

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Allgemeine Einführung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie an 141 Patienten mit zufällig diagnostiziertem Nebennierentumor. Es wurden mit Hilfe eines Erhebungsbogens Daten bestimmt, die die epidemiologische Zusammensetzung des untersuchten Patientenkollektivs sowie morphologische und biochemische Parameter der Tumore selbst beschreiben. Anhand der erhobenen Daten, die unter Berücksichtigung des aktuellen Schrifttums ausgewertet wurden, ist ein einheitlicher diagnostischer und therapeutischer Algorithmus entwickelt worden, der Grundlage für prospektive Studien auf diesem Gebiet sein kann.

Durch die Entwicklung und den ständig ansteigenden Gebrauch von hochauflösenden bildgebenden Verfahren wie beispielsweise der Computertomographie (CT), der Magnetresonanztomographie (MRT) oder der Sonographie werden eine Reihe von Befunden an Organen erhoben, die bei den jeweiligen Untersuchungen nur zufällig dargestellt wurden, denen die Untersuchung aber eigentlich nicht galt. Die klinische Bedeutung solcher Zufallsbefunde ist häufig schwer zu beurteilen. Ein typisches Beispiel hierfür ist der zufällig entdeckte Nebennierentumor, den man heute in zunehmendem Maße diagnostiziert, ohne daß er auffällige klinische Symptome verursacht. Hierüber wurde erstmals 1982 von Prinz et al. berichtet (56). Diese Entwicklung führte dazu, daß solche Raumforderungen heute in viel früheren Stadien und wesentlich häufiger entdeckt werden als bisher. Für solche „Nebennierenzufallstumore“ hat sich in der angloamerikanischen Literatur der Begriff „Adrenal Incidentaloma“ (von incidentally = zufällig) (24) und im deutschsprachigen Raum der des Nebenniereninzidentaloms durchgesetzt, der im Folgenden beibehalten wird.

## 1.2 Definition

Ein Nebenniereninzidentalom (NNI) ist ein Nebennierentumor, der mit einer radiologischen Methode zufällig entdeckt wurde, ohne daß es vorher anamnestische oder klinische Hinweise auf ihn gab bzw. ohne daß diese Hinweise richtig erkannt oder interpretiert wurden (24). Die jeweilige Indikation zur radiologischen Untersuchung, die zur Entdeckung des Tumors geführt hat, ist also nicht die Abklärung der Nebennierenmorphologie. Zur Diagnose eines NNI sollten laut dieser Definition somit keine richtungsweisenden klinischen Symptome vorliegen, die auf eine Erkrankung der Nebennieren schließen lassen. Dennoch zeigten die Ergebnisse mehrerer Studien Hinweise für das gehäufte Auftreten von arterieller Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Adipositas und Diabetes mellitus in diesem Patientenkollektiv (21, 65, 71). Es kann derzeit jedoch nicht sicher entschieden werden, ob bei solchen Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil häufiger eine abdominelle Lokalisationsdiagnostik durchgeführt wird oder ob die Inzidenz von Nebenniereninzidentalomen in dieser Gruppe tatsächlich größer ist (60, 71).

Das NNI ist nicht durch eine bestimmte Histologie oder klinische Konstellation gekennzeichnet, sondern es umfaßt alle Raumforderungen im Bereich der Nebenniere. Am häufigsten findet man adrenokortikale Adenome (ACA), die gelegentlich endokrinologische Aktivität zeigen, jedoch meist inaktiv sind. Andere zufällig entdeckte Raumforderungen wie Phäochromozytome, Myelolipome, Neurinome oder Zysten treten in deutlich geringerer Häufigkeit auf. Sehr selten werden jedoch auch maligne Tumore oder Metastasen gefunden. Vor dem Hintergrund, daß die meisten zufällig entdeckten Raumforderungen im Bereich der Nebenniere klein und gutartig sind, ist in den letzten Jahren zunehmend versucht worden, das diagnostische und therapeutische Procedere bei Nachweis eines NNI zu standardisieren (60). Eine chirurgische Therapie ist sicherlich nur bei einer Minderheit der Patienten erforderlich und bedarf der genauen Indikation, insbesondere unter dem Gesichtspunkt, daß die Mortalität der unilateralen Adrenaektomie immerhin etwa 1 % beträgt (67). Ausgeschlossen von der Definition des NNI sind Tumore der Nebennieren bei Patienten mit malignen Erkrankungen, bei denen die Untersuchung im Rahmen von Staging-Untersuchungen oder einer Tumornachsorge durchgeführt wurde.

### **1.3 Häufigkeit von Nebenniereninzidentalomen**

Die Häufigkeit von NNI wird von verschiedenen Autoren sehr unterschiedlich angegeben. Bereits 1983 hat Copeland diese zwischen 1,4 und 8,7 % beschrieben und sich dabei auf Sektionsstudien bezogen (19).

Seither wurden mindestens 25 Sektionsstudien durchgeführt, die die Prävalenzen von NNI untersuchten (41, 66). Die großen Bandbreiten von Prävalenzen, die hier beschrieben sind, können darauf zurückgeführt werden, daß die Zusammensetzung der untersuchten Gruppen hinsichtlich des Alters oder bestehender Begleiterkrankungen sehr inhomogen war. Die mittlere Prävalenz von NNI in 87.065 Sektionen betrug 5,9 % (1,1 - 32 %) (41, 66).

Die Angaben über die mittlere Häufigkeit von NNI in Untersuchungen mit abdomineller Computertomographie (CT) bewegten sich bis vor kurzem noch zwischen 0,35 % und 4,36 % (40, 56), liegen heute jedoch durch die zunehmende Weiterentwicklung des Auflösungsvermögens der CT-Technik etwa in Höhe der Prävalenzen, die in Sektionsstudien beschrieben werden (76). Am häufigsten sind kleine Knoten mit einem Durchmesser von weniger als 2 cm, meist funktionell inaktive, benigne Nebennierenrindenadenome (19, 45, 50).

Das Auftreten von Nebennierentumoren ist altersabhängig, wobei in der fünften bis siebten Lebensdekade die Prävalenz am höchsten ist. In mindestens sechs Studien, bei denen die Computertomographie als Untersuchungsmethode eingesetzt wurde, ist diese Altersabhängigkeit belegt (1, 9, 16, 26, 34, 56). Beispielsweise zeigte sich eine Häufigkeit von NNI bei 20-29 jährigen Patienten von ca. 0,2 %, während bei 70 jährigen und älteren Patienten NNI mit einer Häufigkeit von 6,9 % gefunden wurden (76).

#### **1.4 Subklinisches Cushing-Syndrom bei Nebenniereninzidentalomen**

Das subklinische Cushing-Syndrom (SCS) ist die am häufigsten vorkommende endokrin aktive Entität, die bei Inzidentalompatienten gefunden wird (7, 16, 34, 38, 45, 55, 57). Es wurde erstmals 1981 im Rahmen der Abklärung von NNI beschrieben (17) und ist seither in einer ständig zunehmenden Anzahl von klinischen Studien untersucht worden (5, 8, 14, 16). In der Literatur wird der Begriff „Prä-Cushing-Syndrom“ und „subklinisches Cushing-Syndrom“ synonym gebraucht. Da ersterer jedoch ein Übergang in ein Cushing-Syndrom suggeriert, der eher als selten gilt (8), verwenden die meisten Autoren die Bezeichnung des subklinischen Cushing-Syndroms, der im Folgenden ebenfalls gebraucht wird. Beim SCS liegt eine teilautonome Produktion von Cortisol vor, wobei die Gesamtcortisolexkretion nicht oder nur leicht erhöht ist. Es finden sich bei Patienten mit subklinischem Cushing-Syndrom definitionsgemäß keine typischen klinischen Zeichen eines Hypercortisolismus, jedoch werden messbare, von der Norm abweichende endokrine Parameter beobachtet, die Ausdruck des autonomen Cortisolexzesses sind (30, 63, 75). Bereits im Jahre 1969 wurde in Sektionsstudien das SCS von Dobbie beschrieben, jedoch nicht erkannt (20). Er beschrieb 12 von 71 Nebennierentumore, die größer als 2 cm waren und bei denen sich eine Atrophie der kontralateralen Nebenniere fand, ohne dies als Zeichen einer erhöhten Cortisolexkretion der vergrößerten Nebenniere zu werten. Im Jahr 2000 beschrieben Young et al. die Prävalenz des SCS in einer Metaanalyse unter 2005 Inzidentalompatienten mit 5,3 % (76) und Mantero et al. 2000 in einer Multi-Center-Studie der Adrenal Incidentaloma Study Group of the Italian Society of Endocrinology (AISIE) mit 9,2 % (47), während Rossi et al. in einer prospektiven Studie an 50 Patienten bei 24 % der Patienten mit NNI ein SCS fanden (65). Hinweise auf eine erhöhte Cortisolexkretion erhält man durch ein eventuell supprimiertes adrenocorticotropes Hormon (ACTH), eine erhöhte Ausscheidung des freien Urincortisols (UFC), einen pathologisch ausfallenden Corticotropin-Releasing-Hormon Test (CRH-Test) oder eine aufgehobene bzw. pathologische Cortisol Tagesrhythmik. Das entscheidende diagnostische Kriterium ist jedoch die unzureichende Suppression des Cortisols im Dexamethason-Hemmtest (31, 32, 72).

In dieser Arbeit wurden die epidemiologischen und biochemischen Parameter bei Patienten mit SCS im untersuchten Kollektiv erhoben, ausgewertet und mit denen der aktuellen Literatur verglichen.

### **1.5 Ätiologie und Pathogenese von Nebennierentumoren**

Trotz zahlreicher Untersuchungen zur Pathogenese von zufällig entdeckten Nebennierentumoren (15, 25, 61) ist diese bisher ungeklärt. Die meisten dieser Tumore wurden als monoklonal beschrieben, so daß es in Folge einer onkogenen Mutation zu einer klonalen Expansion des entsprechenden Zellklons kommt. Für Inzidentalome verantwortliche Onkogene und Tumor-Suppressor-Gene sind bisher nicht in ausreichendem Maße identifiziert. Obwohl sich bei Patienten mit homozygotem oder heterozygotem 21-Hydroxylasemangel gehäuft Nebennierenknoten finden (35), scheint die Bedeutung eines diesbezüglichen Gendefekts im Gesamtkollektiv der Inzidentalome gering zu sein (12, 61). Zudem wurde diskutiert, ob Insulin, IGF I, IGF II oder andere Wachstumsfaktoren eine pathologische Bedeutung haben könnten (15, 25, 61). Diese Annahme (62) würde zwar die interessante Hypothese stützen, daß Inzidentalome gehäuft in Folge eines metabolischen Syndroms auftreten und nicht das metabolische Syndrom Folge von bereits bestehenden Inzidentalomen ist (71), ist bisher jedoch keineswegs gut begründet.