH max im CRH \leq 20pg/ml [84]

Auch wenn der Loperamidtest bei uns nicht durchgeführt wurde, den Libé et al. in ihrer Studie als einen Cushing-Test aufführten, wurde ihre Definition ausgewählt, da die anderen Parameter untersucht wurden und „mindestens 2“ gefordert waren. Mit einem $p = 0,829$ erwies sich diese Definition an unserem Patientenkollektiv als nicht geeignet zur Identifikation von Patienten mit hoher kardio-metabolischer Erkrankungslast. Die Personen in der Positivgruppe wiesen sogar einen niedrigeren „WISO-Framingham-Score“ (= bessere metabolische Gesamtsituation) auf als die in der Negativgruppe.

	n	WISO -		Framingham-	Score	
		Median	Mittelwert	Range	Standardabweichung	p
positiv	32	4	6,22	< (-1) - 32 >	7,4	0,829
negativ	114	5	6,48	< (-3) - 34 >	5,67	

Tabelle 4.4.2: „WISO-Framingham-Scores“ für die Definition: mind. 2 Kriterien: 1mg-Dexa \geq 5 μ g/dl, UFC \geq 99 μ g/d, ACTH \leq 3,2pg/ml, ACTH max im CRH \leq 20pg/ml

4.4.3 Terzolo: mind. 2: UFC \geq 215 μ g/dl, 1mg-Dexa \geq 5 μ g/dl, ACTH \leq 4,5pg/ml, aufgehobener Cs-Tagesrhythmus [34]

Ob Nebennieren-Inzidentalome Auswirkungen auf den Glukose- und Lipdstoffwechsel haben und damit eine Ursache für das metabolische Syndrom sein könnten, untersuchten Terzolo et al. in ihrer Studie 2002. Mit fast identischen Medianen - 4,5 vs. 5 (p = 0,9) - konnten wir keine Unterschiede im kardio-metabolischen Gesamt-Risikoprofil sehen. Die Gesamtmorbidität im Gruppenvergleich war nicht erhöht.

Einer der Endpunkte der Studie von Terzolo et al. (Auswirkung von Nebenniereninzidentalomen auf den Glukosestoffwechsel) wurde auch in unserem Kollektiv genauer untersucht. So hatten 2 Patienten in der Positivgruppe (50%) einen manifesten Diabetes mellitus, während dies auf 51 Patienten in der Negativgruppe (33,8%) zutraf. Weitere 15 Patienten (9,9%) der Negativgruppe hatten aber bereits eine gestörte Glukosetoleranz. Insgesamt lag damit der Prozentsatz an Patienten mit einer gestörten Glukosehomöostase auch in der Vergleichsgruppe bei 43,7%, wobei die eine Gruppe mit 4 Patienten sehr klein ist. Die Hypothese der Autoren, „dass selbst eine subtile autonome Cortisolproduktion einen erworbenen Faktor für eine Insulinresistenz selbst bei normoglykämischen und normgewichtigen Patienten darstellen könnte“ [34], können wir nicht unterstützen.

	n	WISO -		Framingham-	Score	
		Median	Mittelwert	Range	Standardabweichung	p
positiv	4	4,5	6,75	< 0 - 18 >	8,62	0,908
negativ	151	5	6,38	< (-3) - 34 >	6,21	

Tabelle 4.4.3: „WISO-Framingham-Scores“ für die Definition: mind. 2: UFC \geq 215 μ g/dl, 1mg-Dexa \geq 5 μ g/dl, ACTH \leq 4,5pg/ml, aufgehobener Cs-Tagesrhythmus

4.4.4 Grumbach: 1mg-Dexa \geq 5 μ g/dl [13]

Bei dem im NIH-Consensus-Paper postulierten Cut-off-Wert (fehlende Suppression des Cortisol \leq 5 μ g/dl) war der Median des „WISO-Framingham-Scores“ in der Patientengruppe sogar kleiner als der im Negativkollektiv. Anhand dieses Tests ist somit keine Detektion einer Patientengruppe möglich, die eine erhöhte kardio-metabolischen Gesamtmorbidität aufweist.

		WISO - Framingham- Score				
	n	Median	Mittelwert	Range	Standardabweichung	p
positiv	27	3	4,96	< (-1) - 32 >	7,09	0,155
negativ	111	5	6,86	< (-3) - 34 >	5,92	

Tabelle 4.4.4: „WISO-Framingham-Scores“ für die Definition: 1mg-Dexa \geq 5 μ g/dl

4.4.5 Terzolo: Mitternachtscortisol \geq 5,4 μ g/dl [74]

In ihrer Studie wiesen Terzolo et al. den Patienten mit einem Mitternachtscortisol (M-Cs) \geq 5,4 μ g/dl signifikant höhere systolische Blutdruckwerte, welche sich postoperativ sogar signifikant veränderten, und signifikant weniger Patienten mit einem RR unter 140/90mmHg nach. Die bekannten Diabetiker in dieser Gruppe hatten signifikant höhere HbA1c-Werte als Diabetiker mit einem M-Cs \leq 5,4 μ g/dl.

In unserem gesamten Patientenkollektiv hatten wir einen systolischen Spitzenwert im Sinne einer hypertonen Krise von 220/130mmHg. Dieser Patient fand sich jedoch sogar in der hiesigen Vergleichsgruppe wieder, also in dem Negativkollektiv. Auch die übrigen Patienten der Negativgruppe zeigten schlechter eingestellte RR-Werte bzw. höhere RR-Werte als diejenigen der Positivgruppe, ungeachtet einer ggf. bereits eingeleiteten antihypertensiven Therapie. In der Positivgruppe hatten 15 der 20 Patienten eine Bluthochdruckanamnese, in der Negativgruppe 11 der 14 Patienten (75% vs. 78,6%).

9 der 20 Patienten aus unserer Positivgruppe (45%) wiesen einen Diabetes mellitus auf, ein weiterer Patient zeigte eine gestörte Glukosetoleranz. In der Negativgruppe hatten nur 3 der 14 Patienten (21,4%) einen Diabetes mellitus, ebenfalls ein weiterer eine gestörte Glukosetoleranz. Das HbA1c lag in der Positivgruppe im Mittel bei 6,2%, in der Negativgruppe bei 6,3%.

Ein signifikanter Unterschied, so wie ihn Terzolo et al. nachweisen konnten, ist demnach anhand unserer Daten weder im Bereich Hypertonus noch im Bereich

Diabetes möglich. Einschränkend ist jedoch zu erwähnen, dass nur von etwa der Hälfte der Patienten HbA1c-Werte und exakte RR-Werte bekannt waren.

Die in der italienischen Studie benutzte Definition für ein Subklinisches Cushing-Syndrom, auf unser Patientenkollektiv angewendet, mit der Fragestellung nach einer möglicherweise „metabolisch kränkeren“ Population zeigte keinerlei signifikanten Unterschiede ($p = 0,565$) in Bezug auf die metabolische Situation. Der Median des „WISO-Framingham-Scores“ in der Gruppe, auf die die Definition zutraf, war sogar kleiner als in der Vergleichsgruppe. Somit konnten wir die Ergebnisse von Terzolo et al. nicht reproduzieren.

		WISO - Framingham- Score				p
	n	Median	Mittelwert	Range	Standardabweichung	
Positiv	20	6	5,75	< 0 - 22 >	4,84	0,565
Negativ	14	7	7	< (-4) - 23 >	7,72	

Tabelle 4.4.5: „WISO-Framingham-Scores“ für die Definition: M-Cs $\geq 5,4\mu\text{g/dl}$

4.4.6 Chiodini: $1\text{mg-Dexa} \geq 1,8 \mu\text{g/dl} + \text{UFC} \geq 59 \mu\text{g/d} \pm \text{M-Cs} \geq 7,5\mu\text{g/dl}$ [73]

Chiodini et al. konnten in ihrer Studie ein erhöhtes Vorkommen von Hypercortisolismus unter Osteoporosepatienten nachweisen. In Bezug auf die metabolische Gesamtsituation zeigten sich in unserem Patientenkollektiv keine signifikanten Abweichungen zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,839$).

Eine Aussage zum untersuchten Punkt von Chiodini et al. (erhöhtes Vorkommen von Hypercortisolismus unter Osteoporosepatienten) war uns nicht möglich, da bei der Mehrheit der Patienten (15 von 24) nicht bekannt war, ob sie an einer Osteoporose litten oder nicht. Nur 5 der 24 Patienten aus der Positivgruppe hatten im Rahmen unserer Studie eine Osteodensitometrie erhalten. Bei 4 dieser Patienten wurde daraufhin jedoch mind. eine Osteopenie diagnostiziert.

		WISO - Framingham- Score				p
	n	Median	Mittelwert	Range	Standardabweichung	
positiv	24	5,5	6,63	< 0 - 32 >	6,42	0,839
negativ	113	5	6,35	< (-3) - 34 >	6,04	

Tabelle 4.4.6: „WISO-Framingham-Scores“ für die Definition: $1\text{mg-Dexa} \geq 1,8 \mu\text{g/dl} + \text{UFC} \geq 59 \mu\text{g/d} \pm \text{M-Cs} \geq 7,5\mu\text{g/dl}$

4.4.7 Niemann: 1mg-Dexa \geq 1,8 μ g/dl [107]

Niemann et al. wählten, ebenfalls wie Grumbach et al., zur Diagnostik eines Hypercortisolismus lediglich den 1mg-Dexamethasontest aus. Auch mit diesem strengeren Cut-off-Wert war kein Unterschied in Bezug auf die kardio-metabolische Erkrankungslast zwischen den beiden Gruppen auffindbar ($p \geq 0,05$).

Es zeigt sich damit, dass der von Niemann et al. geforderte Cut-off zur Diagnostik eines manifesten Cushing Syndroms (Suppression des Serumcortisols $\leq 1,8\mu$ g/dl als physiologisch) nicht anwendbar ist zur Diagnose eines Subklinischen Cushing-Syndroms.

		WISO -		Framingham-	Score	
	n	Median	Mittelwert	Range	Standardabweichung	p
positiv	79	6	7,16	< (-1) - 34 >	6,85	0,224
negativ	62	4	5,9	< (-3) - 21 >	4,93	

Tabelle 4.4.7: „WISO-Framingham-Scores“ für die Definition: 1mg-Dexa \geq 1,8 μ g/dl

4.4.8 Nunes: 1mg-Dexa \geq 2,1 μ g/dl + ACTH \leq 10pg/ml +/- aufgehobene Cs-Rhythmik [29]

Die von Nunes et al. benutzte Definition zeigt zwar höhere „WISO-Framingham-Scores“ bezüglich der Gesamtmorbidität in der Positivgruppe, eine Signifikanz kann allerdings auch hier nicht erreicht werden ($p = 0,501$). Dennoch ist hier erstmalig ein deutlicher Unterschied sichtbar und es zeichnet sich ein gewisser Trend ab, der unserer Meinung nach am ehesten auf den strengen ACTH-Cut-off von ≤ 10 pg/ml zurückzuführen ist. Daraus leiteten wir eine weitere Definition ab. Weisen eventuell Patienten mit einem ACTH ≤ 10 pg/ml eine höhere Gesamtmorbidität auf als Patienten mit einem ACTH ≥ 10 pg/ml? 69,2% aller Patienten, deren ACTH bestimmt worden war, wiesen ein supprimiertes ACTH ≤ 10 pg/ml auf, 53,1% hatten laborchemisch ein ACTH ≥ 10 pg/ml. Leider konnte auch mit diesem strengen Cut-off-Wert kein Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden (Median im „WISO-Framingham-Score“ 6 vs. 5, Range < (-4) – 29 > bzw. < (-1) – 32 >).

Bei 9 der Patienten in der ACTH ≤ 10 pg/ml-Gruppe wurde die Speichelcortisoltagessrhythmik untersucht. Interessanterweise wiesen 2 der 9 Patienten ein gestörtes Tagesprofil auf, wohingegen 9 der 10 Tagesprofile, welche in der Negativgruppe durchgeführt wurden, physiologisch waren.

		WISO - Framingham-		Score		
	n	Median	Mittelwert	Range	Standardabweichung	p
positiv	27	7	6,63	< (-1) - 18 >	4,7	0,501
negativ	110	4	5,85	< (-3) - 29 >	5,5	

Tabelle 4.4.8: „WISO-Framingham-Scores“ für die Definition: 1mg-Dexa \geq 2,1 μ g/dl + ACTH \leq 10pg/ml +/- aufgehobene Cs-Rhythmik

4.4.9 Yener: 1mg-Dexa \geq 1,8 μ g/dl + mind 1: ACTH \leq 5pg/ml +/- UFC \geq 110 μ g/d +/- M-Cs \geq 7,5 μ g/d [123]

Die von Yener et al. benutzte Definition zeigte in unserem Patientenkollektiv zwar einen höheren Median des WISO-Framingham-Scores in der Positivgruppe (6 vs. 4), allerdings war der Unterschied, als Ausdruck einer erhöhten Erkrankungslast, nicht signifikant.

		WISO - Framingham-		Score		
	n	Median	Mittelwert	Range	Standardabweichung	p
positiv	23	6	5,52	< 0 - 22 >	4,92	0,606
negativ	100	4	6,24	< (-4) - 34 >	6,22	

Tabelle 4.4.9: „WISO-Framingham-Scores“ für die Definition: 1mg-Dexa \geq 1,8 μ g/dl + mind 1: ACTH \leq 5pg/ml +/- UFC \geq 110 μ g/d +/- M-Cs \geq 7,5 μ g/dl

4.4.10 Fassnacht: 1mg- Dexatest \geq 5 μ g/dl und ACTH \leq 25pg/ml und mind. 1 folgender Wert pathologisch: UFC \geq 70 μ g/d, M-Cs \geq 3 μ g/dl, Speichel-Cortisoltagprofil [41]

Die Definition von Fassnacht et al. angewandt auf unser Patientenkollektiv erbrachte identische „WISO-Framingham-Scores“ in beiden Patientengruppen.

		WISO - Framingham-		Score		
	n	Median	Mittelwert	Range	Standardabweichung	p
positiv	8	5	6	< 0 - 18 >	5,88	0,816
negativ	143	5	6,5	< (-3) - 34 >	5,95	

Tabelle 4.4.10: „WISO-Framingham-Scores für die Definition: 1mg- Dexatest \geq 5 μ g/dl und ACTH \leq 25pg/ml und mind. 1 folgender Wert pathologisch: UFC \geq 70 μ g/d, M-Cs \geq 3 μ g/dl, Speichel-Cortisoltagprofil

4.4.11 WISO: ACTH \leq 25ng/l + 1mg-Dexa \geq 5 μ g/dl + 1 weiterer path. Cushing-Test oder 3 path. Cushing-Tests (= UFC \geq 70 μ g/d, M-Cs \geq 3 μ g/dl, mind. 2 path. Werte im Cortisol-Speichelprofil, Anstieg des ACTHs und Cortisols im CRH-Test um \leq 20%)

Unsere WISO-Definition ist im engeren Sinne eine Modifikation der Definition von Fassnacht et. al (siehe 4.4.10). Ähnlich wie bereits für die vorangehende Studie gezeigt, liegen auch hier identische „WISO-Framingham-Scores“ in beiden Patientengruppen vor. Der Gedanke der WISO-Definition war, durch die Kombination möglichst vieler unterschiedlicher, aber spezifischer Cushing-Tests bzw. strenger Grenzwerte die Spezifität in der Gesamtheit zu erhöhen. Um damit ein Patientenkollektiv herausfiltern zu können, das ‚kränker‘ ist und ggf. von einer Operation profitieren würde. Mit identischen Medianen in der Positiv- wie Negativgruppe und $p = 0,827$ zeigte sich, dass die von uns vorab aufgestellte Definition nicht für die Diagnostik des Subklinischen Cushing-Syndroms geeignet ist.

		WISO - Framingham- Score				
	n	Median	Mittelwert	Range	Standardabweichung	p
positiv	8	5	6	< 0 - 18 >	5,88	0,827
negativ	147	5	6,48	< (-3) - 34 >	6,09	

Tabelle 4.4.11: „WISO-Framingham-Scores“ für die Definition: ACTH \leq 25ng/l + 1mg-Dexa \geq 5 μ g/dl + 1 weiterer path. Cushing-Test oder 3 path. Cushing-Tests

4.4.12 Pathologisches Speichelcortisol-Tagesprofil

Trotz der geringen Fallzahl von insgesamt nur 36 Proben wies das Speichelcortisol-Tagesprofil als einziger Test einen annähernd signifikanten Unterschied in Bezug auf die kardio-metabolische Gesamtmorbidität ($p = 0,050$) auf. Auch war der Range bei diesem Test in der Positivgruppe deutlich enger als in den übrigen Tests, keiner der Patienten hatte negative „WISO-Framingham-Score“-Werte, was für eine besonders gute metabolische Situation steht. Es kann demnach vorsichtig vermutet werden, dass Patienten, bei denen dieser Test pathologisch ausfällt, der HPA-Regelkreis so stark gestört ist, dass der Hypercortisolismus Auswirkungen auf den metabolischen Haushalt und somit auch auf die kardiovaskuläre Gesamtsituation hat.

Da sich unter 4.4.8 ein Trend abzeichnete, dass ACTH und CortisolrhythmiK in Kombination eine gewisse Überlegenheit in der Diagnostik eines ‚kränkeren‘

Patientenkollektives zeigte, wurden die ACTH-Werte dieser Gruppe überprüft. Die ACTH-Werte dieser 4 Patienten lagen interessanterweise alle unter 10pg/ml.

		WISO -		Framingham-	Score	
	n	Median	Mittelwert	Range	Standardabweichung	p
positiv	4	8	10,25	< 7 - 18 >	5,25	0,050
negativ	32	4,5	5,25	< (-3) - 17 >	4,57	

Tabelle 4.4.12: „WISO-Framingham-Scores“ für die Definition: Pathologisches Speichelcortisol-Tagesprofil

4.4.13 Pathologischer CRH-Test

Obwohl dem CRH-Test die gleiche Idee zugrunde liegt wie dem Speichelcortisol-Tagesprofil – dass diese Tests erst pathologisch ausfallen, wenn der HPA-Regelkreis bereits massiv gestört ist - konnte in diesem Test im Gegensatz zum o.g. Speichelcortisol-Tagesprofil keine Signifikanz der Gesamtmorbidität zwischen der Positiv- und Negativgruppe gefunden werden.

		WISO -		Framingham-	Score	
	n	Median	Mittelwert	Range	Standardabweichung	p
positiv	13	4	4,69	< (-4) - 18 >	5,83	0,457
negativ	24	5	8	< (-1) - 32 >	6,32	

Tabelle 4.4.13: „WISO-Framingham-Scores“ für die Definition: Pathologischer CRH-Test

In unten stehender Tabelle sind nur die Mediane der Positiv- und Negativgruppe mit Fallzahlen und der Signifikanz zusammengefasst.

Schon auf Anhieb ist zu sehen, dass sich die Mediane der beiden Gruppen nicht stark unterscheiden; nur beim Speichelcortisol-tagesprofil kann - bemerkenswerterweise trotz kleiner Gruppe - ein grenzwertig signifikanter Unterschied ($p = 0,050$) in Bezug auf die kardio-metabolische Gesamtmorbidität erreicht werden; alle übrigen Signifikanzen liegen im Wertebereich $0,155 \leq p \leq 0,908$. Auch liegen alle Mediane, wenn man die einzelnen Definitionen untereinander vergleicht, sehr nah beieinander: Sie bewegen sich in beiden Patientenkollektiven alle um 5 (± 1). Erstaunlicherweise befand sich bei uns sogar bei 6 Definitionen der Median der Positivgruppe unter dem der Negativgruppe. Dies sagt aus, dass die Patienten, die die jeweiligen Definitionen erfüllten - also laut der Autoren ein Subklinisches Cushing-Syndrom hatten, ‚krank‘ waren – sogar eine bessere

metabolische und kardiovaskuläre Gesamtsituation aufwiesen als das laborchemisch vermeintlich ‚gesündere‘ Vergleichskollektiv.

Mit Fallzahlen von in der Regel $n \geq 100$ untersuchten wir erstmals mehrere gängige Definitionen eines Subklinischen Cushing-Syndroms an einem großen Patientenkollektiv. Es bestand aus knapp 300 Personen, bei denen zufällig ein Nebennieren-Adenom gefunden wurde. Mit keiner der bis dato benutzten Definitionen ist aus dem großen Pool an Patienten eine Personengruppe herauszufiltern, die gehäuft kardiovaskuläre Events hatte bzw. deren metabolische Situation auffallend schlechter ist.

	n	Median positiv	n	Median negativ	p
Tanabe et al. [1]	47	5	88	5	0,46
Libé et al. [84]	32	4	114	5	0,83
Terzolo et al. [34]	4	4,5	151	5	0,91
Grumbach et al. [13]	27	3	111	5	0,16
Terzolo et al. [74]	20	6	14	7	0,57
Chiodini et al. [73]	24	5,5	113	5	0,84
Niemann et al. [107]	79	6	62	4	0,22
Nunes et al. [29]	27	7	110	4	0,5
Yener et al. [123]	23	6	100	4	0,61
Fassnacht et al. [41]	8	5	143	5	0,82
„WISO-Definition“	8	5	147	5	0,83
Pathologisches Speichel-Cs-Tagesprofil	4	8	32	4,5	0,05
Pathologischer CRH-Test	13	4	24	5	0,19

Tabelle 17: Zusammenfassende Darstellung der ermittelten kardio-metabolischen Erkrankungslast zwischen den Kollektiven

5 Diskussion

Das Krankheitsbild „Subklinisches Cushing-Syndrom“ wird stark kontrovers diskutiert und v.a. auch sehr unterschiedlich definiert. Guidelines zur notwendigen Diagnostik, wie sie sonst für alle anderen Erkrankungsentitäten, die bei einem Nebennieren-Inzidentalom vorliegen können (Conn-Adenom, Phäochromozytom, ACC und manifestes Cushing-Syndrom), existieren daher für das Subklinische Cushing-Syndrom (SCS) nicht. Allerdings wird immer wieder postuliert, dass Patienten mit einem wie auch immer definierten Subklinischem Cushing-Syndrom eine erhöhte kardiovaskuläre und metabolische Morbidität aufweisen. In der vorliegenden Arbeit haben wir 14 unterschiedliche Definitionen für ein Subklinisches Cushing-Syndrom angewandt und untersucht, ob und mit welchen Testverfahren zum Glukokortikoidexzess man kardio-metabolisch kranke Personen aus der Gruppe der Patienten mit Nebennieren-Inzidentalom herausfiltern kann. Hierbei zeigt sich, dass keine Definition hierzu in der Lage ist, was Zweifel an dem oben genannten Postulat aufkommen lässt. Einzig bei Patienten mit einem pathologischen Speichel-Cortisol-Tagesprofil zeigt sich eine Tendenz zu einer höheren kardio-metabolischen Morbidität als in der entsprechenden Kontrollgruppe.

5.1 Unterschiedliche Definitionen für das gleiche Krankheitsbild?

Wie schon weiter oben ausgeführt, gibt es bisher keinen Konsensus, wie das Subklinische Cushing-Syndrom definiert wird. Die 2002 vom NIH festgelegte Empfehlung, dass eine fehlende Suppression des Cortisols nach 1mg Dexamethason unter 5µg/dl als pathologisch angesehen wird, ist weiterhin sehr umstritten. [4, 5, 24, 29, 71, 107, 124] Aus den uneinheitlichen Definitionen resultiert darüber hinaus die große Streubreite, mit der die Inzidenz für ein Subklinisches Cushing-Syndrom angegeben wird: Zwischen 5 - 20% der Patienten mit einem Nebennierenadenom sollen an einem Subklinischen Cushing-Syndrom leiden. [20, 31, 32, 36] Es gibt viele Studien, die dem Subklinischen Cushing-Syndrom einen Krankheitswert besonders im metabolischen Bereich zuweisen. [73, 74, 75, 82] Andere, v.a. chirurgische, Studien, zeigten, dass Patienten postoperativ einer Adrenalektomie Verbesserungen ihrer

metabolischen Situation aufwiesen, wenn vorher ein Subklinisches Cushing-Syndrom diagnostiziert war, was auch für den Krankheitswert dieses spricht. [24, 25, 27, 28, 125] In Bezug auf diese Studien ist theoretisch jedoch denkbar, dass das "Operations-Trauma" alleine kurzfristig zu metabolischen Veränderungen durch verminderte Nahrungsaufnahme etc. führt. Bei einem Großteil der angeführten Studien bleibt allerdings anzumerken, dass die erzielten Unterschiede – oft wegen kleiner Patientengruppen – meist nicht signifikant waren. Zusätzlich gibt es viele Arbeiten, die nicht nachweisen können, dass Patienten mit einem Subklinischen Cushing-Syndrom kränker sind als die Normalbevölkerung. [36, 77]

Wie der Gesamtübersicht unserer Ergebnisse (siehe Tabelle 17: Zusammenfassende Darstellung der ermittelten kardio-metabolischen Erkrankungslast zwischen den Kollektiven; s. 4.4) zu entnehmen ist, konnten mit keiner der benutzten Definitionen signifikante Unterschiede in Bezug auf die kardio-metabolische Gesamtmorbidität zwischen der Positiv- und Negativgruppe erreicht werden. Setzte man einen niedrigen „WISO-Framingham-Score“ gleich mit ‚gesünder als‘ war bei sechs Definitionen (Terzolo et al., Libé et al., Terzolo et al., DEXA $\geq 1,8\mu\text{g/dl}$, DEXA $\geq 5\mu\text{g/dl}$ und path. CRH-Test) die Positivgruppe, die laut Definition also ‚krank‘ sein sollte, sogar "gesünder" als das Negativkollektiv. Die Anzahl falsch-positiver Patienten war hier also ganz besonders hoch. Auch unsere eigenen vorab definierten Kriterien für ein Subklinisches Cushing-Syndrom (WISO, pathologischer CRH-Test) erwiesen sich als ungeeignet zur Diagnostik eines Subklinischen Cushing-Syndroms ($0,194 \leq p \leq 0,827$). Im Gegensatz zu den Originalpublikationen hatten wir einen deutlich größeren Patientenpool zur Auswahl der jeweiligen Positiv- und Negativgruppe zur Verfügung. Dies ist eine mögliche Erklärung, warum wir die Ergebnisse nicht reproduzieren konnten.

Ein anderer denkbarer Punkt ist die Verwendung unterschiedlicher Messmethoden, genauso wie die stetige Verbesserung der einzelnen Messmethoden bzw. –sensitivitäten. Einige Publikationen sind aus den 90er oder frühen 2000er Jahren. Während des letzten Jahrzehnts sind die Möglichkeiten der Labortechnik jedoch immer besser und genauer geworden. Heutzutage sind selbst geringste Hormonmengen messbar, die noch vor 10

Jahren unter der Nachweisgrenze lagen. Ein möglicher (milder) Hypercortisolismus mag daher früher unerkannt geblieben sein.

Mit unserer Studie haben wir zumindest für den 1mg-Dexamethasontest deutlich gezeigt, dass dieser alleine kein zuverlässiger Parameter zur Identifikation eines ‚kränkeren‘ (Sub)Kollektives darstellt. Der Test ist möglicherweise deswegen ungeeignet, da die Sensivitäten intra- und interindividuell stark differieren. Ob ein 2mg oder 3mg Langzeit-Dexamethasontest dem Übernachtsuppressionstest überlegen wäre, was die Sensitivität und Spezifität der Diagnostik eines Subklinischen Cushing-Syndroms betrifft, kann diese Studie nicht klären, da dieser Test aktuell in Würzburg nicht durchgeführt wird.

In neueren Studien wurde v.a. dem ACTH hohe Beachtung und Bedeutung geschenkt. Auch wir nahmen diesen Parameter in unsere Studie auf, legten in unserer WISO-Definition den Cut-off bei 25ng/l, da unserer Meinung nach das supprimierte oder zumindest grenzwertig erniedrigte ACTH die höchste Aussagekraft besitzt. Die Definition, die Nunes et al. in ihrer Studie zur Definition eines Subklinischen Cushing-Syndroms benutzten, zeigte, angewandt auf unser Patientenkollektiv, erstmalig einen bemerkenswerten Unterschied. Der Median der Positivgruppe lag bei 4, der der Negativgruppe bei 7 ($p=0,501$). Da Nunes et al. ebenfalls wie viele vorherige Studien den 1mg-Dexamethasonhemmtest benutzen, führten wir diesen vorsichtigen Trend auf den strengen Cut off von 10pg/ml für das ACTH zurück. Wir suchten daher aus unserem gesamten Patientenpool alle Patienten mit einem $ACTH \leq 10pg/ml$ heraus ($n=69$) und stellten sie einem Kollektiv gegenüber, dessen $ACTH \geq 10pg/ml$ betrug ($n=78$). Ernüchternderweise waren die Mediane der beiden Gruppe quasi gleich: Median im „WISO-Framingham-Score“ 6 vs. 5. Das ACTH scheint damit – alleine für sich genommen - auch nicht das ausschlaggebende Kriterium zu sein. Da Nunes et al. als dritten Parameter zur Definition eines Subklinischen Cushing-Syndroms die aufgehobene Cortisoltagessrhythmik anführten, lag die Vermutung daraufhin nahe, dass es dieser Punkt sein muss, der den Unterschied bewirkt. Gestützt wurde diese Vermutung durch die von uns erzielten Werte bei der Analyse unserer Speichelcortisoltagessprofile (Median 8 vs. 4,5, $p=0,050$). Von den Patienten, die ein supprimiertes ACTH aufwiesen, lagen insgesamt 9 Speichelcortisoltagessprofile vor, 2 der 9 wiesen ein pathologisches Cortisoltagessprofil auf (22,2%). Im Gegensatz dazu

waren 9 der 10 durchgeführten Tagesprofile aus der Vergleichsgruppe physiologisch. Nun die ACTH-Werte des Positivkollektives betrachtend, zeigte sich, dass die erfassten ACTH-Werte unter 10pg/ml lagen. In der Negativgruppe dieses Kollektives waren allerdings auch 14 der 31 erfassten ACTH-Werte $\leq 10\text{pg/ml}$. (45,2%). Die Kombination aus supprimiertem ACTH und pathologischem (Speichel)Cortisol-tagesprofil könnte damit geeignet sein zur Detektion eines ‚kränkeren‘ Patientenkollektives. An dieser Stelle sei jedoch auf die verhältnismäßig kleine Fallzahl hinzuweisen, die sicherlich zu einer Limitierung der Aussagekraft führt. Wo genau der Cut-off für das ACTH liegen muss, müsste ebenfalls Bestandteil weiterer Forschungsarbeiten sein.

Lediglich die Patienten, die ein pathologisches Speichelcortisol-Tagesprofil hatten, wiesen trotz der kleinen Fallzahl im Vergleich zur Vergleichsgruppe einen deutlich schlechteren „WISO-Framingham-Score“ auf: 8 vs. 4,5. Sie zeigten damit erheblich häufiger Störungen im metabolischen Bereich und/oder in den bereits abgelaufenen kardiovaskulären Events ($p = 0,050$, siehe Tabelle 4.4.12). In der Cushing-Diagnostik ist das Speichelcortisol-tagesprofil ein bereits akzeptierter und validierter Parameter [122], der sich in den Guidelines zur Diagnose des Cushing-Syndroms findet (Sensitivität 92% - 100%; Spezifität 93% - 100% [106, 107]). Das Speichelcortisol eignet sich zur Diagnostik eines Subklinischen Cushing-Syndroms besonders gut, da nur der Anteil des freien - und damit des aktiven - Cortisols erfasst wird. Schon vorherige Studien wiesen gerade dem Mitternachtscortisol eine besondere diagnostische Aussagekraft zum Nachweis eines relevanten Cortisolexzesses nach. [29, 118, 119] Dies legt die Vermutung nahe, dass der nächtliche Cortisol-Exzess generell eventuell der „schlimmere“ Cortisolexzess ist. Die Bestimmung des Mitternachtsserumcortisols war bisher jedoch sehr aufwendig und nur unter stationären Bedingungen durchführbar. Mit der Bestimmung des Mitternachtswertes aus Speichelproben stünde eine bei weitem praktikablere Methode zur Verfügung, gerade diesen besonderen Wert zuverlässig und v.a. einfach zu bestimmen. Unserer Meinung nach sollte dem Speichelcortisol-tagesprofil und v.a. dem Mitternachtswert in Zukunft eine größere Beachtung, auch zur Abklärung eines subklinischen Hypercortisolismus‘, geschenkt werden, ggf. in Kombination mit ACTH (s.oben).

Bei allen übrigen Definitionen konnte selbst in der Kombination mehrerer Funktionstests miteinander die Spezifität nicht erhöht werden, so dass die Anzahl falsch-positiver Patienten in unserer Studie sehr hoch war. Erstaunlicherweise zeigten gerade auch die komplexeren Definitionen im Vergleich zu ‚einfachen‘ Definitionen wie der z.B. von Tanabe et al. (Cortisol nach 1mg Dexamethason $\geq 3\mu\text{g}/\text{dl}$) keinerlei signifikante Unterschiede in der Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil.

Die hohe Rate falsch-positiver Befunde wäre erklärbar durch die hohe intra- und interindividuell unterschiedliche Sensitivität des Einzelnen in Bezug auf Cortisol. Bedingt durch Polymorphismen des Glukokortikoidrezeptors wäre es denkbar, dass manche Menschen empfindlicher auf bereits geringste (Mehr)Mengen an Cortisol reagieren als andere. Es wäre demnach unerheblich, wie ‚hoch‘ die Cortisolkonzentration im Blut ist. Entscheidend wäre die Empfindlichkeit bzw. Ansprechrate des Individuums auf Cortisol an sich.

Dass die Mediane in unseren Negativkollektiven teilweise sogar höher lagen als in unserem Positivkollektiv – das Negativkollektiv somit ‚kränker‘ ist als das Positivkollektiv (siehe Tabelle 4.4.2, 4.4.3, 4.4.4, 4.4.5, 4.4.13) - könnte folgende Hypothese aufkommen lassen: Das Subklinische Cushing-Syndrom ist eine schubweise verlaufende Erkrankung. Bis jetzt ging man immer von einer stetigen, dauerhaften Hypersekretion aus. Was aber, wenn eine Hypersekretion nur intermittierend auftritt, ausgelöst durch (unbekannte) endo- und/oder exogene Einflüsse? In diesem Falle wären stichprobenartig-punktuellen Hormonbestimmungen ungeeignet. Mit Bestimmung des Speichelcortisoltagesprofil wäre es in Zukunft einfach möglich und v.a. auch praktikabel, die Hormonausscheidungen über einen längeren Zeitraum hinüber zu bestimmen und auszuwerten.

5.2 Analyse einzelner Erkrankungsaspekte

Einzelne in 4.2 vorgestellten Studien beschäftigen sich primär mit einzelnen Erkrankungen wie Hypertonus oder Diabetes. So konnten zwei Studien von Terzolo et al. nachweisen, dass Patienten, die die jeweiligen Kriterien für ein Subklinisches Cushing-Syndrom erfüllten, einen signifikant höheren Blutdruck und schlechtere Blutzuckerseinstellung hatten als die Kontrollgruppe. [74] Allerdings ließen sich an

unserem Patientenkollektiv diese Ergebnisse nicht reproduzieren. Die Bluthochdruckanamnese war in beiden Patientenkollektiven annähernd gleich (75% vs. 78,6%). In der Negativgruppe fand sich allerdings sogar der einzige Patient unserer Studie, der eine hypertone Entgleisung mit RR-Werten von 220/130mmHg zeigte. Auch ansonsten wiesen die Patienten der Negativgruppe ‚schlechtere‘ Blutdruckwerte auf als das Positivkollektiv, ungeachtet einer ggf. ständigen antihypertensiven Therapie. In Bezug auf einen schlechter beherrschbaren Diabetes mellitus Typ II, gemessen am HbA1c-Wert, konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden. Das Positivkollektiv wies im Mittel einen HbA1c von 6,2%, die Negativgruppe von 6,3%, auf. Leidglich die Prävalenz einer gestörten Glukosehomöostase war in der Positivgruppe mit 50% vs. 28,6% erhöht.

In der zweiten, ausgewählten Studie „Adrenal incidentaloma: A new cause of the Metabolic Syndrome?“ [34], ebenfalls von Terzolo et al., konnten die Autoren bei 36% der Patienten eine gestörte Glukosetoleranz und in 5% der Fälle sogar einen manifesten Diabetes mellitus feststellen.

Unsere Positivgruppe war mit n=4 sehr klein, jedoch lag bei zwei Patienten ein manifester Diabetes mellitus Typ II vor. Im Vergleich wiesen nur 51 der 151 Patienten der Negativgruppe ein solches Krankheitsbild auf (33,8%). Dies erscheint auf den ersten Blick die Ergebnisse von Terzolo et al. zu unterstützen. Betrachtet man jedoch das Negativkollektiv genauer, wiesen weitere 15 Patienten aber bereits eine gestörte Glukosetoleranz auf, so dass summa summarum die gestörte Glukosehomöostase auch in der Negativgruppe bei 43,7% (vs. 50% in der Positivgruppe) lag.

Chiodini et al. dagegen befassten sich in ihrer Arbeit „Subclinical hypercortisolismus among Outpatients referred for Osteoporosis“ [73] mit dem Knochenmetabolismus und den Auswirkungen eines milden Hypercortisolismus auf die Knochendichte. Auch sie konnten signifikante Auswirkungen nachweisen. Eine fundierte Aussage bezüglich der Knochendichte unter den Patienten, die die Kriterien von Chiodini et al. für ein Subklinisches Cushing-Syndrom erfüllten, ist uns nicht möglich. Bei 15 der 24 Patienten der Positivgruppe wurde keine Osteodensitometrie durchgeführt bzw. war eine Osteoporoseanamnese nicht bekannt. 4 der 5 Patienten dieses Kollektives, die jedoch eine Knochendichtemessung erhielten, wiesen aber mind. eine Osteopenie auf. Vorsichtig können wir zumindest den Trend unterstützen, dass ein milder

Hypercortisolismus eventuell Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel haben könnte. Wenn wir allerdings die Definition von Chiodini verwenden und die kardio-metabolischen Gesamtmorbidität analysieren, findet sich hier kein Unterschied. Terzolos Definitionen auf unser Kollektiv angewendet, erbrachte in der Positivgruppe sogar niedrigere mediane Erkrankungslast als im Vergleichskollektiv (6 vs. 7 bzw. 4,5 vs. 5), und auch die Definition von Chiodini et al. zeigte bei uns keinerlei signifikanten Unterschiede.

5.3 Überlegungen, warum das Subklinische Cushing-Syndrom eventuell doch nicht krank macht

Nachdem mit keiner der insgesamt 13 Definitionen eindeutig eine Patientengruppe mit einer erhöhten kardio-metabolischen Erkrankungslast gefunden werden konnte, verstärkt dies natürlich die Zweifel, dass das Subklinische Cushing-Syndrom überhaupt eine eigenständige Erkrankung ist. Wie kommt es dann aber dazu, dass bei einem nicht unerheblichen Teil der Patienten mit Nebenniereninzidentalom scheinbar pathologische Werte bei der Glucocorticoid-Diagnostik auffallen? Möglicherweise sind die endokrinen Tests in diesem Bereich einfach zu wenig spezifisch und es gibt zu viele falsch-positive Befunde, die eine valide Diskriminierung der Gruppen nicht mehr erlaubt. Dieses Problem ist auch von der Diagnostik des manifesten Cushing-Syndroms bekannt, so dass hier die Guidelines sehr eindeutig empfehlen, die Tests nur dann durchzuführen, wenn es einen ausreichenden klinischen Verdacht gibt. Eine weitere Erklärung für die Zunahme der Prävalenz und die generelle Morbidität eines (mildem) Hypercortisolismus könnte folgende sein: Seit Beginn der 90er Jahre hat sich der Lebensstil der Bevölkerung drastisch verändert. Stress (psychisch wie physisch), Überforderung, Depressionen und andere psychische Erkrankungen wie z.B. ‚Burn-out‘ haben dramatisch, fast exponentiell zugenommen. Jeder für sich stellt einen Faktor dar, der zu einer endogenen Mehrsekretion des Stresshormons Cortisol und zu kardiovaskulären Erkrankungen führt. [126-128] Vielleicht sind demnach gar nicht die Nebennierenadenome verantwortlich für die erhöhte Cortisolproduktion und das erhöhte Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, sondern die Lifestyleänderung in der Bevölkerung. Gerade auf psychische Vorerkrankungen, die zu einer endogenen Erhöhung der Cortisolsekretion führen, wurde weder in unserer vorliegenden noch in

den angeführten Studien eingegangen. Vielleicht stellt dieser Parameter einen entscheidenden Punkt dar, mit Hinzunahme dessen sich die Population herausfiltern lässt, die an einer erhöhten kardio-metabolischen Gesamtmorbidität leidet. Weiter oben wurde über das „Operations-Trauma“ als mögliche Hypothese der vorübergehenden Verbesserung der metabolischen Situation spekuliert. Nimmt man die psychische Erkrankung als Grundlage, könnten auch die vorübergehende Arbeitsunfähigkeit, die Herausnahme aus dem Alltagsstress, postoperativ zu einer Abnahme der endogenen Cortisolproduktion und damit zur Verbesserung der metabolischen Situation geführt haben.

5.4 Limitierungen der Arbeit

Die vorliegende Arbeit hat zweifelsohne Schwächen und Stärken. In den beiden folgenden Abschnitten soll auf diese Aspekte eingegangen werden. Eine der Hauptschwächen der Studie ist die Tatsache, dass ein Großteil der Studie auf einer retrospektiven Auswertung beruht. Bei Erstdiagnose erfolgte bei vielen Patienten keine umfangreiche endokrinologische Abklärung, bedauerlicherweise selbst nicht bei den Patienten, bei denen innerhalb des Universitätsklinikums Würzburg das Nebenniereninzidentalom gefunden wurde. Die vollständige endokrinologische Diagnostik erfolgte meist erst bei der Vorstellung der Patienten in der Endokrinologie. Aus der oft mangelhaften Abklärung resultiert, dass teilweise eine unvollständige Datenlage vorlag. Darüber hinaus haben wir bereits zu Beginn der Studie ein gewisses Patientenkollektiv ‚vorsortiert‘, welches dann bei der Patientenvsiste eine besonders umfangreiche Diagnostik erhielt. So legten wir bereits zu Studienbeginn, basierend auf damaligen SCS-Diagnostikstandards, fest, dass nur die Patienten, bei denen bereits ein dokumentierter 1mg-Dexamethasontest eine fehlende Suppression unter 1,8µg/dl zeigte, genauer diagnostiziert wurden. Diese erhielten als weitergehende Diagnostik eine Osteodensitometrie zur Diagnostik einer Osteoporose, eine farbcodierte Duplexsonographie der Carotiden zum Nachweis möglicher Stenosen und einen CRH-Test. Außerdem war nur bei den Patienten, die stationär aufgenommen wurden, die Abnahme eines Mitternachtscortisols möglich. Daraus folgt, dass nicht alle Patienten alle Tests bekommen haben. Die Fallzahl dieses Kollektives mit umfassender Diagnostik war aufgrund der bereits vorab festgelegten Kriterien klein. Da wir einen

sehr langen Beobachtungsraum von über 8 Jahren auswählten, war eine Wiedereinbestellung nur eines Teils der Patienten möglich, was als weiterer Faktor zur unvollständigen Datenlage beiträgt. Einige waren bereits verstorben, unbekannt verzogen oder nicht bereit zu kommen. Insgesamt wurde nur knapp ein Drittel der Patienten von uns noch einmal persönlich gesehen und untersucht. Eine weitere Fehlerquelle stellte der durchgeführte orale Glukosetoleranztest (oGTT) dar. Ein von uns unterschätzter Faktor war die Auswirkung des am Vorabend der Konsultation eingenommenen Dexamethasons. Um sämtliche Diagnostik an einem Tag durchführen zu können, verschickten wir an einige Patienten 1mg Dexamethason per Post mit einer genauen Anleitung, wann das Dexamethason einzunehmen sei. Am Tag drauf erfolgte dann neben der Blutentnahme zur Bestimmung des Cortisols auch der oGTT, der sich im Nachhinein bei einigen als falsch-positiv erwies. Ein Patient (*1935) zum Beispiel erfüllte in dem oGTT nach vorabendlichem 1mg Dexamethason die WHO-Kriterien für einen manifesten Diabetes mellitus: Glucose 00:00: 144 mg/dl; Glucose 01:00: 277 mg/dl; Glucose 02:00: 269 mg/dl. Bei einer darauf folgenden Vorstellung zur weiteren Abklärung in unserer Diabetes-Ambulanz und Wiederholung des oGTTs stellte sich die Glukosehomoöstase allerdings wie folgt dar: Glucose 00:00: 104 mg/dl; Glucose 01:00: 195 mg/dl; Glucose 02:00: 175 mg/dl. Die Diagnose Diabetes mellitus konnte zu einer gestörten Glukosetoleranz herabgestuft werden. Inwieweit die Gabe von Dexamethason auch Einfluss auf einen gesunden Glukosestoffwechsel hat und ggf. auch in diesen Fällen zu falsch-positiven Ergebnissen führt, können wir nicht beurteilen. Genanntes Beispiel lässt aber einen deutlichen Einfluss des Dexamethasons auf den Glukosehaushalt vermuten, so dass dieser Punkt zukünftig bei der (subklinischen) Cushing-Diagnostik unbedingt beachtet werden sollte, um verfälschte Ergebnisse zu vermeiden. Da die Patienten, die nicht stationär einbestellt wurden, nur einmalig in unserer Ambulanz gesehen wurden, erfolgte auch die Bestimmung aller übrigen Parameter wie ACTH, DHEA-S, etc. unter Einfluss von 1mg Dexamethason. Eine weitere Schwachstelle der Arbeit ist unser gewählter „WISO-Framingham-Score“. Wir haben dafür den validierten Framingham-Score nach Wilson et al. [117] zur ‚Quantifizierung‘ des kardiovaskulären Risikoprofils modifiziert und unserer Studienfrage angepasst. Diese Anpassungen sind nicht validiert.

Als letzten Kritikpunkt an der vorliegenden Arbeit bleibt zu erwähnen, dass es sich bei dem Vergleichskollektiv nicht um eine gesunde/repräsentative Normalpopulation bzw. BMI-, alters- und geschlechtsgematchte Personen handelt, sondern ebenfalls um Patienten mit einem NN-Adenom. Dies kann aber durchaus auch als Stärke der Arbeit angesehen werden.

5.5 Stärken der Arbeit

Was unsere Studie von bisherigen zum Thema „Subklinisches Cushing-Syndrom“ abgrenzt, ist, dass wir erstmals mehrere unterschiedliche, bereits publizierte Definitionen dieses Syndroms auf ein und dasselbe Patientenkollektiv anwendeten. Bis jetzt waren die meisten Studien nur an kleinen Patientenkollektiven durchgeführt worden; darüber hinaus fehlten Langzeitbeobachtungen der Kollektive.

Außerdem stellten wir vorab eigene Definitionen auf und untersuchten, ob sich mit einer dieser Definitionen eine Patientengruppe herausfiltern lässt, die kardio-metabolisch ‚kranker‘ ist als der Rest. Den gängigen Dexamethason-Hemmtest testeten wir mit unterschiedlichen Grenzwerten auf seine Spezifität.

Bis jetzt waren die Patientengruppen meist von kleiner Fallzahl, so dass wir mit einem Gesamtkollektiv von annähernd 300 Patienten weit über den sonstigen Fallzahlen liegen. [1, 4, 24, 25, 32, 34, 82, 84, 125] Dazu wurde immer jeweils nur die eine ausgewählte Definition an einem bestimmten Patientenkollektiv getestet. Eine mögliche Reproduzierbarkeit erzielter Ergebnisse wurde nicht angestrebt. Ebenfalls wurden sich als ‚positiv‘ erwiesene Definitionen nicht auch an einem anderen Patientenkollektiv überprüft bzw. das ausgewählte Patientenkollektiv nicht auch mittels abweichender Definitionen untersucht.

Im Gegensatz zu vielen publizierten Arbeiten wird in der vorliegenden Studie versucht, die individuelle kardio-metabolische Morbität in ihrer Gesamtheit zu erfassen und sich nicht nur auf einzelne Parameter (z.B. Glukosestoffwechsel) zu konzentrieren. Eine weitere Stärke liegt sicherlich in der Prospektivität, die zumindest für einen Teil der Arbeit zutrifft. Die meisten vorherigen Studien waren rein retrospektive Auswertungen.

5.6 Schlussfolgerungen

Wenn wir unsere Daten zusammenfassen, können wir nicht abschließend belegen oder widerlegen, dass das Subklinische Cushing-Syndrom keinen Krankheitswert besitzt. Die

Arbeit zeigt allerdings sehr gut, dass es bis heute keine geeignete Definition für das Subklinische Cushing-Syndrom gibt, mit der die Patienten zuverlässig identifiziert werden können, bei denen der milde Hypercortisolismus Auswirkungen auf die metabolische Gesamtsituation hat. Die Vielzahl unterschiedlichster Definitionen aber, die wir auf ein insgesamt großes Patientenkollektiv anwendeten und die alle zu keinem positiven Ergebnis kamen, legen die Vermutung des fehlenden Krankheitswertes nahe. Sie lassen uns damit zu der Hypothese kommen, die auch Reincke et al. 1996 bereits aufstellten: Dass nicht die Nebennieren-Adenome Störungen im metabolischen Profil bewirken, sondern vielmehr eventuell selbst Ausdruck einer gestörten metabolischen Situation sind. [20]

6 Zusammenfassung

Durch zunehmenden, breiteren Einsatz bildgebender Verfahren werden immer häufiger Nebennierenraumforderungen zufällig entdeckt, sog. Inzidentalome. Ist für Tumorentitäten wie dem Conn-Adenom, adrenocorticalen Carcinom, Phäochromozytom oder manifesten Cushing-Syndrom der Krankheitswert belegt, ist dies bei den anderen Nebennierenadenomen unklarer. Diese Adenome sind in der Regel hormoninaktiv; eine Subgruppe jedoch weist ein sog. Subklinisches Cushing-Syndrom auf, beim welchem autonom Cortisol sezerniert wird, aber keine klinische Stigmata eines manifesten Cushing-Syndroms festzustellen sind. Zahlreiche Definitionen für dieses Syndrom sind beschrieben. Allerdings besteht keine Einigkeit über eine allgemeingültige Definition oder zur Frage, ob das Subklinische Cushing-Syndrom überhaupt einen Krankheitswert (zum Beispiel im metabolischen Bereich) besitzt. Genau diesen beiden Punkten widmet sich die vorliegende Arbeit, die sog. WISO Studie (Würzburg Incidentaloma Study on clinical Outcome). Hierbei wurden unterschiedliche aus der Literatur stammenden Definitionen des Subklinische Cushing-Syndroms auf ein großes Nebenniereninzidentalom-Patientenkollektiv angewendet.

Das Patientenkollektiv bildeten Personen, bei denen zwischen 1999-2008 in der Universitätsklinik Würzburg ein Nebennieren-Inzidentalom aufgefallen war bzw. die zur weiteren Abklärung einer auswärts zufällig gefundenen Nebennieren-Raumforderung in der Uniklinik waren. In einem retrospektiven Teil wurden die Daten von 288 Patienten sehr genau erfasst, um vor allem die kardio-metabolische Gesamtsituation der Patienten zu charakterisieren. Prospektiv wurden daraufhin knapp 90 dieser Patienten zur Re-Evaluation erneut in die Endokrinologische Abteilung der Universitätsklinik Würzburg einbestellt und untersucht.

Um die erhobenen Daten in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko quantifizierbar und vergleichbar zu machen, wurde ein eigener Score erarbeitet, der sich am Framingham-Score orientierte. In diesem sog. „WISO-Framingham-Score“ gingen folgende Aspekte ein: Diabetes mellitus bzw. gestörte Glukosetoleranz, Fettstoffwechselstörungen, Bluthochdruck, die medikamentöse Behandlung dieser Störungen und bereits vorliegende kardiovaskuläre Erkrankungen. Jeder Aspekt wurden mit unterschiedlich

vielen Punkten bewertet, so dass im Endeffekt für jeden Patienten eine individuelle Erkrankungslast berechnet werden konnte.


Nach einer ausführlichen Literaturrecherche zu Definitionen des Subklinischen Cushing-Syndroms wurde anschließend vorab festgelegt, welche Definitionen auf unser Patientenkollektiv angewandt wurden. Die jeweilige Subgruppe, die laut der Definition ein Subklinisches Cushing-Syndrom hatte, wurde von der Erkrankungslast der komplementären Kontrollgruppe gegenübergestellt. Mittels des „WISO-Framingham-Scores“ wurden daraufhin die individuellen Morbiditäten ermittelt und die beiden Gruppen bezüglich der kardio-metabolischen Gesamtmorbidität verglichen.

Mit keiner der angewandten 13 Definitionen ließ sich zuverlässig eine Patientengruppe herausfiltern, die kardio-metabolisch gesehen signifikant "kränker" war als das Vergleichskollektiv. Die Mediane der beiden Kollektive waren häufig nahezu identisch, teilweise lag der Median der Kontrollgruppe sogar über dem der Positivgruppe. Bei den meisten Vergleichen wurde deshalb auch der notwendige Signifikanzlevel weit verfehlt. Zusätzlich zeigte sich auch, dass die zum Teil sehr positiven Ergebnisse einiger Forschungsgruppen in Bezug auf einzelne kardio-metabolische Erkrankungsparameter sich nicht reproduzieren ließen. Lediglich die Patienten mit einem pathologischen Speichelcortisol-Tagesprofil (n=4) zeigten einen annähernd signifikanten Unterschied in ihrer kardio-metabolischen Gesamtmorbidität ($p = 0,05$), wobei hier die "Positivgruppe" zu klein war, um verlässliche Aussagen zu treffen.

Auch wenn wir nicht abschließend belegen können, dass das Subklinische Cushing-Syndrom keinen Krankheitswert besitzt, so legen unsere Ergebnisse diese Vermutung doch nahe. Die Daten unterstützen daher momentan eher die Hypothese, die auch Reincke et al. 1996 bereits aufstellten: Dass nicht die Nebennieren-Adenome Störungen im metabolischen Profil bewirken, sondern vielmehr sie selbst Ausdruck einer gestörten metabolischen Situation sind.

7 Anhang

7.1 CRF-Bogen "Ersterhebung"

Universitätsklinikum Würzburg <small>Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität</small>		Würzburger Nebennieren-Inzidentalom-Studie zur Outcome-Erfassung (WISO)	Seite 1 (8)
Dr. M. Fassnacht	Patientennummer <input style="width: 50px;" type="text"/>		

Anleitung zum Ausfüllen der Dokumentationsbögen

Die Dokumentationsbögen sollten gut lesbar mit schwarzem Kugelschreiber ausgefüllt werden!

Jede Seite des CRFs trägt zur eindeutigen Identifizierung ein Merkmal des Patienten (Patientennummer) - Bitte füllen Sie dieses Identifikationsmerkmal auf jeder Seite aus.

Datums-Feld: Bei den Datumsangaben sind sowohl Tag, Monat als auch das Jahr in zweistelliger Form einzugeben. Sollte der genaue Tag nicht bekannt sein, wird eine "15" eingetragen.

Zahlen-Feld: In Zahlen-Felder sollen Zahlen in der jeweils angegebenen Einheit und der vorgesehenen Zahl an Nachkommastellen eingegeben werden.

Ankreuz-Feld: Man unterscheidet Felder, bei denen nur eine Antwort zugelassen ist (Kreis) und Felder, bei denen mehrere Antwortmöglichkeiten zugelassen sind (Kästchen).

Freitext-Feld: Bitte gut lesbar ausfüllen.

Falls eine Frage nicht beantwortet werden kann, z.B. weil der Wert nicht ermittelt wurde, tragen Sie bitte NA (not applicable) ein.


Patientenkohorte:

Einschlusskriterien:

- alle Patienten (> 18 Jahre), bei denen in der Zeit nach 2000 eine NN-Raumforderung in der Uniklinik Würzburg dokumentiert wurde

Ausschlusskriterien:

- NN-Raumforderungen, die im Rahmen eines Malignomstagings aufgefallen sind und mit höchster Wahrscheinlichkeit Metastasen sind (multiple metastasierte Erkrankung)
- NN-Raumforderungen, bei denen die Bildgebung wegen eines klinisch vermuteten/bewiesenen Hormonexzess durchgeführt bzw. auswärts bereits die Diagnose NN-Karzinom gestellt wurde
- NN-Raumforderungen < 1 cm bzw. > 6 cm
- für prospektive Untersuchung zusätzlich:
 - (fortgeschrittene) Malignomerkrankungen
 - offensichtlich schlechter Allgemeinzustand (ECOG > 2 bzw. Karnofski < 50%)

Universitätsklinikum Würzburg <small>Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität</small>		Würzburger Nebennieren-Inzidentalom-Studie zur Outcome-Erfassung (WISO)	Seite 2 (8)
Dr. M. Fassnacht	Patientennummer <input style="width: 50px;" type="text"/>		

Ersterhebung

Angaben zum Patienten

Name, Vorname

Geburtsdatum
Tag / Monat / Jahr

Geschlecht männlich weiblich

Strasse

PLZ, Ort

Telefonnummer

E-Mail Adresse

Hausarzt/Behandelnder Arzt

Name, Vorname

Strasse

PLZ, Ort


Telefonnummer

Datum Erstdiagnose
Tag / Monat / Jahr

Bildgebung durchgeführt ja nein

wenn ja, Grund für Bildgebung

- | | |
|---|---|
| <input type="radio"/> Abdominelle Schmerzen | <input type="radio"/> Routinevorsorge (z.B mittels Sonographie) |
| <input type="radio"/> Nierendiagnostik | <input type="radio"/> Leber-, Gallenerkrankung |
| <input type="radio"/> Entzündliche Darmerkrankung | <input type="radio"/> Unfall/Trauma |
| <input type="radio"/> Sonstiges: <input style="width: 150px;" type="text"/> | |

<p>Universitätsklinikum Würzburg Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität</p>		<p>Würzburger Nebennieren-Inzidentalom-Studie zur Outcome-Erfassung (WISO)</p>	<p>Seite 3 (8)</p>
<p>Dr. M. Fassnacht</p>	<p>Patientennummer <input style="width: 50px;" type="text"/></p>		

Ersterhebung

Befunde

Art. Hypertonie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt	
	wenn ja, Datum Erstdiagnose			<input style="width: 100px;" type="text"/>
				Tag / Monat / Jahr
Diabetes mellitus Typ 2	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt	
	wenn ja, Datum Erstdiagnose			<input style="width: 100px;" type="text"/>
				Tag / Monat / Jahr
Hyperlipidämie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt	
	wenn ja, Datum Erstdiagnose			<input style="width: 100px;" type="text"/>
				Tag / Monat / Jahr
Osteoporose	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt	
	wenn ja, Datum Erstdiagnose			<input style="width: 100px;" type="text"/>
				Tag / Monat / Jahr
Cardiovaskuläre Ereignisse	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt	
	wenn ja,			
	TIA/Insult	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt
		wenn ja, Datum ED		<input style="width: 100px;" type="text"/>
				Monat / Jahr
	KHK	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt
		wenn ja, Datum ED		<input style="width: 100px;" type="text"/>
				Monat / Jahr
	STEMI/NSTEMI	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt
		wenn ja, Datum ED		<input style="width: 100px;" type="text"/>
				Monat / Jahr
	pAVK	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt
		wenn ja, Datum ED		<input style="width: 100px;" type="text"/>
				Monat / Jahr
	andere?	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	unbekannt
		wenn ja, Datum ED		<input style="width: 100px;" type="text"/>
				Monat / Jahr

WISO/Fassnacht

Universitätsklinikum Würzburg <small>Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität</small>		Würzburger Nebennieren-Inzidentalom-Studie zur Outcome-Erfassung (WISO)	Seite 4 (8)
Dr. M. Fassnacht	Patientennummer <input style="width: 60px;" type="text"/>		

Ersterhebung

Körperliche Untersuchung

Datum Untersuchung /
Monat / Jahr

Größe cm

Gewicht . kg

BMI . kg/m²

Bauchumfang cm

Blutdruck / mmHg
systolisch diastolisch

Medikation

Medikamente	ja	nein	unbe- kannt	wenn ja, welche
Antidiabetika	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input style="width: 100%; border: none;" type="text"/> <input style="width: 100%; border: none;" type="text"/> <input style="width: 100%; border: none;" type="text"/>
Lipidsenker	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input style="width: 100%; border: none;" type="text"/> <input style="width: 100%; border: none;" type="text"/> <input style="width: 100%; border: none;" type="text"/>
Osteoporosetherapie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input style="width: 100%; border: none;" type="text"/> <input style="width: 100%; border: none;" type="text"/> <input style="width: 100%; border: none;" type="text"/>

WISO/Fassnacht


Universitätsklinikum Würzburg <small>Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität</small>		Würzburger Nebennieren-Inzidentalom-Studie zur Outcome-Erfassung (WISO)	Seite 5 (8)
Dr. M. Fassnacht	Patientennummer 		

Ersterhebung

Medikation											
Medikamente	ja	nein	unbekannt								
Antihypertensiva	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>								
	wenn ja, welche <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"><input type="radio"/> Spironolacton/Eplerenon</td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"><input type="radio"/> Diuretikum</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"><input type="radio"/> Betablocker</td> <td style="padding: 5px;"><input type="radio"/> ACE-Hemmer</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"><input type="radio"/> Angiotensin II Blocker</td> <td style="padding: 5px;"><input type="radio"/> Calciumantagonist</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"><input type="radio"/> Alpha. Blocker</td> <td style="padding: 5px;"><input type="radio"/> Zentral wirksames Antihypertensivum</td> </tr> </table>			<input type="radio"/> Spironolacton/Eplerenon	<input type="radio"/> Diuretikum	<input type="radio"/> Betablocker	<input type="radio"/> ACE-Hemmer	<input type="radio"/> Angiotensin II Blocker	<input type="radio"/> Calciumantagonist	<input type="radio"/> Alpha. Blocker	<input type="radio"/> Zentral wirksames Antihypertensivum
<input type="radio"/> Spironolacton/Eplerenon	<input type="radio"/> Diuretikum										
<input type="radio"/> Betablocker	<input type="radio"/> ACE-Hemmer										
<input type="radio"/> Angiotensin II Blocker	<input type="radio"/> Calciumantagonist										
<input type="radio"/> Alpha. Blocker	<input type="radio"/> Zentral wirksames Antihypertensivum										
orales Kontrazeptivum	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>								
	Drosiprenon <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein										
Kaliumsubstitution	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>								

Bildgebungsdaten			
Seite TU	<input type="radio"/> links	<input type="radio"/> rechts	<input type="radio"/> beidseitig
Untersuchungsmethode	<input type="radio"/> Sono	<input type="radio"/> MRT	<input type="radio"/> CT
Seite	<input type="radio"/> links	<input type="radio"/> rechts	
Durchmesser	 . 	cm	
Hounsfield units	nativ	<input type="radio"/> + <input type="radio"/> -	
	10 min nach KM	<input type="radio"/> + <input type="radio"/> -	
Seite	<input type="radio"/> links	<input type="radio"/> rechts	
Durchmesser	 . 	cm	
Hounsfield units	nativ	<input type="radio"/> + <input type="radio"/> -	
	10 min nach KM	<input type="radio"/> + <input type="radio"/> -	

WISO/Fassnacht

<p>Universitätsklinikum Würzburg Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität</p>		<p>Würzburger Nebennieren-Inzidentalom-Studie zur Outcome-Erfassung (WISO)</p>	<p>Seite 6 (8)</p>
<p>Dr. M. Fassnacht</p>	<p>Patientennummer <input style="width: 50px;" type="text"/></p>		

Ersterhebung

<u>Labordiagnostik</u>			
Laborparameter	gemessener Wert	Laborparameter	gemessener Wert
Natrium	<input style="width: 40px;" type="text"/> mmol/l	Harnsäure	<input style="width: 40px;" type="text"/> mg/dl
Kalium	<input style="width: 40px;" type="text"/> mmol/l	HDL	<input style="width: 40px;" type="text"/> mg/dl
MDRD	<input style="width: 40px;" type="text"/> ml/min/1,73m ²	LDL	<input style="width: 40px;" type="text"/> mg/dl
Kreatinin	<input style="width: 40px;" type="text"/> mg/dl	Triglyceride	<input style="width: 40px;" type="text"/> mg/dl
Glukose	<input style="width: 40px;" type="text"/> mg/dl	Insulin	<input style="width: 40px;" type="text"/> µIU/ml
HbA1c	<input style="width: 40px;" type="text"/> %	Mikroalbuminurie	<input style="width: 40px;" type="text"/> mg/l
oGTT			
Glukose	0 min <input style="width: 40px;" type="text"/> mg/dl	Insulin	0 min <input style="width: 40px;" type="text"/> µIU/ml
	60 min <input style="width: 40px;" type="text"/> mg/dl		60 min <input style="width: 40px;" type="text"/> µIU/ml
	120 min <input style="width: 40px;" type="text"/> mg/dl		120 min <input style="width: 40px;" type="text"/> µIU/ml
Hormonwerte			
Cortisol nach 1 mg Dexa	<input style="width: 40px;" type="text"/> µg/dl	Androstendion	<input style="width: 40px;" type="text"/> ng/ml
Cortisol nach 3 mg Dexa	<input style="width: 40px;" type="text"/> µg/dl	Gesamt-Testosteron	<input style="width: 40px;" type="text"/> µg/l
Cortisol (Urin)	<input style="width: 40px;" type="text"/> µg/d	Freies Testosteron	<input style="width: 40px;" type="text"/> ng/l
Mitternachtscortisol	<input style="width: 40px;" type="text"/> µg/dl	Östradiol	<input style="width: 40px;" type="text"/> ng/l
ACTH	<input style="width: 40px;" type="text"/> ng/l	Plasma-Renin-Aktivität	<input style="width: 40px;" type="text"/> µU/ml
17-OH-P	<input style="width: 40px;" type="text"/> µg/l	Plasma-Renin-Konzentration	<input style="width: 40px;" type="text"/> ng/l
DHEAS	<input style="width: 40px;" type="text"/> µg/dl	Aldosteron	<input style="width: 40px;" type="text"/> pg/ml

WISO/Fassnacht



Dr. M. Fassnacht

Patientennummer

Ersterhebung

Labordiagnostik

Laborparameter	gemessener Wert	Laborparameter	gemessener Wert
Hormonwerte			
Urin-Adrenalin	<input type="text"/> $\mu\text{g/d}$	Urin-Normetanephrin	<input type="text"/> $\mu\text{g/d}$
Urin-Noradrenalin	<input type="text"/> $\mu\text{g/d}$	Plasma-Metanephrin	<input type="text"/> pg/ml
Urin-Metanephrine	<input type="text"/> $\mu\text{g/d}$		

EKG

Liegt EKG Befund vor	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Rhythmus	<input type="radio"/> SR	<input type="radio"/> AA	<input type="radio"/> Bigeminus
	<input type="radio"/> Vorhofflattern	<input type="radio"/> Schrittmacher	
Herzfrequenz	<input type="text"/>	Schläge/min	
Signifikante Q-Zacke in Ableitung	<input type="text"/>		
Sokolow-Lyon-Index (Sv1/Rv5)	<input type="text"/> . <input type="text"/>	mV	

Echo

Liegt Echo Befund vor	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Ejektionsfraktion	normal <input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="text"/> %
Diastolische Relaxationsstörung	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	E/A ratio <input type="text"/>
Linksventrikuläre Hypertrophie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	Wanddicke <input type="text"/> mm



Dr. M. Fassnacht

Patientennummer

Ersterhebung

FD-Carotiden

Liegt Befund vor ja nein

Stenosegrad in % rechts . % links . %

Osteodensitometrie


Wurde Osteodensitometrie durchgeführt ja nein

Radius gesamt (T-Score) + - . LWK 1-4 (T-Score) + - .

Radius Spongiosa (T-Score) + - . Femur rechts gesamt (T-Score) + - .

Klinische Diagnose _____

7.2 CRF-Bogen "Follow-up"

Universitätsklinikum Würzburg <small>Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität</small>		Würzburger Nebennieren-Inzidentalom-Studie zur Outcome-Erfassung (WISO)	Seite 1 (7)
Dr. M. Fassnacht	Patientennummer <input style="width: 50px;" type="text"/>		

Anleitung zum Ausfüllen der Dokumentationsbögen

Die Dokumentationsbögen sollten gut lesbar mit schwarzem Kugelschreiber ausgefüllt werden!

Jede Seite des CRFs trägt zur eindeutigen Identifizierung ein Merkmal des Patienten (Patientennummer) - Bitte füllen Sie dieses Identifikationsmerkmal auf jeder Seite aus.

Datums-Feld: Bei den Datumsangaben sind sowohl Tag, Monat als auch das Jahr in zweistelliger Form einzugeben. Sollte der genaue Tag nicht bekannt sein, wird eine "15" eingetragen.

Zahlen-Feld: In Zahlen-Felder sollen Zahlen in der jeweils angegebenen Einheit und der vorgesehenen Zahl an Nachkommastellen eingegeben werden.

Ankreuz-Feld: Man unterscheidet Felder, bei denen nur eine Antwort zugelassen ist (Kreis) und Felder, bei denen mehrere Antwortmöglichkeiten zugelassen sind (Kästchen).

Freitext-Feld: Bitte gut lesbar ausfüllen.

Falls eine Frage nicht beantwortet werden kann, z.B. weil der Wert nicht ermittelt wurde, tragen Sie bitte NA (not applicable) ein.

Patientenkohorte:

Einschlusskriterien:

- alle Patienten (> 18 Jahre), bei denen in der Zeit nach 2000 eine NN-Raumforderung in der Uniklinik Würzburg dokumentiert wurde

Ausschlusskriterien:

- NN-Raumforderungen, die im Rahmen eines Malignomstagings aufgefallen sind und mit höchster Wahrscheinlichkeit Metastasen sind (multiple metastasierte Erkrankung)
- NN-Raumforderungen, bei denen die Bildgebung wegen eines klinisch vermuteten/bewiesenen Hormonexzess durchgeführt bzw. auswärts bereits die Diagnose NN-Karzinom gestellt wurde
- NN-Raumforderungen < 1 cm bzw. > 6 cm
- für prospektive Untersuchung zusätzlich:
 - (fortgeschrittene) Malignomerkrankungen
 - offensichtlich schlechter Allgemeinzustand (ECOG > 2 bzw. Karnofski < 50%)



Dr. M. Fassnacht

Patientennummer

Follow up

Angaben zum Patienten

Name, Vorname _____

Befunde

Art. Hypertonie ja nein unbekannt
wenn ja, Datum Erstdiagnose
Tag / Monat / Jahr

Diabetes mellitus Typ 2 ja nein unbekannt
wenn ja, Datum Erstdiagnose
Tag / Monat / Jahr


Hyperlipidämie ja nein unbekannt
wenn ja, Datum Erstdiagnose
Tag / Monat / Jahr

Osteoporose ja nein unbekannt
wenn ja, Datum Erstdiagnose
Tag / Monat / Jahr

Cardiovaskuläre Ereignisse ja nein unbekannt
wenn ja,
 TIA/Insult ja nein unbekannt
wenn ja, Datum ED
Monat / Jahr

KHK ja nein unbekannt
wenn ja, Datum ED
Monat / Jahr

STEMI/NSTEMI ja nein unbekannt
wenn ja, Datum ED
Monat / Jahr

Universitätsklinikum Würzburg <small>Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität</small>		Würzburger Nebennieren-Inzidentalom-Studie zur Outcome-Erfassung (WISO)	Seite 3 (7)
Dr. M. Fassnacht	Patientennummer <input style="width: 50px;" type="text"/>		

Follow up	<input style="width: 30px;" type="text"/>
------------------	---

Befunde

Cardiovaskuläre Ereignisse

wenn ja,

pAVK ja nein unbekannt

wenn ja, Datum ED

Monat / Jahr

andere? ja nein unbekannt

wenn ja, Datum ED

Monat / Jahr

Körperliche Untersuchung

Datum Untersuchung
Monat / Jahr

Größe cm

Gewicht . kg

BMI . kg/m²

Bauchumfang cm

Blutdruck / mmHg
systolisch diastolisch

Medikation

Medikamente	ja	nein	unbe- kannt	wenn ja, welche
Antidiabetika	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/>

WISO/Fassnacht

--

Universitätsklinikum Würzburg <small>Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität</small>		Würzburger Nebennieren-Inzidentalom-Studie zur Outcome-Erfassung (WISO)	Seite 4 (7)
Dr. M. Fassnacht	Patientennummer 		

Follow up	
------------------	--

<u>Medikation</u>												
Medikamente	ja	nein	unbekannt	wenn ja, welche								
Lipidsenker	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____ _____ _____								
Osteoporosetherapie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____ _____ _____								
Antihypertensiva	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;"><input type="radio"/> Spironolacton/ Eplerenon</td> <td style="width: 50%;"><input type="radio"/> Diuretikum</td> </tr> <tr> <td><input type="radio"/> Betablocker</td> <td><input type="radio"/> ACE-Hemmer</td> </tr> <tr> <td><input type="radio"/> Angiotensin II Blocker</td> <td><input type="radio"/> Calciumantagonist</td> </tr> <tr> <td><input type="radio"/> Alpha. Blocker</td> <td><input type="radio"/> Zentral wirksames Antihypertensivum</td> </tr> </table>	<input type="radio"/> Spironolacton/ Eplerenon	<input type="radio"/> Diuretikum	<input type="radio"/> Betablocker	<input type="radio"/> ACE-Hemmer	<input type="radio"/> Angiotensin II Blocker	<input type="radio"/> Calciumantagonist	<input type="radio"/> Alpha. Blocker	<input type="radio"/> Zentral wirksames Antihypertensivum
<input type="radio"/> Spironolacton/ Eplerenon	<input type="radio"/> Diuretikum											
<input type="radio"/> Betablocker	<input type="radio"/> ACE-Hemmer											
<input type="radio"/> Angiotensin II Blocker	<input type="radio"/> Calciumantagonist											
<input type="radio"/> Alpha. Blocker	<input type="radio"/> Zentral wirksames Antihypertensivum											
orales Kontrazeptivum	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Drospirenon <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein								
Kaliumsubstitution	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>									

<u>Bildgebungsdaten</u>			
Seite TU	<input type="radio"/> links	<input type="radio"/> rechts	<input type="radio"/> beidseitig
Untersuchungs- methode	<input type="radio"/> MRT	<input type="radio"/> CT	

WISO/Fassnacht

Universitätsklinikum Würzburg <small>Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität</small>		Würzburger Nebennieren-Inzidentalom-Studie zur Outcome-Erfassung (WISO)	Seite 5 (7)
Dr. M. Fassnacht	Patientennummer 		

Follow up	
------------------	--

Bildgebungsdaten					
Seite	<input type="radio"/> links		<input type="radio"/> rechts		
Durchmesser	 . 		cm		
Hounsfield units	nativ	<input type="radio"/> +	<input type="radio"/> -		
	10 min nach KM	<input type="radio"/> +	<input type="radio"/> -		
Seite	<input type="radio"/> links		<input type="radio"/> rechts		
Durchmesser	 . 		cm		
Hounsfield units	nativ	<input type="radio"/> +	<input type="radio"/> -		
	10 min nach KM	<input type="radio"/> +	<input type="radio"/> -		

Labordiagnostik							
Laborparameter	gemessener Wert		Laborparameter	gemessener Wert			
Natrium		mmol/l	Harnsäure	 . 	mg/dl		
Kalium	 . 	mmol/l	HDL		mg/dl		
MDRD		ml/min/1,73m ²	LDL		mg/dl		
Kreatinin	 . 	mg/dl	Triglyceride		mg/dl		
Glukose		mg/dl	Insulin		µU/ml		
HbA1c	 . 	%	Mikroalbuminurie		mg/l		
oGTT							
Glukose	0 min		mg/dl	Insulin	0 min		µU/ml
	60 min		mg/dl		60 min		µU/ml
	120 min		mg/dl		120 min		µU/ml

WISO/Fassnacht


Universitätsklinikum Würzburg <small>Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität</small>		Würzburger Nebennieren-Inzidentalom-Studie zur Outcome-Erfassung (WISO)	Seite 6 (7)
Dr. M. Fassnacht	Patientennummer <input style="width: 40px;" type="text"/>		

Follow up	<input style="width: 40px;" type="text"/>
------------------	---

Labordiagnostik			
Laborparameter	gemessener Wert	Laborparameter	gemessener Wert
Hormonwerte			
Cortisol nach 1 mg Dexa	<input style="width: 40px;" type="text"/> . <input style="width: 20px;" type="text"/> µg/dl	Östradiol	<input style="width: 40px;" type="text"/> ng/l
Cortisol nach 3 mg Dexa	<input style="width: 40px;" type="text"/> . <input style="width: 20px;" type="text"/> µg/dl	Plasma-Renin-Aktivität	<input style="width: 40px;" type="text"/> . <input style="width: 20px;" type="text"/> µU/ml
Cortisol (Urin)	<input style="width: 40px;" type="text"/> . <input style="width: 20px;" type="text"/> µg/d	Plasma-Renin-Konzentration	<input style="width: 40px;" type="text"/> . <input style="width: 20px;" type="text"/> ng/l
Mitternachtscortisol	<input style="width: 40px;" type="text"/> . <input style="width: 20px;" type="text"/> µg/dl	Aldosteron	<input style="width: 40px;" type="text"/> . <input style="width: 20px;" type="text"/> pg/ml
ACTH	<input style="width: 40px;" type="text"/> ng/l	Urin-Adrenalin	<input style="width: 40px;" type="text"/> µg/d
17-OH-P	<input style="width: 40px;" type="text"/> . <input style="width: 20px;" type="text"/> µg/l	Urin-Noradrenalin	<input style="width: 40px;" type="text"/> µg/d
DHEAS	<input style="width: 40px;" type="text"/> µg/dl	Urin-Metanephrine	<input style="width: 40px;" type="text"/> µg/d
Androstendion	<input style="width: 40px;" type="text"/> . <input style="width: 20px;" type="text"/> ng/ml	Urin-Normetanephrin	<input style="width: 40px;" type="text"/> µg/d
Gesamt-Testosteron	<input style="width: 40px;" type="text"/> µg/l	Plasma-Metanephrin	<input style="width: 40px;" type="text"/> pg/ml
Freies Testosteron	<input style="width: 40px;" type="text"/> ng/l		

EKG			
Liegt EKG Befund vor	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Rhythmus	<input type="radio"/> SR	<input type="radio"/> AA	<input type="radio"/> Bigeminus
	<input type="radio"/> Vorhofflattern	<input type="radio"/> Schrittmacher	
Herzfrequenz	<input style="width: 40px;" type="text"/>	Schläge/min	
Signifikante Q-Zacke in Ableitung	<input style="width: 100%;" type="text"/>		
Sokolow-Lyon-Index (Sv1/Rv5)	<input style="width: 40px;" type="text"/> . <input style="width: 20px;" type="text"/>	mV	

WISO / Fassnacht

Universitätsklinikum Würzburg <small>Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität</small>		Würzburger Nebennieren-Inzidentalom-Studie zur Outcome-Erfassung (WISO)	Seite 7 (7)
Dr. M. Fassnacht	Patientennummer <input style="width: 50px;" type="text"/>		

Follow up	<input style="width: 30px;" type="text"/>
------------------	---

Echo			
Liegt Echo Befund vor	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Ejektionsfraktion	normal: <input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input style="width: 30px;" type="text"/> %
Diastolische Relaxationsstörung	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	E/A ratio: <input style="width: 30px;" type="text"/>
Linksventrikuläre Hypertrophie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	Wanddicke: <input style="width: 30px;" type="text"/> mm

FD-Carotiden			
Liegt Befund vor	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Stenosegrad in %	rechts <input style="width: 30px;" type="text"/> %	links <input style="width: 30px;" type="text"/> %	

Osteodensitometrie			
Wurde Osteodensitometrie durchgeführt	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Radius gesamt (T-Score)	<input type="radio"/> + <input type="radio"/> - <input style="width: 30px;" type="text"/>	LWK 1-4 (T-Score)	<input type="radio"/> + <input type="radio"/> - <input style="width: 30px;" type="text"/>
Radius Spongiosa (T-Score)	<input type="radio"/> + <input type="radio"/> - <input style="width: 30px;" type="text"/>	Femur rechts gesamt (T-Score)	<input type="radio"/> + <input type="radio"/> - <input style="width: 30px;" type="text"/>
Klinische Diagnose	<hr style="border: 0; border-top: 1px solid black;"/>		

WISO/Fassnacht

7.3 CRF-Bogen "OP"

Universitätsklinikum Würzburg <small>Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität</small>		Würzburger Nebennieren-Inzidentalom-Studie zur Outcome-Erfassung (WISO)	Seite 1 (2)
Dr. M. Fassnacht	Patientennummer <input style="width: 50px;" type="text"/>		

Operation

Name, Vorname (Patient) _____

Angaben zur Operation

Datum der Operation: / /
Tag / Monat / Jahr

Grund für die Operation: Malignitätsverdacht subklinisches Cushing-Syndrom
 V.a. andere hormonelle Dysfunktion, bitte angeben: _____ Wunsch des Patienten

Operationsverfahren:

Minimal invasives Operationsverfahren: ja nein
 wenn ja, Laparoskopisch Retroperitoneskopisch

Offene Operation: ja nein
 wenn ja, mediane Laparotomie Chevron Inzision (Subcostal)
 Thorakoabdominal Lateral, Flankenschnitt (Supracostal)

Angaben zur Operation


Pathologische Diagnose: Nebennierenadenom Nebennierenkarzinom
 Myelolipom Phäochromozytom
 Sonstiges: _____

Krankenhausaufenthaltsdauer: insgesamt Tage postoperativ Tage

Komplikationen: Blutkonserven Pneumothorax Wundinfektion
 Re-Operation Thrombose Lungenembolie
 Pneumonie Narbenhernie mit notwendiger operativer Korrektur Sonstiges _____

WISO/Fassnacht

7.4 CRF-Bogen "Patientenvisit"

Universitätsklinikum Würzburg <small>Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität</small>		Würzburger Nebennieren-Inzidentalom-Studie zur Outcome-Erfassung (WISO)	Seite 1 (9)
Dr. med. M. Fassnacht	Patientennummer <input style="width: 50px;" type="text"/>		

Anleitung zum Ausfüllen der Dokumentationsbögen

Die Dokumentationsbögen sollten gut lesbar mit schwarzem Kugelschreiber ausgefüllt werden!

Jede Seite des CRFs trägt zur eindeutigen Identifizierung ein Merkmal des Patienten (Patientennummer) - Bitte füllen Sie dieses Identifikationsmerkmal auf jeder Seite aus.

Datums-Feld: Bei den Datumsangaben sind sowohl Tag, Monat als auch das Jahr in zweistelliger Form einzugeben. Sollte der genaue Tag nicht bekannt sein, wird eine "15" eingetragen.

Zahlen-Feld: In Zahlen-Felder sollen Zahlen in der jeweils angegebenen Einheit und der vorgesehenen Zahl an Nachkommastellen eingegeben werden.

Ankreuz-Feld: Man unterscheidet Felder, bei denen nur eine Antwort zugelassen ist (Kreis) und Felder, bei denen mehrere Antwortmöglichkeiten zugelassen sind (Kästchen).

Freitext-Feld: Bitte gut lesbar ausfüllen.

Falls eine Frage nicht beantwortet werden kann, z.B. weil der Wert nicht ermittelt wurde, tragen Sie bitte NA (not applicable) ein.


Patientenkohorte:

Einschlusskriterien:

- alle Patienten (> 18 Jahre), bei denen in der Zeit nach 2000 eine NN-Raumforderung in der Uniklinik Würzburg dokumentiert wurde

Ausschlusskriterien:

- NN-Raumforderungen, die im Rahmen eines Malignomstaging aufgefunden sind und mit höchster Wahrscheinlichkeit Metastasen sind (multiple metastasierte Erkrankung)
- NN-Raumforderungen, bei denen die Bildgebung wegen eines klinisch vermuteten/bewiesenen Hormonexzess durchgeführt bzw. auswärts bereits die Diagnose NN-Karzinom gestellt wurde
- NN-Raumforderungen < 1 cm bzw. > 6 cm
- für prospektive Untersuchung zusätzlich:
 - (fortgeschrittene) Malignomerkrankungen
 - offensichtlich schlechter Allgemeinzustand (ECOG > 2 bzw. Karnofski < 50%)

Universitätsklinikum Würzburg <small>Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität</small>		Würzburger Nebennieren-Inzidentalom-Studie zur Outcome-Erfassung (WISO)	Seite 2 (9)
Dr. med. M. Fassnacht	Patientennummer <input style="width: 50px;" type="text"/>		

Prospektiver Teil / Patientenvisite

Angaben zum Patienten

Name, Vorname

Geburtsdatum / /
Tag / Monat / Jahr

Strasse

PLZ, Ort

Telefonnummer

E-Mail Adresse

Datum Follow-up / /
Tag / Monat / Jahr

Ausführliche Anamnese

Kardiovaskuläres Risikoprofil

Art. Hypertonie ja nein unbekannt
 wenn ja, Datum Erstdiagnose / /
 Tag / Monat / Jahr

Diabetes mellitus Typ 2 ja nein unbekannt
 wenn ja, Datum Erstdiagnose / /
 Tag / Monat / Jahr

Hyperlipidämie ja nein unbekannt
 wenn ja, Datum Erstdiagnose / /
 Tag / Monat / Jahr

WISO / Fassnacht



Dr. med. M. Fassnacht

Patientennummer

Prospektiver Teil / Patientenvisite

Kardiovaskuläres Risikoprofil

Nikotinabusus ja nein unbekannt

wenn ja, Packyears Jahre

Familienanamnese* ja nein unbekannt

Cardiovaskuläre Ereignisse (seit letzter Erhebung) ja nein unbekannt

wenn ja,

TIA/Insult ja nein unbekannt

wenn ja, Datum ED
Monat / Jahr

KHK ja nein unbekannt

wenn ja, Datum ED
Monat / Jahr

STEMI/NSTEMI ja nein unbekannt

wenn ja, Datum ED
Monat / Jahr

pAVK ja nein unbekannt

wenn ja, Datum ED
Monat / Jahr

andere? ja nein unbekannt

wenn ja, Datum ED
Monat / Jahr

Osteoporose ja nein unbekannt

wenn ja, Datum Erstdiagnose
Tag / Monat / Jahr

*Definition: koronarangiographisch dokumentierte KHK/Myokardinfarkt, Schlaganfall bei Verwandten 1. Grades



Dr. med. M. Fassnacht

Patientennummer

Prospektiver Teil / Patientenvisite

Körperliche Untersuchung

Datum Untersuchung
Monat / Jahr

Größe cm


Gewicht . kg

BMI . kg/m²

Bauchumfang cm

Blutdruck / mmHg
systolisch diastolisch

Medikamente	ja	nein	unbe- kannt	wenn ja, welche
Antidiabetika	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/>
Lipidsenker	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/>
Osteoporosetherapie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/>

Universitätsklinikum Würzburg <small>Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität</small>		Würzburger Nebennieren-Inzidentalom-Studie zur Outcome-Erfassung (WISO)	Seite 5 (9)
Dr. med. M. Fassnacht	Patientennummer <input style="width: 50px;" type="text"/>		

Prospektiver Teil / Patientenvisite

<u>Medikation</u>											
Medikamente	ja	nein	unbe- kannt								
Antihypertensiva	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>								
	wenn ja, welche <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 2px;"><input type="radio"/> Spironolacton/ Eplerenon</td> <td style="width: 50%; padding: 2px;"><input type="radio"/> Diuretikum</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input type="radio"/> Betablocker</td> <td style="padding: 2px;"><input type="radio"/> ACE-Hemmer</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input type="radio"/> Angiotensin II Blocker</td> <td style="padding: 2px;"><input type="radio"/> Calciumantagonist</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input type="radio"/> Alpha. Blocker</td> <td style="padding: 2px;"><input type="radio"/> Zentral wirksames Antihypertensivum</td> </tr> </table>			<input type="radio"/> Spironolacton/ Eplerenon	<input type="radio"/> Diuretikum	<input type="radio"/> Betablocker	<input type="radio"/> ACE-Hemmer	<input type="radio"/> Angiotensin II Blocker	<input type="radio"/> Calciumantagonist	<input type="radio"/> Alpha. Blocker	<input type="radio"/> Zentral wirksames Antihypertensivum
<input type="radio"/> Spironolacton/ Eplerenon	<input type="radio"/> Diuretikum										
<input type="radio"/> Betablocker	<input type="radio"/> ACE-Hemmer										
<input type="radio"/> Angiotensin II Blocker	<input type="radio"/> Calciumantagonist										
<input type="radio"/> Alpha. Blocker	<input type="radio"/> Zentral wirksames Antihypertensivum										
orales Kontrazeptivum	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>								
	Drospirenon <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein										
Kaliumsubstitution	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>								

WISO/Fassnacht



Dr. med. M. Fassnacht

Patientennummer

Prospektiver Teil / Patientenvisite

Untersuchungsliste (* = nur in Subgruppe Subklinisches CS)

Checkliste:

- 24 h Blutdruckmessung
- CT-Bildgebung bei allen Patienten mit > 12 Monate zurückliegender Bildgebung (mit 10 min wash-out)
- 24 h Sammelurin GCMS-Analyse Birmingham
- Gewinnung Leukozytäre DNA
- oGTT
- EKG
- Echo*
- Farbdoppler Karotiden*
- Osteodensitometrie* (Ausnahme "DEXA"-Knochendichte aus letzten 2 Jahren)
- Hormondiagnostik (s. unten)
- Klinische Chemie (s. unten)
- Spoturin Albumin

Ergebnisse

Bildgebungsdaten

Seite TU	<input type="radio"/> links	<input type="radio"/> rechts	<input type="radio"/> beidseitig
Untersuchungs- methode	<input type="radio"/> MRT	<input type="radio"/> CT	
Seite	<input type="radio"/> links	<input type="radio"/> rechts	
Durchmesser	<input type="text"/> . <input type="text"/>	cm	
Hounsfield units	nativ	<input type="radio"/> + <input type="radio"/> -	<input type="text"/>
	10 min nach KM	<input type="radio"/> + <input type="radio"/> -	<input type="text"/>
Seite	<input type="radio"/> links	<input type="radio"/> rechts	
Durchmesser	<input type="text"/> . <input type="text"/>	cm	
Hounsfield units	nativ	<input type="radio"/> + <input type="radio"/> -	<input type="text"/>
	10 min nach KM	<input type="radio"/> + <input type="radio"/> -	<input type="text"/>

Universitätsklinikum Würzburg <small>Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität</small>		Würzburger Nebennieren-Inzidentalom-Studie zur Outcome-Erfassung (WISO)	Seite 7 (9)
Dr. med. M. Fassnacht	Patientennummer 		

Prospektiver Teil / Patientenvisite

Nüchtern ja nein

Labordiagnostik

Laborparameter	gemessener Wert	Laborparameter	gemessener Wert
Natrium	 mmol/l	Harnsäure	 mg/dl
Kalium	 mmol/l	HDL	 mg/dl
MDRD	 ml/min/1,73m ²	LDL	 mg/dl
Kreatinin	 mg/dl	Triglyceride	 mg/dl
Glukose	 mg/dl	Insulin	 µIU/ml
HbA1c	 %	Mikroalbuminurie	 mg/l
oGTT			
Glukose	0 min mg/dl	Insulin	0 min µIU/ml
	60 min mg/dl		60 min µIU/ml
	120 min mg/dl		120 min µIU/ml
Hormonwerte			
Cortisol nach 1 mg DEXA	 µg/dl	17-OH-P	 µg/l
Cortisol nach 3 mg DEXA	 µg/dl	DHEAS	 pg/ml
Cortisol (Speichelprofil)	 µg/dl	Androstendion	 ng/ml
Cortisol (Urin)	 µg/d	Östradiol	 ng/l
Mitternachtscortisol	 µg/dl	Plasma-Renin-Konzentration	 ng/l
ACTH	 ng/l	Aldosteron	 µg/dl

WISO/Fassnacht



Dr. med. M. Fassnacht

Patientennummer

Prospektiver Teil / Patientenvisite

Labordiagnostik


Laborparameter	gemessener Wert	Laborparameter	gemessener Wert
Plasma-Metanephrin	<input type="text"/> pg/ml	Crosslaps (Spontan-Urin)*	<input type="text"/> pg/ml
CRH-Test*			
ACTH basal	<input type="text"/> ng/l	Cortisol basal	<input type="text"/> . <input type="text"/> µg/dl
ACTH maximal	<input type="text"/> ng/l	Cortisol maximal	<input type="text"/> . <input type="text"/> µg/dl

EKG

Liegt EKG Befund vor	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Rhythmus	<input type="radio"/> SR	<input type="radio"/> AA <input type="radio"/> Bigeminus
	<input type="radio"/> Vorhofflattern	<input type="radio"/> Schrittmacher
Herzfrequenz	<input type="text"/>	Schläge/min
Signifikante Q-Zacke in Ableitung	_____	
Sokolow-Lyon-Index (Sv1/Rv5)	<input type="text"/> . <input type="text"/>	mV

Echo

Liegt Echo Befund vor	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Ejektionsfraktion	normal <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="text"/> %
Diastolische Relaxationsstörung	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	E/A ratio <input type="text"/>
Linksventrikuläre Hypertrophie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Wanddicke <input type="text"/> mm

Universitätsklinikum Würzburg <small>Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität</small>		Würzburger Nebennieren-Inzidentalom-Studie zur Outcome-Erfassung (WISO)	Seite 9 (9)
Dr. med. M. Fassnacht	Patientennummer <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		

Prospektiver Teil / Patientenvisite

FD-Carotiden

Liegt Befund vor ja nein
 Stenosegrad in % rechts % links %

Osteodensitometrie

Wurde Osteodensitometrie durchgeführt ja nein
 Radius gesamt (T-Score) + - LWK 1-4 (T-Score) + -
 Radius Spongiosa (T-Score) + - Femur rechts gesamt (T-Score) + -
 Klinische Diagnose _____
 Lymphozyten-DNA ja nein
 Einwilligung ja nein

8 Literaturverzeichnis

1. Tanabe, A., et al., *Autonomy of cortisol secretion in clinically silent adrenal incidentaloma*. Horm Metab Res, 2001. 33(7): p. 444-50.
2. Chidiac, R.M. and D.C. Aron, *Incidentalomas. A disease of modern technology*. Endocrinol Metab Clin North Am, 1997. 26(1): p. 233-53.
3. Griffing, G.T., *A-I-D-S: the new endocrine epidemic*. J Clin Endocrinol Metab, 1994. 79(6): p. 1530-1.
4. Rossi, R., et al., *Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85(4): p. 1440-8.
5. Terzolo, M., et al., *Management of adrenal incidentaloma*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009. 23(2): p. 233-43.
6. Angeli, A. and M. Terzolo, *Adrenal incidentaloma--a modern disease with old complications*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. 87(11): p. 4869-71.
7. Lewinsky, B.S., et al., *The clinical and pathologic features of "non-hormonal" adrenocortical tumors. Report of twenty new cases and review of the literature*. Cancer, 1974. 33(3): p. 778-90.
8. Yankaskas, B.C., et al., *Delayed complications from fine-needle biopsies of solid masses of the abdomen*. Invest Radiol, 1986. 21(4): p. 325-8.
9. Casola, G., et al., *Unsuspected pheochromocytoma: risk of blood-pressure alterations during percutaneous adrenal biopsy*. Radiology, 1986. 159(3): p. 733-5.
10. Lumachi, F., et al., *Fine-needle aspiration cytology of adrenal masses in noncancer patients: clinicoradiologic and histologic correlations in functioning and nonfunctioning tumors*. Cancer, 2001. 93(5): p. 323-9.
11. Commons, R.R. and C.P. Callaway, *Adenomas of the adrenal cortex*. Arch Med Interna, 1948. 81(1): p. 37-41.
12. Grumbach, M.M., et al., *Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma")*. Ann Intern Med, 2003. 138(5): p. 424-9.

13. Kloos, R.T., et al., *Incidentally discovered adrenal masses*. *Cancer Treat Res*, 1997. 89: p. 263-92.
14. Fassnacht, M., W. Kenn, and B. Allolio, *Adrenal tumors: how to establish malignancy ?* *J Endocrinol Invest*, 2004. 27(4): p. 387-99.
15. *NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma")*. *NIH Consens State Sci Statements*, 2002. 19(2): p. 1-25.
16. Classen, M., V. Diehl, and K. Kochsiek, *Innere Medizin*, 2003, Urban & Fischer: München, Jena. p. 1486-1503.
17. Nies, C. *Nebenniere.de*. Available from: <http://www.nebenniere.de/infoarzt-anatomie.htm>.
18. Harrison, *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Vol. 17th edition. 2008: McGraw-Hill Professional.
19. Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., *Prometheus Hals und Innere Organe: LernAtlas der Anatomie*, 2005, Thieme: Stuttgart. p. 220-221.
20. Reincke, M., et al., *Adrenal incidentalomas: a manifestation of the metabolic syndrome?* *Endocr Res*, 1996. 22(4): p. 757-61.
21. Bulow, B., et al., *Adrenal incidentaloma - follow-up results from a Swedish prospective study*. *Eur J Endocrinol*, 2006. 154(3): p. 419-23.
22. Kasperlik-Zaluska, A.A., et al., *Incidentally discovered adrenal tumors: a lesson from observation of 1,444 patients*. *Horm Metab Res*, 2008. 40(5): p. 338-41.
23. Lockhart, M.E., J.K. Smith, and P.J. Kenney, *Imaging of adrenal masses*. *Eur J Radiol*, 2002. 41(2): p. 95-112.
24. Erbil, Y., et al., *Evaluation of the cardiovascular risk in patients with subclinical Cushing syndrome before and after surgery*. *World J Surg*, 2006. 30(9): p. 1665-71.
25. Toniato, A., et al., *Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study*. *Ann Surg*, 2009. 249(3): p. 388-91.
26. Mitchell, I.C., et al., *"Subclinical Cushing's syndrome" is not subclinical: improvement after adrenalectomy in 9 patients*. *Surgery*, 2007. 142(6): p. 900-5; discussion 905 e1.

27. Midorikawa, S., et al., *The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma by surgical resection*. Clin Endocrinol (Oxf), 2001. 54(6): p. 797-804.
28. Bernini, G., et al., *Anthropometric, haemodynamic, humoral and hormonal evaluation in patients with incidental adrenocortical adenomas before and after surgery*. Eur J Endocrinol, 2003. 148(2): p. 213-9.
29. Nunes, M.L., et al., *Late-night salivary cortisol for diagnosis of overt and subclinical Cushing's syndrome in hospitalized and ambulatory patients*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. 94(2): p. 456-62.
30. Bovio, S., et al., *[Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas]*. Recenti Prog Med, 2006. 97(1): p. 6-15.
31. Terzolo, M., et al., *Subclinical Cushing's syndrome*. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2007. 51(8): p. 1272-9.
32. Terzolo, M., et al., *Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2005. 34(2): p. 423-39, x.
33. Terzolo, M., et al., *Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma*. Clin Endocrinol (Oxf), 1998. 48(1): p. 89-97.
34. Terzolo, M., et al., *Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome?* J Clin Endocrinol Metab, 2002. 87(3): p. 998-1003.
35. Terzolo, M., et al., *Subclinical Cushing's syndrome*. Pituitary, 2004. 7(4): p. 217-23.
36. Mantero, F., et al., *A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85(2): p. 637-44.
37. Saeger, W., *Histopathological classification of adrenal tumours*. Eur J Clin Invest, 2000. 30 Suppl 3: p. 58-62.
38. Harris, D.A., et al., *Review of surgical management of aldosterone secreting tumours of the adrenal cortex*. Eur J Surg Oncol, 2003. 29(5): p. 467-74.
39. Reincke, M.e.a., *Diagnostik und Therapie des primären Hyperaldosteronismus: Ergebnisse des deutschen Conn-Registers: 555 Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus*. Dtsch Arztebl Int 2009; 106(18): 305-11; DOI: 10.3238/arztebl.2009.0305, 2009.

40. Alexander, K., Daniel, K., Diener, H.-Chr., Freund, M., Köhler, H., Matern, S. *Endokrinologie*. Thieme's Innere Medizin, 1999.
41. Fassnacht, M., et al., [*Arterial hypertension and subclinical Cushing's syndrome*]. *MMW Fortschr Med*, 2010. 152(7): p. 39-41.
42. Yaneva, M., et al., *Midnight salivary cortisol for the initial diagnosis of Cushing's syndrome of various causes*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(7): p. 3345-51.
43. Findling, J.W., H. Raff, and D.C. Aron, *The low-dose dexamethasone suppression test: a reevaluation in patients with Cushing's syndrome*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(3): p. 1222-6.
44. Mancini, T., et al., *High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004. 61(6): p. 768-77.
45. Koschker, A.C., et al., *Adrenocortical carcinoma -- improving patient care by establishing new structures*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2006. 114(2): p. 45-51.
46. Groussin, L., et al., *18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(5): p. 1713-22.
47. Fassnacht, M. and B. Allolio, *Clinical management of adrenocortical carcinoma*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009. 23(2): p. 273-89.
48. Libe, R., A. Fratticci, and J. Bertherat, *Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management*. *Endocr Relat Cancer*, 2007. 14(1): p. 13-28.
49. Abiven, G., et al., *Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(7): p. 2650-5.
50. Johanssen, S., Fassnacht, M., Brix, D., Koschker, A.-C., Hahner, S., Riedmiller, H., Allolio, B. *Das Nebennierenrindenzinom*. *Der Urologe*, 2008. 172-181.
51. Fassnacht, M., et al., *New targets and therapeutic approaches for endocrine malignancies*. *Pharmacol Ther*, 2009. 123(1): p. 117-41.

52. Fassnacht, M., et al., *Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(11): p. 4501-4.
53. Stojadinovic, A., et al., *Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic, and molecular characterization*. J Clin Oncol, 2002. 20(4): p. 941-50.
54. Terzolo, M., et al., *Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma*. N Engl J Med, 2007. 356(23): p. 2372-80.
55. Donckier, J.E. and L. Michel, *Phaeochromocytoma: state-of-the-art*. Acta Chir Belg, 2010. 110(2): p. 140-8.
56. Amar, L., et al., *Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma*. J Clin Oncol, 2005. 23(34): p. 8812-8.
57. Gimenez-Roqueplo, A.P., et al., *Phaeochromocytoma, new genes and screening strategies*. Clin Endocrinol (Oxf), 2006. 65(6): p. 699-705.
58. Jimenez, C., et al., *Review: Should patients with apparently sporadic pheochromocytomas or paragangliomas be screened for hereditary syndromes?* J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(8): p. 2851-8.
59. Adler, J.T., et al., *Pheochromocytoma: current approaches and future directions*. Oncologist, 2008. 13(7): p. 779-93.
60. Arnaldi, G., et al., *Adrenal incidentaloma*. Braz J Med Biol Res, 2000. 33(10): p. 1177-89.
61. Gifford, R.W., Jr., W.M. Manger, and E.L. Bravo, *Pheochromocytoma*. Endocrinol Metab Clin North Am, 1994. 23(2): p. 387-404.
62. Lehnert, H., Bornstein, S., Scherbaum, W., *Thieme's Innere Medizin*, 1999. p. 210-215.
63. Karagiannis, A., et al., *Pheochromocytoma: an update on genetics and management*. Endocr Relat Cancer, 2007. 14(4): p. 935-56.
64. Prys-Roberts, C., *Phaeochromocytoma--recent progress in its management*. Br J Anaesth, 2000. 85(1): p. 44-57.
65. Comstock, J.M., et al., *Composite pheochromocytoma: a clinicopathologic and molecular comparison with ordinary pheochromocytoma and neuroblastoma*. Am J Clin Pathol, 2009. 132(1): p. 69-73.

66. Xu, Y., et al., *CT characteristics of primary retroperitoneal neoplasms in children*. Eur J Radiol, 2010.
67. Rondeau, G., et al., *Clinical and biochemical features of seven adult adrenal ganglioneuromas*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95(7): p. 3118-25.
68. Tarcoveanu, E., et al., *Adrenal schwannoma*. JSLS, 2009. 13(1): p. 116-9.
69. Piga, A., et al., *Metastatic tumors of the adrenals*. Minerva Endocrinol, 1995. 20(1): p. 79-83.
70. Lutz, A., et al., *Adrenocortical function in patients with macrometastases of the adrenal gland*. Eur J Endocrinol, 2000. 143(1): p. 91-7.
71. Masserini, B., et al., *The limited role of midnight salivary cortisol levels in the diagnosis of subclinical hypercortisolism in patients with adrenal incidentaloma*. Eur J Endocrinol, 2009. 160(1): p. 87-92.
72. Reincke, M., et al., *Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": comparison with adrenal Cushing's syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 1992. 75(3): p. 826-32.
73. Chiodini, I., et al., *Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis*. Ann Intern Med, 2007. 147(8): p. 541-8.
74. Terzolo, M., et al., *Midnight serum cortisol as a marker of increased cardiovascular risk in patients with a clinically inapparent adrenal adenoma*. Eur J Endocrinol, 2005. 153(2): p. 307-15.
75. Catargi, B., et al., *Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88(12): p. 5808-13.
76. Garrapa, G.G., et al., *Body composition and metabolic features in women with adrenal incidentaloma or Cushing's syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. 86(11): p. 5301-6.
77. Osella, G., et al., *The patients with incidentally discovered adrenal adenoma (incidentaloma) are not at increased risk of osteoporosis*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. 86(2): p. 604-7.
78. Fernandez-Real, J.M., et al., *Study of glucose tolerance in consecutive patients harbouring incidental adrenal tumours. Study Group of Incidental Adrenal Adenoma*. Clin Endocrinol (Oxf), 1998. 49(1): p. 53-61.

79. Mansmann, G., et al., *The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management*. *Endocr Rev*, 2004. 25(2): p. 309-40.
80. Kievit, J. and H.R. Haak, *Diagnosis and treatment of adrenal incidentaloma. A cost-effectiveness analysis*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2000. 29(1): p. 69-90, viii-ix.
81. Al-Hawary, M.M., I.R. Francis, and M. Korobkin, *Non-invasive evaluation of the incidentally detected indeterminate adrenal mass*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2005. 19(2): p. 277-92.
82. Tauchmanova, L., et al., *Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(11): p. 4872-8.
83. Bulow, B. and B. Ahren, *Adrenal incidentaloma--experience of a standardized diagnostic programme in the Swedish prospective study*. *J Intern Med*, 2002. 252(3): p. 239-46.
84. Libe, R., et al., *Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas*. *Eur J Endocrinol*, 2002. 147(4): p. 489-94.
85. Blake, M.A., et al., *Distinguishing benign from malignant adrenal masses: multi-detector row CT protocol with 10-minute delay*. *Radiology*, 2006. 238(2): p. 578-85.
86. Fontana, D., et al., *What is the role of ultrasonography in the follow-up of adrenal incidentalomas? The Gruppo Piemontese Incidentalomi Surrenalicci*. *Urology*, 1999. 54(4): p. 612-6.
87. Goerg, C., et al., *Adrenal masses in lung cancer: sonographic diagnosis and follow-up*. *Eur J Cancer*, 1992. 28A(8-9): p. 1400-3.
88. Honigschnabl, S., et al., *How accurate is MR imaging in characterisation of adrenal masses: update of a long-term study*. *Eur J Radiol*, 2002. 41(2): p. 113-22.
89. Heinz-Peer, G., et al., *Characterization of adrenal masses using MR imaging with histopathologic correlation*. *AJR Am J Roentgenol*, 1999. 173(1): p. 15-22.
90. Cieszanowski, A. and M. Dukaczewska, *[Imaging of adrenal glands--overview and examination techniques]*. *Wiad Lek*, 2002. 55(7-8): p. 430-7.

91. Yip, L., et al., *The adrenal mass: correlation of histopathology with imaging*. Ann Surg Oncol, 2010. 17(3): p. 846-52.
92. Maurea, S., et al., *Diagnostic accuracy of chemical-shift MR imaging to differentiate between adrenal adenomas and non adenoma adrenal lesions*. Radiol Med, 2006. 111(5): p. 674-86.
93. Caoili, E.M., et al., *Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT*. Radiology, 2002. 222(3): p. 629-33.
94. Song, J.H., F.S. Chaudhry, and W.W. Mayo-Smith, *The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy*. AJR Am J Roentgenol, 2008. 190(5): p. 1163-8.
95. Ansquer, C., et al., *¹⁸F-FDG PET/CT in the characterization and surgical decision concerning adrenal masses: a prospective multicentre evaluation*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010. 37(9): p. 1669-78.
96. Metser, U., et al., *¹⁸F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses*. J Nucl Med, 2006. 47(1): p. 32-7.
97. Boland, G.W., et al., *PET/CT for the characterization of adrenal masses in patients with cancer: qualitative versus quantitative accuracy in 150 consecutive patients*. AJR Am J Roentgenol, 2009. 192(4): p. 956-62.
98. Sung, Y.M., et al., *(¹⁸F)-FDG PET versus (¹⁸F)-FDG PET/CT for adrenal gland lesion characterization: a comparison of diagnostic efficacy in lung cancer patients*. Korean J Radiol, 2008. 9(1): p. 19-28.
99. Lamki, L.M., *Tissue characterization in nuclear oncology: its time has come*. J Nucl Med, 1995. 36(2): p. 207-10.
100. Gross, M.D., et al., *The scintigraphic imaging of endocrine organs*. Endocr Rev, 1984. 5(2): p. 221-81.
101. Khan, T.S., et al., *¹¹C-metomidate PET imaging of adrenocortical cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003. 30(3): p. 403-10.
102. Maurea, S., et al., *The diagnostic role of radionuclide imaging in evaluation of patients with nonhypersecreting adrenal masses*. J Nucl Med, 2001. 42(6): p. 884-92.

103. Hahner, S., et al., [123 I]Iodometomidate for molecular imaging of adrenocortical cytochrome P450 family 11B enzymes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(6): p. 2358-65.
104. Stepan, V., *Die Diagnose des Cushing-Syndroms*. *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian*, 2009. 2 (1): p. 7-11.
105. Duplessis, C., et al., *Salivary and free serum cortisol evaluation*. *Mil Med*, 2010. 175(5): p. 340-6.
106. Carroll, T., H. Raff, and J.W. Findling, *Late-night salivary cortisol measurement in the diagnosis of Cushing's syndrome*. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2008. 4(6): p. 344-50.
107. Nieman, L.K., et al., *The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(5): p. 1526-40.
108. Lenders, J.W., et al., *Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best?* *JAMA*, 2002. 287(11): p. 1427-34.
109. Young, W.F., Jr., *Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass*. *N Engl J Med*, 2007. 356(6): p. 601-10.
110. Rossi, G.P., et al., *A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients*. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 48(11): p. 2293-300.
111. McKenzie, T.J., et al., *Aldosteronomas--state of the art*. *Surg Clin North Am*, 2009. 89(5): p. 1241-53.
112. Diederich, S. *Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus*. 2005; Available from:
http://www.endokrinologikum.com/upload/files/infoblaetter/z_infoblaetter_35_051220_Infoblatt_Aerzte_Diagnostik_des_primaeren_Hyperaldosteronismus.pdf.
113. Young, W.F., et al., *Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism*. *Surgery*, 2004. 136(6): p. 1227-35.
114. Cordera, F., et al., *Androgen-secreting adrenal tumors*. *Surgery*, 2003. 134(6): p. 874-80; discussion 880.
115. Barzon, L., et al., *Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(2): p. 520-6.

116. Bernini, G.P., et al., *Long-term morphological and hormonal follow-up in a single unit on 115 patients with adrenal incidentalomas*. Br J Cancer, 2005. 92(6): p. 1104-9.
117. Wilson, P.W., et al., *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories*. Circulation, 1998. 97(18): p. 1837-47.
118. Papanicolaou, D.A., et al., *Nighttime salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. 87(10): p. 4515-21.
119. Viardot, A., et al., *Reproducibility of nighttime salivary cortisol and its use in the diagnosis of hypercortisolism compared with urinary free cortisol and overnight dexamethasone suppression test*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90(10): p. 5730-6.
120. Kidambi, S., H. Raff, and J.W. Findling, *Limitations of nocturnal salivary cortisol and urine free cortisol in the diagnosis of mild Cushing's syndrome*. Eur J Endocrinol, 2007. 157(6): p. 725-31.
121. Yener, S., et al., *Non-functioning adrenal incidentalomas are associated with elevated D-dimer levels*. J Endocrinol Invest, 2009. 32(4): p. 338-43.
122. Pecori Giraldi, F., et al., *Specificity of first-line tests for the diagnosis of Cushing's syndrome: assessment in a large series*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(11): p. 4123-9.
123. Yener, S., et al., *Prospective evaluation of tumor size and hormonal status in adrenal incidentalomas*. J Endocrinol Invest, 2010. 33(1): p. 32-6.
124. *2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension*. J Hypertens, 2003. 21(6): p. 1011-53.
125. Emral, R., et al., *Prevalence of subclinical Cushing's syndrome in 70 patients with adrenal incidentaloma: clinical, biochemical and surgical outcomes*. Endocr J, 2003. 50(4): p. 399-408.
126. Halaris, A., *Comorbidity between depression and cardiovascular disease*. Int Angiol, 2009. 28(2): p. 92-9.

127. Nemeroff, C.B. and P.J. Goldschmidt-Clermont, *Heartache and heartbreak--the link between depression and cardiovascular disease*. Nat Rev Cardiol, 2012. 9(9): p. 526-39.
128. Steptoe, A. and M. Kivimaki, *Stress and cardiovascular disease*. Nat Rev Cardiol, 2012. 9(6): p. 360-70.

Danksagung

„Nichts kann den Menschen mehr stärken als das Vertrauen, das man ihm entgegenbringt.“

Adolf von Harnack

An erster Stelle möchte ich mich bei denen bedanken, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre: Den Personen, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen und dafür zum Teil lange Anfahrten, Wartezeiten, mehrmalige Vorstellungen und stationäre Aufenthalte in Kauf nahmen. Ihnen gilt mein besonderer Dank. Sie waren die ersten Patienten, die ich im Rahmen meiner Ausbildung zur Ärztin eigenständig betreute und mich durch die durchweg positiven Erfahrungen, die ich mit ihnen machte, in meiner Berufswahl bestärkten. Ich wünsche ihnen alles erdenklich Gute.

Als nächstes möchte ich mich bei *Prof. Dr. med. Martin Fassnacht-Capeller* und *Priv.-Doz. Dr. med. Stefanie Hahner* bedanken, die die Idee zu dieser Arbeit hatten und den Grundstein legten. Sie haben mich als junge Studentin in das klinische und wissenschaftliche Denken und Handeln eingeführt und damit auch Grundsteine für mein ärztliches Handeln gelegt.

Mein ganz besonderer Dank gilt Prof. Dr. Martin Fassnacht-Capeller, der während der Jahre meiner Arbeit ein außergewöhnliches Engagement zeigte, welches gerade auch in Anbetracht der mannigfaltig anderweitigen Verpflichtungen und Verantwortungen, denen er nachkommen muss und möchte, mehr als vorbildlich war. Mir das Gefühl gebend, stets ansprechbar zu sein, habe ich besonders unsere offene, direkte und kritikfähige Kommunikation sehr geschätzt. Die zahlreichen Gespräche und Treffen brachten nicht nur fachlich neue Impulse, sondern auch menschlich. Ich wünsche ihm, dass er sich seine begeisternde und motivierende Art bewahren kann und weiterhin den Spagat zwischen Beruf und Familie meistert.

Auch den *medizinisch-technischen Assistentinnen* des endokrinologischen Labors möchte ich danken, die immer ansprechbar waren bei Unklarheiten und mir die

Grundlagen der Labordiagnostik näher brachten. Ein großes Dankeschön auch für die Mehrarbeit, die sie durch unsere Studie zu bewältigen hatten.

An dieser Stelle seien auch die *Assistenzärzte der Klinik* von 2006-2008 erwähnt, die sich im stationären und ambulanten Bereich um die Patienten kümmerten, die wir aus Zeitgründen nicht persönlich untersuchen konnten. Auch ihnen herzlichen Dank.

Abschließend danke ich meiner Familie, meinen Eltern, Brüdern und Großmüttern, für die bedingungslose Liebe und Unterstützung in all' den Jahren: Tenet arborem radix. Gestern – heute – morgen.