

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt
Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Diagnostische Merkmale von Nebennierenraumforderungen
in der B-Bild- und Kontrastsonographie**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Juliane Dammenhayn

aus Greifswald

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. J. Bauditz
2. Prof. Dr. med. H. Weiss
3. Prof. Dr. med. R. Büchsel

Datum der Promotion: 09.09.2011

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
1.1	Historisches	1
1.2	Allgemeines.....	1
1.3	Morphologie	2
1.4	Klassifikation der Nebennierenraumforderungen	3
1.5	Klinik der Nebennierentumore	4
1.6	Inzidentalome	5
1.7	Management des Inzidentaloms	7
1.8	Diagnostik der Nebennierentumore und Bedeutung der Differentialdiagnostik.....	8
1.8.1	Computertomographie und Magnetresonanztomographie	8
1.8.2	Nuklearmedizinische Verfahren.....	10
1.8.2.1	NP-59-Szintigraphie.....	10
1.8.2.2	MIBG-Szintigraphie.....	11
1.8.2.3	Octreotid-Szintigraphie	11
1.8.2.4	Positronenemissionstomographie	11
1.8.3	Sonographie.....	12
1.8.4	Grundlagen der Sonographie.....	14
1.8.4.1	B-Bild-Sonographie	14
1.8.4.2	Kontrastmittelsonographie	14
1.8.4.3	Kontrast-Puls-Verfahren	16
1.8.4.4	Endosonographie	16
1.9	Zielstellung	17
2	Methodik	18
2.1	Patienten	18
2.2	Untersucher	19
2.3	Untersuchungstechnik, Ablauf und Geräteeinstellung.....	19
2.4	Sonomorphologische Befunde	20
2.4.1	Fundamentales B-Bild.....	20
2.4.2	Echosignalverstärkte Sonographie	21
2.5	Statistik.....	22
3	Ergebnisse	23
3.1	Allgemeine Aussagen.....	23
3.2	Diagnosen.....	28
3.2.1	Klassifikation nach Hormonaktivität und Dignität	29
3.2.2	Inzidentalome	30
3.3	Sonomorphologie benigner und maligner Tumore	30
3.3.1	Grauwertbild.....	30
3.3.2	Vaskularisation.....	31
3.3.3	Logistische Regressionsanalyse	32
3.4	Sonomorphologie hormonaktiver und hormoninaktiver Tumore	33
3.4.1	Grauwertbild.....	33
3.4.2	Vaskularisation.....	34
3.4.3	Logistische Regressionsanalyse	35
3.5	Verhalten der verschiedenen Nebennierentumore im Grauwertbild und in der Kontrastmittelsonographie	36
3.5.1	Nebennierenrindenadenome.....	36

3.5.1.1	Hormonaktive vs. hormoninaktive Nebennierenadenome	37
3.5.2	Aldosteronproduzierende Adenome (Conn-Syndrom)	38
3.5.3	Kortisolproduzierende Adenome	39
3.5.4	Phäochromozytome	40
3.5.5	Nebennierenrindenzarzinome (adrenokortikale Karzinome).....	41
3.5.6	Nebennierenmetastasen	42
3.5.6.1	Primärtumore bei Nebennierenmetastasierung	43
3.5.7	Sonstige Nebennierentumore	43
3.6	Klinik und Hormonstatus	44
4	Diskussion	46
4.1	Epidemiologie	46
4.2	Ätiologie.....	48
4.3	Alters- und Geschlechterverteilung.....	49
4.4	Sonographische Darstellbarkeit.....	50
4.5	Sonographische Malignitätsmerkmale adrenaler Tumore.....	51
4.5.1	Klinische Relevanz der Kontrastmittelsonographie	53
4.6	Sonographische Merkmale endokrin aktiver adrenaler Tumore	57
4.6.1	Klinische Relevanz der Kontrastmittelsonographie	58
4.7	Fallbeispiele	58
4.7.1	Nebennierenrindenadenome	58
4.7.2	Aldosteronome	60
4.7.3	Subklinisches und manifestes Cushing-Syndrom	61
4.7.4	Metastasen	61
4.7.5	Phäochromozytom.....	64
4.7.6	Nebennierenrindenzarzinom	65
4.7.7	Sonstige Nebennierentumore	67
4.8	Weiterführende Diagnostik	68
4.8.1	Computertomographie (CT).....	68
4.8.1.1	Native Computertomographie	68
4.8.1.2	Dynamische kontrastmittelgestützte Computertomographie	69
4.8.1.3	Bedeutung von Spätaufnahmen in der dynamischen kontrastmittelgestützten CT	69
4.8.2	Magnetresonanztomographie (MRT).....	70
4.8.3	Endosonographie	70
4.8.4	Feinnadelbiopsie.....	71
4.9	Fehlerdiskussion.....	72
4.10	Résumé	73
5	Zusammenfassung	74
6	Literaturverzeichnis.....	77
7	Tabellenverzeichnis.....	89
8	Abbildungsverzeichnis	90
9	Abkürzungsverzeichnis	92
10	Eidesstattliche Erklärung.....	94
11	Danksagung	95
12	Lebenslauf	96

1 Einleitung

1.1 Historisches

Eine erstmalige Beschreibung der Nebennieren erfolgte durch Bartolomäus Eustachius (1520-1574), einem bedeutenden Anatom und Arzt der Renaissance, in anatomischen Zeichnungen aus dem Jahr 1564. Er beschrieb die paarigen Organe oberhalb des Nierenpols als „*glandulae quae renibus incumbent*“ (lat.: „*Drüsen, welche den Nieren aufliegen*“), ohne dass er ihnen eine Funktion zuordnete.

Die Funktion der Nebennieren war lange ungeklärt und wurde erst 1855 durch den britischen Arzt Thomas Addison (1793-1864) in Zusammenhang mit einem Krankheitsbild beschrieben. Er wies bei Patienten, die klinisch Symptome wie Schwäche, Anämie und eine Bronzefärbung der Haut aufwiesen, nach deren Tod eine Zerstörung oder makroskopische Veränderung der Nebennieren nach. Der Physiologe Brown-Séquard bestätigte Addisons Theorie anhand von Tierexperimenten, in welchen er durch Extirpation oder Teilentfernung der Nebennieren, die von Addison beschriebenen Krankheitssymptome oder gar eine Todesfolge beobachtete.

Die Erstbeschreibung von Nebennierenmark und Nebennierenrinde erfolgte durch Nagel bereits 1836, während die Entdeckung des Nebennierenmarkhormones erst 1897 durch John Jakob Abel gelang. Die Entdeckung des Kortisols erfolgte 1937 durch den amerikanischen Chemiker Edward C. Kendall, welcher dafür 1950 den Nobelpreis für Medizin erhielt.

1.2 Allgemeines

Diese Entdeckungen ebneten den Weg für das Verständnis der Nebenniere als komplexes endokrines Organ, welches durch die Produktion mehrerer Hormone in verschiedene Regelkreise eingreift. Über die in der Nebennierenrinde produzierten Hormone werden unter anderem der Salz- und Wasserhaushalt (Aldosteron), der Glukose- und Fettstoffwechsel (Kortisol) sowie die Entwicklung der Geschlechtsorgane (Androgene) reguliert. Im Nebennierenmark werden Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin) sezerniert, welche über eine Stimulation des

sympathischen Nervensystems verschiedene Organsysteme beeinflussen, so etwa die Blutdruckerhöhung, die Schweißsekretion, die Erweiterung der Atemwege und die Erhöhung des Blutzuckerspiegels.

Erkrankungen der Nebennieren können sich mit einer pathologischen Hormonsekretion (Conn-Syndrom [Aldosteron], Cushing-Syndrom [Kortisol], Phäochromozytom [Katecholamine]), als Hormonmangelsyndrome (Morbus Addison) oder als hormoninaktive Vergrößerungen (z. B. Adenome, Zysten, Lipome, Nebennierenkarzinome, Nebennierenmetastasen) manifestieren.

Die Diagnostik der Nebennierenerkrankungen beruht neben klinischer Symptomatik auf endokrinologischer Diagnostik und den drei bildgebenden Verfahren Sonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie.

Computertomographie und Magnetresonanztomographie stellen die derzeitigen Standardverfahren zur Bildgebung der Nebennieren dar. Die sonographische Darstellung der Nebennieren hingegen gilt als untersucherabhängig, besitzt jedoch aufgrund technischen Fortschrittes und breiter Verfügbarkeit das Potenzial einer wichtigen Ergänzung der Nebennierendiagnostik.

Das sonographische Untersuchungsspektrum hat sich zudem in den letzten zehn Jahren mit Einführung der Echosignalverstärker deutlich erweitert und ist damit differentialdiagnostisch von großem Nutzen. In der vorliegenden deskriptiven Untersuchung wird das Verhalten von Nebennierentumoren im fundamentalen B-Bild und mittels Kontrastmittelsonographie mit SonoVue® im Contrast-Pulse-Sequencing (CPS) untersucht.

1.3 Morphologie

Die Nebennieren gehören zu den retroperitonealen Bauchorganen und wiegen jeweils 8-10 g bei einer Größe von 10-12 mm. In der bildgebenden Diagnostik stellen sich die Nebennieren als invertiertes „Y“ oder „V“ bzw. triangular mit einem medialen und einem lateralen Schenkel dar. Die rechte Nebenniere befindet sich in unmittelbarer Nähe der Vena Cava Inferior und der rechten Niere, während sich die linke Nebenniere am oberen Pol der linken Niere abzeichnet.

Das Nebennierengewebe besteht zu 90 % aus einem mehrschichtigen Rinden- und zu 10 % Markanteil.

Der Kortex gliedert sich von außen nach innen in 3 Schichten: Zona glomerulosa (15 %), Zona fasciculata (75 %) und Zona reticularis (10 %).

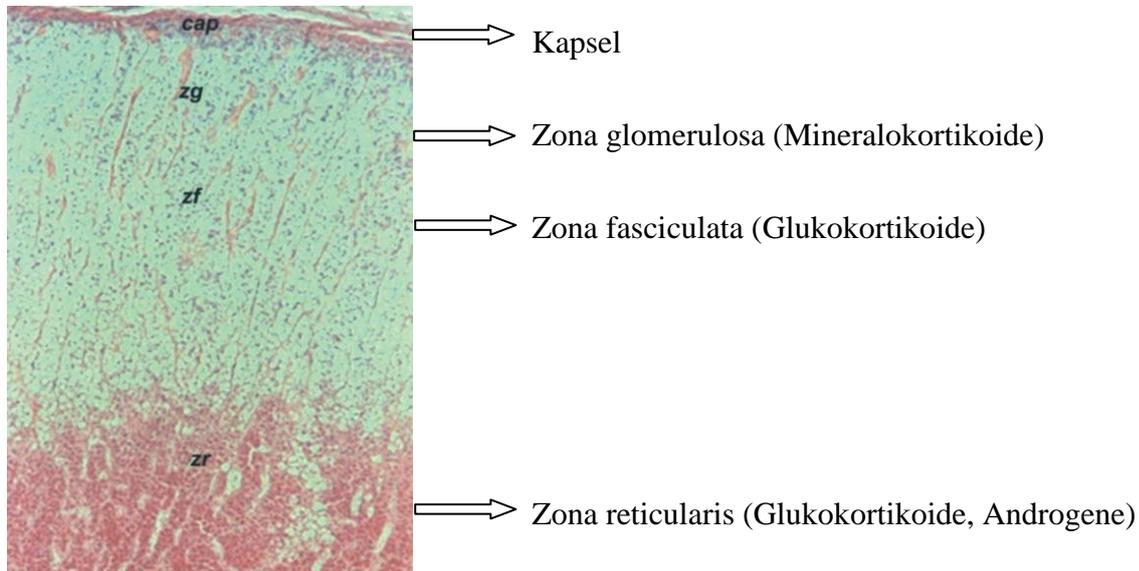


Abb. 1: histologischer Schnitt einer gesunden Nebennierenrinde; Nebennierenmark wurde nicht dargestellt (cap: Kapsel, zg: Zona glomerulosa, zf: Zona fasciculata, zr: Zona reticularis (Mansmann et al. 2004))

1.4 Klassifikation der Nebennierenraumforderungen

Das Spektrum der potentiellen Differentialdiagnosen von sogenannten Inzidentalomen ist im Folgenden (Tab.1, S. 4) zusammengefasst. Neben primären oder sekundären Neoplasien können auch bakterielle, virale, mykotische oder vaskuläre Erkrankungen ursächlich für die Genese von Nebennierentumoren sein.

Tumore der NN-Rinde	Adenome, Karzinome, noduläre Hyperplasien
Tumore des NN-Mark	Phäochromozytome, Ganglioneurine, Neuroblastome
andere NN-Tumore	Myelolipome, Metastasen, Hämangiome, Hamartome, Teratome, Lipome
Infektionen, Granulome, Infiltrationen	Abszesse, Amyloidose, Histoplasmose, Coccidiomykose, Tuberkulose, Sarkoidose, Zytomegalie
Zysten, Pseudozysten	parasitär, endothelial, degenerativ
Sonstige	pseudoadrenale Tumore, vaskuläre Läsionen renale, splenale oder pankreatische Läsionen technische Artefakte

Tab. 1: Einteilung der Nebennierenraumforderungen (Aron et al. 2001)

1.5 Klinik der Nebennierentumore

Endokrin aktive Nebennierentumore zeigen je nach Hormonsekretion typische Symptome. Phäochromozytome erreichen eine Prävalenz von 0,1-0,6 % bei Patienten mit arterieller Hypertonie. Als wegweisend in ihrer Diagnostik gilt die klassische Symptomtrias, bestehend aus Kopfschmerzen, Schweißausbrüchen und Palpitationen, kombiniert mit rezidivierenden paroxysmalen hypertensiven Entgleisungen.

Eine deutsche Studie von 200 Phäochromozytomen zeigt allerdings, dass diese typische Symptomkombination nur in 10 % der Fälle auftritt (Kopetschke et al. 2009). Da die klinischen Begleitsymptome häufig variieren, ist eine mittlere Verzögerung der Diagnosestellung bis zu 42 Monaten keine Seltenheit. Hypertensive Krisen werden in 51-94 % der Fälle angegeben, gefolgt von Palpitationen (65 %), Kopfschmerzen (62 %) und Schweißausbrüchen (61 %) (Andjelkovic et al. 2002, Baguet et al. 2004).

Das klinisch manifeste endogene Cushing-Syndrom tritt mit einer Inzidenz von 1:100000 deutlich seltener als das subklinische Cushing-Syndrom (SCS) mit 70:100000 auf (Schulte/Allolio 1996). Nur 15-20 % der endogenen Cushing-Syndrome stellen ACTH-unabhängige Erkrankungen dar (Nebennierenrindenadenome, Nebennierenkarzinome

und bilaterale noduläre Hyperplasien). Per definitionem bezeichnet das subklinische Cushing-Syndrom einen biochemisch nachweisbaren Hyperkortisolismus bei gleichzeitigem Fehlen typischer Stigmata wie des cushingoiden Habitus (Stammfettsucht, Mondgesicht, schlanke Extremitäten, Büffelnacken). Zu weiteren Symptomen des Hyperkortisolismus zählen unter anderem die Hautatrophie (75-85 %), Muskelschwäche (30-90 %), depressive Stimmungslage (60-95 %), Akne, Wundheilungsstörungen oder Neigung zu opportunistischen Infektionen. Eine prädiabetische Stoffwechsellage (40-90 %), arterielle Hypertonie (75-90 %), Osteoporose (75-85 %) und Übergewicht werden nicht nur beim manifesten Cushing-Syndrom beobachtet, sondern auch bei Patienten mit SCS (Caplan et al. 1994, Mantero et al. 2000, Barzon et al. 1998).

Therapieresistente Hypertonien vergesellschaftet mit einer Hypokaliämie sind richtungsweisend für die Diagnose des primären Hyperaldosteronismus. Die Erkrankung gilt als die häufigste Ursache sekundärer Hypertonien mit einer Prävalenz von 8-10 %. Da Studien gezeigt haben, dass in 60 % der Fälle eine Normokaliämie vorliegt, stellt die Hypokaliämie kein eindeutiges Diagnosekriterium dar (Bernini et al. 2002, Born-Frontsberg et al. 2009).

Nebennierenkarzinome sind sehr seltene aggressiv wachsende Tumore, die primär durch ihr rasches Größenwachstum und damit bedingte Symptome (z. B. Rückenschmerzen, Gewichtsverlust, B-Symptomatik) auffallen. Eine Meta-Analyse von 7 Studien (n = 602) hat in 62 % aller Karzinome eine Hormonaktivität nachgewiesen (Ng et al. 2003). Überwiegend wird eine autonome Kortisolsekretion bzw. Kortisol-Androgen-Sekretion mit cushingoider und virilisierender Begleitsymptomatik beschrieben (Wajchenberg et al. 2000).

Hormoninaktive Nebennierenrindenadenome stellen den überwiegenden Anteil aller Nebennierenraumforderungen (NN-RF) dar. Diese weisen keine spezifische endokrine Symptomatik auf. Da diese Tumore zufällig entdeckt werden, bezeichnet man sie als Inzidentalome.

1.6 Inzidentalome

Durch die Einführung moderner Schnittbildgebungen Anfang der achtziger Jahre wurde sich erstmals mit der differentialdiagnostischen Problematik der zufällig entdeckten

Nebennierentumore beschäftigt (Geelhoed et al. 1982, Prinz et al. 1982). Die Mehrheit dieser Tumore (ca. 80 %) ist benigne und hormoninaktiv, allerdings ist schätzungsweise 1 von 4.000 Inzidentalomen bösartig (Grumbach et al. 2003, Mantero et al. 2000).

Eine von Barry et al. (1998) durchgeführte 7-jährige sonographische Follow-Up-Studie von 224 Inzidentalomen (Durchmesser ≥ 2 cm) zeigte weder eine Entartung noch eine Hormonproduktion. Eine aktuellere Analyse mehrerer Verlaufs-Kontroll-Studien zu Inzidentalomen (Beobachtungszeitraum: mindestens 12 Monate) von Barzon et al. (2003) errechnete hingegen das Risiko für eine maligne Entartung mit 1:1000. Ebenfalls zeigte diese Analyse ein Größenwachstum von ≥ 1 cm in 5-25 % der Fälle (kumulatives Risiko 9 %) sowie die Entwicklung einer Hormonproduktion in 3,8 % der Fälle nach 12 Monaten und 7 % nach 5 Jahren, wobei Tumore über 3 cm hier ein höheres Risiko zeigen (Barzon et al. 2001, Libé et al. 2002). In einer weiteren Untersuchung wurde ein Risiko von 12,5 % für die Entwicklung eines manifesten Cushing Syndroms innerhalb von 12 Monaten bei vorbestehendem subklinischem Hyperkortisolismus errechnet (Rossi et al. 2000).

In Autopsiestudien konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz von Nebennierentumoren mit zunehmendem Alter steigt und ab dem siebzigsten Lebensjahr sogar bis zu 7 % erreichen kann. Ferner lag in 13 Autopsiestudien, die im Zeitraum zwischen 1941 und 1996 durchgeführt wurden, die mittlere Prävalenz der Inzidentalome bei 2,3 % (Kokko et al. 1967, Abecassis et al. 1985, Kloos et al. 1995, Barzon et al. 2003).

Die Häufigkeiten, mit denen Inzidentalome in älteren bildgebenden Untersuchungen entdeckt wurden, sind deutlich niedriger als die aus Autopsiestudien bekannten Prozentzahlen. Eine umfangreiche Studie (n = 40000) zu Ultraschallroutineuntersuchungen aus dem Jahr 1998 gibt die Prävalenz für Inzidentalome mit 0,1 % an (Masumori et al. 1998). In computer-tomographischen Untersuchungen von 1982 bis 1994 hingegen werden Prävalenzen von 0,35-1,9 % beschrieben (Prinz et al. 1982, Abecassis et al. 1985, Beldegrun et al. 1986, Herrera et al. 1991, Caplan et al. 1994).

Mit der Verbesserung der Technik in den letzten 15 Jahren, d. h. Einsatz von Dünnschichtverfahren und Spiral-CT, konnte die Auflösung und somit die Darstellung der Nebennieren in der CT deutlich optimiert werden.

Dies wird vor allem anhand der Ergebnisse einer aktuellen CT-Studie aus dem Jahr 2006 deutlich, in welcher die Prävalenz für Inzidentalome bei 4,4 % liegt (Bovio et al. 2006). Analog hierzu ist zu erwarten, dass mit der modernen Ultraschalltechnik heutzutage ebenfalls eine höhere Prävalenz als die zuvor genannte zu erreichen ist.

1.7 Management des Inzidentaloms

In Anbetracht der zunehmenden Häufigkeit von Inzidentalomen durch verbesserte bildgebende Methoden und einer alternden Gesellschaft mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für diese Diagnose, gewinnt die Diagnostik und Differentialdiagnostik dieser Tumore zunehmend an Bedeutung. Die Frage des erforderlichen diagnostischen Algorithmus bei Diagnose einer Nebennierenraumforderung wird daher zunehmend kontrovers diskutiert. Aufgrund der Uneinigkeit bezüglich des Prozedere inzidentell entdeckter Nebennierentumore wurde 2002 vom National Institute of Health (NIH) eine Konferenz einberufen und Empfehlungen für das Management dieser Tumore erstellt (Grumbach et al. 2003). In Kenntnis neuester Veröffentlichungen (Terzolo et al. 2009) und der Empfehlungen des Jahres 2002 sollte aktuell folgendermaßen vorgegangen werden:

Eine operative Therapie sollte angestrebt werden

- ab einer Tumorgöße > 4 cm und bei bildgebend suspekten Läsionen (nach Ausschluss des Vorliegens einer Metastasierung),
- bei Nachweis einer endokrinen Aktivität und
- bei einem Tumorwachstum von ≥ 1 cm.

Ein abwartendes Verhalten schließt bildgebende Verlaufskontrollen im Abstand von 6, 12 und 24 Monaten und ein jährliches Hormonscreening ein. Größenkonstante Nebennierenraumforderungen in zwei unterschiedlichen Bildgebungen in mindestens 6-monatigen Kontrollabständen und nachweislich fehlendem Hinweis auf eine Hormonproduktion über vier Jahre hinweg müssen nicht weiter kontrolliert werden (Grumbach et al. 2003).

1.8 Diagnostik der Nebennierentumore und Bedeutung der Differentialdiagnostik

1.8.1 Computertomographie und Magnetresonanztomographie

In der Nebennierendiagnostik stellen die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie die wichtigsten Verfahren dar. Die initiale CT-Untersuchung der Nebennieren erfolgt nativ und wird anhand der Absorptionswerte der Strahlen (Attenuierung) für verschiedene Gewebe evaluiert und in Hounsfield Units (HU) angegeben. Die Attenuierungswerte sind vom intrazytoplasmatischen Fettgehalt abhängig. Benigne Nebennierenadenome sind in 70 % der Fälle lipidreich und weisen daher geringere Attenuierungswerte als fettarme adrenokortikale Karzinome oder Metastasen auf (Lee et al. 1991, Singer et al. 1994, Korobkin et al. 1996, Outwater et al. 1996, Szolar et al. 1997).

Mehrere Studien konnten zeigen, dass ein Schwellenwert < 10 HU für die Diagnose des benignen Nebennierenadenoms eine hohe Sensitivität (60-89 %) und Spezifität (92-100 %) erzielt (vergleiche Tabelle 3). Da allerdings 30 % der Nebennierenadenome einen niedrigen Lipidgehalt aufweisen, sind diese Tumore nicht mit einer nativen CT von malignen Tumoren zu unterscheiden (Caoili et al. 2000, Peña et al. 2000). Bei nicht eindeutiger Befundlage erfolgen entweder eine CT mit jodhaltigem Kontrastmittel oder alternativ eine MRT in Chemical-Shift-Technik. Die Beurteilung des CT-Befundes erfolgt anhand des Auswaschungsgrades („wash-out“) des Kontrastmittels in Spätaufnahmen 10-15 min post injectionem.

Die MRT eignet sich aufgrund ihrer Feinauflösung zur Darstellung kleiner Läsionen (0,5-1 cm). Die Methode wird bei Patienten mit Jodallergie oder Kontraindikationen für Kontrastmittelapplikation angewandt. Ein weiterer Vorteil stellt die fehlende Röntgenstrahlung dar. Nachteilig wirken sich hingegen die eingeschränkte Verfügbarkeit der Technik und die hohen Kosten aus.

Die MRT in der Chemical-Shift-Technik beruht auf der unterschiedlichen Resonanzfrequenz von wasser- und lipidgebundenen Protonen und dadurch unterschiedlicher Signalmaxima bei verschiedenen Echozeiten. Der intrazelluläre Lipidgehalt ist die morphologische Grundlage für diese Bildgebung. In Abhängigkeit eines hohen intrazellulären Fettgehaltes zeigt sich ein deutlicher Signalverlust in den sogenannten Gegenphasen Bildern (opposed-phase) im Vergleich

zu den In-Phase-Bildern, so dass lipidreiche Nebennierenrindenadenome in den CS-Sequenzen sehr gut darstellbar sind. Metastasen weisen diesen typischen Signalabfall nicht auf, allerdings auch nicht die 20-30 % lipidarmen Adenome, so dass die Spezifität der Methode eingeschränkt ist. Da die Beurteilung der Nebennierenläsionen sowohl im CS-MRT als auch in der nativen CT auf der gleichen morphologischen Grundlage erfolgt (intrazellulärer Fettgehalt), wurden die Sensitivitäten der beiden Verfahren miteinander verglichen, ohne dass sich jedoch eine Methode verlässlicher als die andere erwies (Outwater et al. 1996).

Studie	Sensitivität in %	Spezifität in %	Anzahl der Läsionen
Korobkin et al. 1995	81	100	51
Outwater et al. 1996	87	92	58
Mayo Smith et al. 1995	100	82	46
Schwartz et al. 1995	80	100	68
Namimoto et al. 2001	100	100	28

Tab. 2: Differenzierung zwischen Adenomen und Metastasen mittels CS-MRT

Studie	Sensitivität in %	Spezifität in %	Anzahl der Läsionen
Lee et al. 1991	79	96	66
Singer et al. 1994	58	92	24
Szolar et al. 1997	61	100	78
Peña et al. 2000	89	100	101

Tab. 3: Differenzierung zwischen Adenom und malignem NN-Tumor oder Phäochromozytom mittels Nativ CT mit einem Schwellenwert < 10 HU

Sowohl kontrastmittelunterstütztes CT als auch MRT in Chemical-Shift-Technik zeigen eine hohe Sensitivität (80-95 %) und Spezifität (85-100 %) in der Differenzierung maligner und benigner Raumforderungen (vergleiche Tabelle 2 und Tabelle 23). Aufgrund einer breiteren Verfügbarkeit und geringerer Kosten erfolgt jedoch häufiger die primäre Durchführung einer Computertomographie.

Neben diesen schnittbildgebenden Techniken wurde die Nebennierendiagnostik in den letzten Jahren vor allem durch nuklearmedizinische Methoden erweitert ([¹³¹Jod]-Metaiodobenzylguanidin [MIBG]-Szintigraphie, [¹³¹Jod]-Methylnorcholesterol-Szintigraphie [NP-59], [¹¹¹In]-Octreotidszintigraphie). Mit diesen Verfahren ist die Darstellung einer gesteigerten metabolischen Aktivität von Nebennierentumoren möglich. Insbesondere in der Diagnostik der Phäochromozytome und maligner Raumforderungen, aber auch hormonaktiver benigner Adenome, haben sich diese Untersuchungen als sehr nützlich erwiesen.

1.8.2 Nuklearmedizinische Verfahren

1.8.2.1 NP-59-Szintigraphie

Ende der siebziger Jahre etablierte sich die szintigraphische Darstellung von Nebennierenrindentumoren mit Hilfe von radioaktiv markiertem Jod und einem Cholesterolanalogon (Methyl-Norcholesterol-[NP-59]), welches spezifisch die LDL-Rezeptoren adrenokortikaler Zellen markiert und auffällige fokale Läsionen mit vermehrter Aufnahme des Radionuklides (Uptake) detektiert. Dieses Uptake wurde dann mittels Gammakamera sichtbar gemacht. In zahlreichen Studien zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen mittels NP-59-Szintigraphie wurden Sensitivitäten von 71-100 % und Spezifitäten von 50-100 % angegeben, wobei die Sensitivität für endokrin aktive Nebennierenadenome 81 % und für hormoninaktive Adenome 89 % erreicht (Kloos et al. 1997, Gross et al. 1994, Barzon et al. 2001, Maurea et al. 2001, Yoh et al. 2008). Aufgrund der hohen Strahlenexposition und möglicher pharmakologischer Nebenwirkungen sollte die NP-59-Szintigraphie nur im Falle einer laborchemisch gesicherten Hormonproduktion bei in CT und/oder MRT nicht nachweisbarer Nebennierenraumforderung durchgeführt werden (Jockenhövel et al. 2001, Kurtaran et al. 2002). Durch den zunehmenden Einfluss der Positronenemissionstomographie verliert die NP-59-Szintigraphie allerdings zunehmend an Bedeutung.

1.8.2.2 MIBG-Szintigraphie

Die Darstellung chromaffiner Tumore gelang erstmalig in den achtziger Jahren mit Einführung des ^{131}Jod markierten Metaiodobenzylguanidin (MIBG). Bei MIBG handelt es sich um ein Analogon des Neurotransmitters Norepinephrin, welches sich über einen spezifischen Transportmechanismus in den Katecholaminspeichern der chromaffinen Zellen anreichert. Die Hauptindikation ist die Primär-, Rezidiv- und Lokalisationsdiagnostik von Phäochromozytomen sowie extraadrenaler Paragangliome. Hierbei sind die Metastasenlokalisierung und die Differenzierung zwischen Rezidiv- bzw. Narbengewebe von Bedeutung. Die kurative Therapie chromaffiner Tumore ist abhängig vom Ausschluss einer Multifokalität und/oder Metastasierung, so dass präoperativ immer eine MIBG-Szintigraphie durchgeführt werden muss. Hier werden Sensitivitäten von 85-90 % und Spezifitäten von 96-100 % erreicht. Ein Nachteil des Verfahrens ist die medikamentöse Schilddrüsenblockade und die Einnahme von Laxantien zur besseren Beurteilung des Abdomens (Maurea et al. 1993, Kaltsas et al. 2001).

1.8.2.3 Octreotid-Szintigraphie

Zur Detektion der adrenomedullären Tumore erwiesen sich radioaktiv markierte Somatostatinanaloge (Indium-, Jod-, Technetium-, oder Gallium- markiertes Pentatreotid), welche an Somatostatinrezeptoren binden und mittels Gamma-Kamera dargestellt werden können, als hilfreich. Dieses Verfahren wird vor allem häufig zur Diagnostik neuroendokriner Tumore eingesetzt und kommt in der Nebennierendiagnostik nur bei nicht eindeutig durch MIBG-Szintigraphie identifizierbaren Phäochromozytomen zum Einsatz (Krenning et al. 1993).

1.8.2.4 Positronenemissionstomographie

In der Nebennierendiagnostik konnte sich in den letzten Jahren zunehmend die Positronenemissionstomographie (PET) etablieren. In zahlreichen Studien konnte nachgewiesen werden, dass sich die Methode hervorragend für die Differenzierung von malignen und benignen Nebennierenläsionen eignet. Das radioaktiv markierte Glucose Analogon [^{18}F]-Fluorodeoxyglucose (18F-FDG), welches über Aktivität von Glucosetransportern gesteigerte metabolische Prozesse erfolgreich detektiert, akkumuliert typischerweise nur in malignen und nicht in benignen Läsionen. Mit diesem Verfahren werden Sensitivitäten von 93-100 % und

Spezifitäten von 90-94 % erreicht (Maurea et al. 1999, Gupta et al. 2001, Yun et al. 2001, Kumar et al. 2004, Blake et al. 2006, Elaini et al. 2007).

Aktuell wird zunehmend die Kombination von 18F-FDG-PET mit der CT angewandt. Dieses Verfahren ist der alleinigen PET überlegen, da neben der metabolischen Aktivität auch die Morphologie und das Kontrastmittelverhalten der Läsion analysiert werden können. So berichten Blake et al. (2006) von Sensitivitäten und Spezifitäten von 100 % in der Charakterisierung der Dignität von 41 Nebennierenläsionen. In umfangreichen Untersuchungen (n = 150) kamen Boland et al. (2009) zu ähnlichen Ergebnissen (Sensitivität 100 %, Spezifität 99 %). Jedoch stehen die 18F-FDG-PET bzw. 18F-FDG-PET-CT für die Routinediagnostik bisher aufgrund limitierter Verfügbarkeit, hoher Kosten und Strahlenbelastung nicht zur Verfügung.

1.8.3 Sonographie

Zu den Vorteilen der Sonographie gegenüber den bereits genannten diagnostischen Verfahren gehören die breite Verfügbarkeit, fehlende Strahlenbelastung und geringe Kosten. Nachteile stellen die Untersucherabhängigkeit des Verfahrens, eingeschränkte Untersuchungsbedingungen durch Darmgasüberlagerung oder die mangelhafte Darstellbarkeit sehr kleiner NN-Raumforderungen dar. Allerdings hat sich die sonographische Darstellbarkeit der Nebennieren in den letzten zwei Jahrzehnten durch technologischen Fortschritt in der Ultraschallgerätetechnik mit höherer Auflösung zunehmend verbessert. Während Anfang der achtziger Jahre die Sensitivität in der Darstellung von Nebennierentumoren noch bei 79 % lag (Abrams et al. 1982), erreichten Trojan et al. (2002) zwanzig Jahre später bereits eine Detektion der Tumore in 96 % der Fälle (siehe Tab. 4). Dietrich et al. (1997) konnten in einer Untersuchung zeigen, dass selbst die sonographische Darstellung gesunder Nebennieren mit einer hohen Sensitivität möglich ist (69 % linksseitig und 99 % rechtsseitig, siehe Tab. 5). Eine ältere Untersuchung aus dem Jahr 1980 hatte hier lediglich bei der Hälfte aller Patienten die linke Nebenniere und bei 78 % der Patienten die rechte Nebenniere darstellen können (Yeh et al. 1980).

Sonographische Detektion von NN- RF	Sensitivität	Spezifität	n
Abrams et al. 1982	79 %	61 %	112
Shimazui et al. 1989	86 %	n.d.	22
Päivänsalo et al. 1988	89 %	n.d	59
Wan et al. 1991	77 %	93 %	49
Liao et al. 2001	94 %	93 %	116
Trojan et al. 2002	96%	92 %	50

Tab. 4 : Vergleich der sonographischen Detektionsraten von NN-RF in Studien von 1982-2002

Sensitivität der Darstellbarkeit gesunder NN	links	rechts	N
Yeh et al. 1980	44 %	78 %	200
Päivänsalo. 1988	9 %	68 %	40 links / 55 rechts
Chang et al. 1996	97 %	n.d.	31
Dietrich et al. 1997 (transabdomineller US)	69 %	99 %	154
Dietrich et al. 1997 (endoskopischer US)	98 %	30 %	154 links / 20 rechts

Tab. 5: Vergleich der sonographischen Darstellbarkeit gesunder Nebennieren im Seitenvergleich

Im Gegensatz zur CT und MRT kann anhand des konventionellen Ultraschalls bisher keine verlässliche Aussage zur Dignität von NN-Tumoren gemacht werden.

Zum Ausschluss einer pathologischen Hormonproduktion ist eine endokrinologische Labordiagnostik (Bestimmung von Katecholaminen, Gluko- und Mineralokortikoiden; siehe auch Kapitel 2.1) erforderlich. In unklaren Fällen muss auf eine Feinnadelbiopsie zur zytologischen bzw. histologischen Identifikation zurückgegriffen werden.

Beim gegenwärtigen Stand der bildgebenden Diagnostik ist keine Artdiagnose möglich. Die Diagnosestellung erfolgt aus einer Kombination von Bildgebung, Labordiagnostik und Klinik. Entscheidend ist vor allem die Differenzierung der Dignität. Primär maligne Manifestationen, wie z. B. Nebennierenrindenzinome, müssen von sekundären Neoplasien, wie z. B. Metastasen oder Lymphomen, abgegrenzt werden, da sie verschiedene therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen. Des Weiteren ist die Abgrenzung der benignen Nebennierenraumforderungen in hormonaktive und hormoninaktive Tumore von Bedeutung, da

neben der Größe des Tumoren, die endokrine Aktivität die Schlüsselrolle in der Entscheidung über eine abwartende, eine medikamentöse oder eine operative therapeutische Strategie darstellt.

1.8.4 Grundlagen der Sonographie

1.8.4.1 B-Bild-Sonographie

Die Sonographie beruht auf drei Prinzipien: Reflexion, Schalleitung und Streuung der Ultraschallwellen an den Gewebegrenzflächen. Durch das Puls-Echo-Prinzip entstehen diagnostisch verwertbare Bilder. Es wird unterschieden in den A- und den B-Scan. Ersterer stellt die Amplituden (A-Scan) der Signalintensität von reflektierenden Echos auf einer Zeitachse dar, welche unter konstanter Schallgeschwindigkeit in eine Tiefenachse umgerechnet wird. Beim B-Scan werden Amplituden je nach Helligkeit (Brightness) einer Stufe zugeordnet, so dass aus den Signalamplituden helle und dunkle Punkte entstehen, welche dann wiederum ein Schnittbild ergeben.

1.8.4.2 Kontrastmittelsonographie

Die ersten Beobachtungen bezüglich Echosignalverstärker wurden bereits Ende der sechziger Jahre von Gramiak und Shah (1968) gemacht. Hier hatten sich intrakardial Echosignale nach raschen Kochsalzinjektionen dargestellt, welche auf kleinen Luftbläschen beruhten. Diese Lösungen waren jedoch sehr instabil und nicht lungengängig, so dass sie lange Zeit nur im Rahmen der kardialen Shuntdiagnostik zur Anwendung kamen.

Die in der echosignalverstärkten Sonographie genutzten Kontrastmittel bestehen aus Mikrobläschen (1-10 μm). Das Prinzip der Kontrastmitteldarstellung beruht auf der Injektion einer Suspension zusätzlicher Reflektoren (Mikrobläschen) in das Blut, die auf Grund des Impedanzsprunges an der Grenzfläche zwischen Blut und Gas in der Lage sind die Amplitude des Echosignales um ein Vielfaches zu verstärken (Echosignalverstärkung). Stabilität und Elastizität der Mikrobläschen sind notwendig, um nicht von den Scherkräften der Lungenkapillaren zerstört zu werden und um den Ultraschalldruckschwankungen zu widerstehen. Letztere können ansonsten eine sofortige Zerstörung der Bläschen durch die auftreffende Energie bewirken, womit eine Verlaufsbeobachtung unmöglich ist. (Wermke und Gassmann 1998). Durch die Entwicklung moderner Kontrastmittel mit verbesserter

Bläschenstabilität wurde das Anwendungsspektrum deutlich erweitert. Der Echosignalverstärker SonoVue[®] besteht aus Mikrobäschen (2,5 µm), welche gasförmiges Schwefelhexafluorid enthalten, das von einer Phospholipidhülle umschlossen wird.

Die in Tabelle 6 aufgeführten Kontrastmittel sind allesamt lungengängig und verteilen sich nach intravenöser Applikation im gesamten Blutkreislauf (blood-pool Kontrastmittel). Die intravasale Verteilung ist je nach Patient von Gewicht, Größe, Herzminutenvolumen und Metabolismus abhängig

Kontrastmittelname	Füllmaterial (Gas)	Hülle
Levovist [®]	Luft	Galaktose
Optison [®]	Perfluoropropan	Albumin
Albunex [®]	Luft	Albumin
SonoVue [®]	Schwefelhexafluorid	Phospholipide

Tab. 6: Verschiedene Kontrastmittel und deren Komponenten

SonoVue[®] wurde 2001 eingeführt und wird heute vor allem bei gastroenterologischen und kardiologischen Fragestellungen sowie zur makrovaskulären (z. B. zerebraler und peripherer Arterien, Portalvenen) und mikrovaskulären Darstellung (Charakterisierung fokaler Läsionen der Brust und der Leber) eingesetzt (Claudon et al. 2008).

SonoVue[®] zeichnet sich durch ausgeprägt harmonische Eigenschaften bei niedrigen Schallenergien aus. Eine gute Echosignalverstärkung mit nur minimaler Blasendestruktion wird dadurch erreicht, dass die Mikrobäschen bei amplituden- und phasenkodierten Pulsfolgen bereits unter einem niedrigen mechanischen Index oszillieren. Hiermit wird sichergestellt, dass keine Gewebeoberwellen entstehen, die eine hohe Artefakterate hervorrufen. Unter diesen Voraussetzungen wird eine kontinuierliche Beobachtung des Kontrastverlaufes unter Echtzeitbedingungen (sog. „real-time-Kontrastsonographie“) erreicht.

Nach Kontrastmittelapplikation stellen sich im Vergleich zum umliegenden Gewebe stark durchblutete Areale mikroblassenreich und wenig perfundierte Areale mikroblassenarm dar. Wird normales Gewebe durch Entzündung (Nekrose, Einblutung) zerstört, nimmt es an der Blutversorgung nicht mehr teil. Bei Destruktion durch eine Neoplasie kommt es in Abhängigkeit

von der Tumervaskularisierung zu einer vermehrten oder verminderten Ausbreitung von Kontrastmittel. Eine Kontrastmittelanreicherung im Gewebe, wie sie beispielsweise bei CT-Kontrastmittel zu beobachten ist, findet nicht statt. Ziel ist es, über die sonographische Darstellung der intratumoralen Gefäße und hämodynamischen Prozesse mittels Signalverstärker Rückschlüsse auf die Tumorart zu ziehen. In der Leberdiagnostik hat sich dieses Verfahren schon etablieren können. Mehrere Studien z. B. zu fokal nodulären Hyperplasien, Hämangiomen und malignen Lebertumoren konnten einen Zusammenhang zwischen Kontrastphänomenen und der Histologie aufzeigen (Rickes et al. 2004, Fan et al. 2006, Wermke 2006, Jang et al. 2007).

1.8.4.3 Kontrast-Puls-Verfahren

Das contrast-pulse-sequencing (CPS) als Technologie zur klinischen Anwendung von Kontrastmittelsonographie basiert auf amplituden- und phasenkodierten Pulsfolgen. Durch CPS wird die Echtzeitdarstellung des Mikroblassenstromes mit hoher Intensität bei guter Auflösung optimiert und damit die Spezifität und Sensitivität des Kontrastmittelultraschalles (KMUS) verbessert. Bei diesem Verfahren werden drei Impulse pro Bildzeile verwendet. Während zwei Pulse phaseninvertiert sind, liegt der dritte Puls phasengleich mit dem ersten vor, allerdings mit der halben Amplitude. Daraus resultiert, dass sowohl lineare als auch nichtlineare Oberwellen, einschließlich der Grundfrequenz, erkannt werden. Dazu werden nichtlineare Grundsignale und harmonische Kontrastmittelsignale höherer Ordnung kombiniert, so dass sich die Signaturen vom Kontrastmittel und vom Gewebe getrennt darstellen lassen, was die diagnostische Empfindlichkeit verbessert. Im Gegensatz zu üblichen Technologien mit geringer Eindringtiefe wie „tissue harmonic imaging“ (THI) oder „contrast harmonic imaging“ (CHI) wird im Kontrast-Puls-Verfahren eine hohe Eindringtiefe erreicht. Dies basiert auf der Nutzung nichtlinearer fundamentaler Schwingungen, welche die Auswertung niederfrequenter Signale großer Amplituden erlauben.

1.8.4.4 Endosonographie

Mit zunehmendem Einsatz des endoskopischen Ultraschalls konnte die Darstellbarkeit der gesunden Nebennieren und der NN-RF noch weiter optimiert werden (Dietrich et al. 1997, Chang et al. 1996). Die endosonographische Untersuchung der Nebennieren erfolgt mittels

longitudinalen Sektorscan-Schallkopfs. Die Endosonographie (EUS) erlaubt die bestmögliche Darstellbarkeit kleiner Raumforderungen, derzeit bereits NN-RF von 2-3 mm Durchmesser. (Kann et al. 2005). Des Weiteren ermöglicht die Endosonographie aufgrund ihrer hohen Auflösung die eindeutige Abgrenzung normaler Nebennieren von Nebennieren mit kleinsten pathologischen Veränderungen. Vor allem lässt sich die linke Nebenniere, welche mittels transabdominellem US schwierig darstellbar ist, mit einer Sensitivität von 97-98 % darstellen (Chang et al. 1996, Dietrich et al. 1997). Die rechtsseitige Darstellung der Nebenniere gestaltet sich aufgrund des im Magen liegenden Endoskopes deutlich schwieriger und wird teilweise nur in 30 % der Fälle erreicht (Dietrich et al. 1997).

1.9 Zielstellung

Das Ziel dieser Arbeit ist es, den Nutzen der Kontrastmittelsonographie zur Darstellung und Differentialdiagnostik von Nebennierenraumforderungen zu untersuchen.

Im Einzelnen ergaben sich folgende Fragestellungen:

1. Wie zuverlässig lassen sich NN-RF in der B-Bild- und Kontrastmittelsonographie darstellen?
2. Zeigen sich bezüglich morphologischer Kriterien, wie der Größe, Struktur oder Konturierung in der Grauwertsonographie Unterschiede zwischen malignen und benignen Tumoren bzw. hormonaktiven und hormoninaktiven Tumoren?
3. Welche Befunde zeigen sich in der echosignalverstärkten Sonographie in Abhängigkeit von Dignität und endokriner Aktivität?
4. Weisen verschiedene Nebennierenerkrankungen wie Phäochromozytome, Nebennierenkarzinome, kortisolproduzierende Tumore, Aldosteronome, hormoninaktive Adenome oder Metastasen charakteristische nativ- und kontrastmittelsonographische Befunde auf?

2 Methodik

2.1 Patienten

In der vorliegenden Untersuchung wurden insgesamt 208 B-Bild- und Kontrastmittelsonographien bei Patienten mit Nebennierenraumforderungen ausgewertet. Die Datenerhebung erfolgte in den Jahren 2005 bis 2008.

Die Untersuchung wurde in der Ultraschallabteilung der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie am Campus Mitte der Charité, Universitätsmedizin Berlin, durchgeführt.

Die Sonographie erfolgte entweder aufgrund eines in bildgebenden Verfahren (Sonographie, CT oder MRT) geäußerten Verdachtes auf eine Nebennierenraumforderung, einer neu aufgetretenen endokrinologischen Symptomatik oder im Rahmen einer Routineuntersuchung.

Insgesamt wurden 101 Patienten, davon 54 Frauen und 47 Männer, mit insgesamt 114 Nebennierenraumforderungen untersucht. In 32 Fällen erfolgte eine histologische Diagnosesicherung. In den anderen Fällen erfolgte die Diagnosesicherung durch die Kombination aus CT bzw. MRT und Hormondiagnostik. Alle nicht operierten Raumforderungen wurden über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten beobachtet. Die mittlere Beobachtungsdauer lag bei 32 Monaten (12 - 48 Monate).

Die hormonelle Diagnostik setzte sich zusammen aus

- Bestimmung der freien Metanephrine im Plasma und 24 h-Urin zur Sicherung eines Phäochromozytoms,
- 1 mg-Dexamethason Hemmttest zur Sicherung einer autonomen Kortisolsekretion und
- bei Vorliegen einer arteriellen Hypertonie der Bestimmung von Serumkalium, Serum-Aldosteron-Konzentration und Renin-Plasmaaktivität sowie deren Quotienten (Aldosteron/Renin-Ratio; ARR) zum Ausschluss eines Hyperaldosteronismus.

Eine fehlende Kortisolsuppression unter 50 nmol/L gilt als pathologisch und definiert einen Hyperkortisolismus. Die Folgediagnostik bei pathologischer Kortisolproduktion beinhaltet einen hochdosierten Dexamethasontest (8 mg) sowie eine Kortisolmessung im 24 h-Urin.

Differentialdiagnostisch bedeutsam ist es, zwischen einer autonomen Kortisolproduktion der Nebennieren und einer zentralen oder ektopen (paraneoplastischen) Kortisolsekretion zu unterscheiden.

Von einem primären Hyperaldosteronismus wird ab einer Serum-Aldosteron-Konzentration $\geq 0,5$ nmol/L und einer Aldosteron-Renin-Ratio > 30 gesprochen (Konsens des National Institute of Health 2002, Grumbach et al. 2003).

Bei Hinweisen auf einen primären Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom) folgte ein Kochsalzinfusionstest. Um einen idiopathischen Hyperaldosteronismus auszuschließen, wurde in einem Fall eine Nebennierenvenenkatheterisierung zur lokalen Hormonbestimmung durchgeführt.

Im Rahmen der Phäochromozytomdiagnostik erfolgte entweder eine MIBG-Szintigraphie, eine Octreotidszintigraphie oder eine ^{18}F -FDG-PET zur Ausbreitungs- und Lokalisationsevaluation. Ein Screening zum Nachweis einer Estradiol- oder Testosteronsekretion wurde aufgrund der extremen Seltenheit geschlechtshormonproduzierender Tumore nicht routinemäßig durchgeführt. Ausnahme bilden ein klinisch auffälliger Befund mit Virilisierung oder Feminisierung sowie der Verdacht auf ein adrenokortikales Karzinom (Mansmann et al. 2004).

In einzelnen Fällen mit Verdacht auf ein Nebennierenrindenzinom oder eine Nebennierenmetastase wurde zusätzlich eine ^{18}F -FDG-PET durchgeführt. In vier Fällen erfolgte eine Feinnadelpunktion zur histologischen Sicherung.

2.2 Untersucher

Die Untersuchungen wurden von zwei Ärzten der Medizinischen Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie der Charité Berlin durchgeführt, die über 28 bzw. 10 Jahre Sonographieerfahrung verfügen.

2.3 Untersuchungstechnik, Ablauf und Geräteeinstellung

Die Graubildsonographien wurden mit einem HDI 5000 (Philips) oder ACUSON „Sequoia“TM (Siemens) durchgeführt.

Die anschließende Kontrastmitteluntersuchung erfolgte mit dem ACUSON-Scanner unter Verwendung eines niedrigen mechanischen Index ($< 0,2$) mittels kodierter Puls-Sequenzen (CPS) nach intravenöser Bolusinjektion (2,0 ml) des Echosignalverstärkers SonoVue[®] (Bracco).

2.4 Sonomorphologische Befunde

Die Sonogramme von Patienten mit einer Nebennierenraumforderung wurden im elektronischen Datenarchiv der Abteilung für Sonographie der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie recherchiert und statistisch ausgewertet. Die Untersuchung wurde unter kontinuierlicher Zuweisung von stationären Patienten der Inneren Klinik, Charité Campus Mitte, durchgeführt. Des Weiteren wurden ambulante Patienten der Poliklinik für Endokrinologie der Charité Berlin untersucht.

2.4.1 Fundamentales B-Bild

Die untersuchten Raumforderungen wurden nach bestimmten sonographischen Kriterien begutachtet. Um eine statistische Auswertung zu ermöglichen, wurden die in der Befundbeschreibung verwendeten Termini standardisiert.

Die Lokalisation der Nebennierenraumforderung wurde hinsichtlich der Bezeichnung links, rechts oder beidseits, die Tumorgröße hinsichtlich des maximal angegebenen Durchmessers ausgewertet.

Die Struktur wurde im Vergleich zum umgebenden Gewebe entweder als

- homogen echoarm,
- homogen echoreich oder
- komplex bzw. inhomogen beschrieben.

Die Abgrenzbarkeit der Tumore zum umliegenden Gewebe definierten die zwei Sonographeure mit folgenden Adjektiven:

- glatt oder
- unregelmäßig und/oder infiltrativ.

2.4.2 Echosignalverstärkte Sonographie

Die echosignalverstärkte Untersuchung erfolgte mit einem Konvexschallwandler mit Centerfrequenzen von 1,1-2,2 MHz. Um eine optimale Oszillation der Mikrobläschen auf Insonationsebene zu erreichen und ein frühzeitiges Zerplatzen durch hohe Schallenergie zu vermeiden, wurde von den Untersuchern ein niedriger mechanischer Index von 0,21 für alle Kontrastmittelsequenzen gewählt. Als Standarddosis für Nebennierenuntersuchungen wurden dem liegenden Patienten 2,0 ml SonoVue[®] Suspension (Bracco) als Bolusinjektion in die Cubitalvene intravenös appliziert. Anschließend erfolgte eine zweite Bolusinjektion mit 10 ml 0,9 %iger Kochsalzlösung zur Gewährleistung einer optimalen Verteilung im Gefäßsystem. Während der Injektion blieben die Geräteparameter unverändert. Die Aufzeichnung der Kontrastmitteluntersuchung erfolgte durchschnittlich über mehrere Minuten post injectionem und wurde in digitaler Form gespeichert.

In wenigen Fällen musste die echosignalverstärkte Sonographie nach erneuter Bolusinjektion wiederholt werden. Beispiele hierfür waren eine Flexüendislokation, Bewegungsartefakte oder eine unzureichende Kontrastmitteldosierung.

Die Kontrastmittelaufnahme der Nebennierentumore wurde unterschieden durch die Termini schwach, kräftig und komplex. bzw inhomogen.

Eine schwache Kontrastmittelanreicherung bzw. Perfusion lässt auf eine gering ausgeprägte Vaskularisation schließen, während eine kräftige Kontrastanreicherung bzw. Perfusion auf gefäßreiche Tumore mit kräftiger bzw. stark ausgeprägter Vaskularisation schließen lässt. Der Begriff inhomogene Kontrastmittelanreicherung bezeichnet eine komplexe Vaskularisierung mit teilweise schwach vaskularisierten und teilweise kräftig vaskularisierten Arealen.

Im Folgenden werden daher analog zu den Begriffen schwache Kontrastmittelaufnahme, kräftige Kontrastmittelaufnahme und komplexe Kontrastmittelaufnahme die Termini

- schwache Vaskularisierung
- kräftige Vaskularisierung
- inhomogene bzw. komplexe Vaskularisierung

verwendet.

Die Beurteilung der Echogenität und der Perfusion erfolgte anhand des Vergleiches des Parenchyms der Nachbarorgane. Die Perfusion der linken Nebenniere wurde im Vergleich zum Milzparenchym, die rechte Nebenniere im Vergleich zum Leberparenchym analysiert.

Eine Bewertung der Perfusionsdynamik ist in der vorliegenden Untersuchung nicht erfolgt. Die Perfusion wurde danach beurteilt, ob sich eines der oben genannten Perfusionsmerkmale (schwach vaskularisiert, kräftig vaskularisiert, komplex vaskularisiert) in der erwarteten Perfusionszeit (maximal 5 min post injectionem) zeigten. Ob sich innerhalb der arteriellen Phase zeitliche Unterschiede zwischen verschiedenen Nebennierenraumforderungen zeigten, wurde nicht näher analysiert.

Eine Einteilung in Perfusionsstadien, hinsichtlich arterieller Phase, portaler Phase und Spätphase, wie es beispielsweise von der Kontrastmittelsonographie der Leber bekannt ist, erfolgte in dieser Studie nicht.

Um zu evaluieren, ob die Untersuchungsbedingungen durch Adipositas eingeschränkt sind, wurde bei 92 Patienten Größe und Gewicht dokumentiert und der BMI berechnet. Die Abbildungsqualität der Nebennierenregion wurde hierfür in gut bis sehr gut bei vollständiger Darstellbarkeit der NN-Region und mäßig bei jeweils nur partieller Einsehbarkeit der Region eingeteilt.

2.5 Statistik

Die Datenakquirierung erfolgte unter Anwendung medizinischer Software für Sonographie (VIEWPOINT/PIA). Statistische Berechnungen, Auswertungen und Tabellenkalkulation erfolgten mit Hilfe des Programmes SPSS (Version 16). Die Merkmalsverteilung wurde mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson untersucht. Die Bewertung der Einflussnahme von Risikofaktoren erfolgte anhand einer logistischen Regressionsanalyse. Für die statistischen Untersuchungen galt als Signifikanzniveau $p < 0,05$. Der Vergleich der Mittelwerte wurde bei normalverteilten Daten mit Hilfe des T-Testes und bei nicht normalverteilten Daten mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Aussagen

Darstellbarkeit

Mittels konventioneller Graubildsonographie ließen sich 10 der 114 (9 %) in CT oder MRT dargestellten Raumforderungen nur fraglich reproduzieren (Abb. 2), während unter Kontrastmittelgabe alle Raumforderungen eindeutig sonographisch darstellbar waren (Abb. 3). Diese 10 Raumforderungen (3 linksseitige, 3 rechtsseitige und 2 bilaterale NN-RF) waren im Durchschnitt deutlich kleiner (23 mm) als die gut darstellbaren Raumforderungen (46 mm).

Bei 92 Patienten wurden Größe und Gewicht dokumentiert und anhand derer der Body Mass Index (BMI: $\text{Gewicht}/\text{Körpergröße}^2$) berechnet.

Eine Analyse des BMI in Abhängigkeit der sonographischen Bildqualität (Tab. 7) zeigte jedoch keinen wesentlichen Einfluss von Fettleibigkeit auf die Darstellbarkeit. Bei 81 % der Patienten mit Übergewicht und bei 93 % der Patienten mit Adipositas Grad I°-II° waren die NN-RF bei guter Abbildungsqualität darstellbar. Bei zwei Patienten mit Adipositas III° (BMI > 40) war nativsonographisch hingegen keine gute Darstellbarkeit bzw. sichere Darstellung der NN-RF erzielbar.

n = 92	gute / sehr gute Bildqualität
BMI ≤ 18 (n = 4)	75 %
BMI ≥ 19-25 (n = 38)	83 %
BMI ≥ 25-30 (n = 36)	81 %
BMI ≥ 30-40 (n = 12)	93 %
BMI > 40 (n = 2)	0 %

Tab. 7: Sonographische Bildqualität in Abhängigkeit des BMI

Einteilung des Body Mass Index (WHO):

BMI < 19 Untergewicht, BMI ≥ 19-25 Normalgewicht, BMI ≥ 25-30 Übergewicht, BMI ≥ 30-35 Adipositas Grad I°, BMI ≥ 35-40 Adipositas Grad II°, BMI > 40 Adipositas Grad III°



Abb. 2: B-Bild: NN-RF kaum abgrenzbar



Abb. 3: 1 min und 42 sec nach 2 ml SonoVue®-Gabe: NN-RF deutlich erkennbar (BMI: 39,2 kg/m²)

Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung (Abb. 4) lag bei 58 Jahren (16-80 Jahre). Maligne und benigne NN-RF wiesen keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Altersverteilung auf.

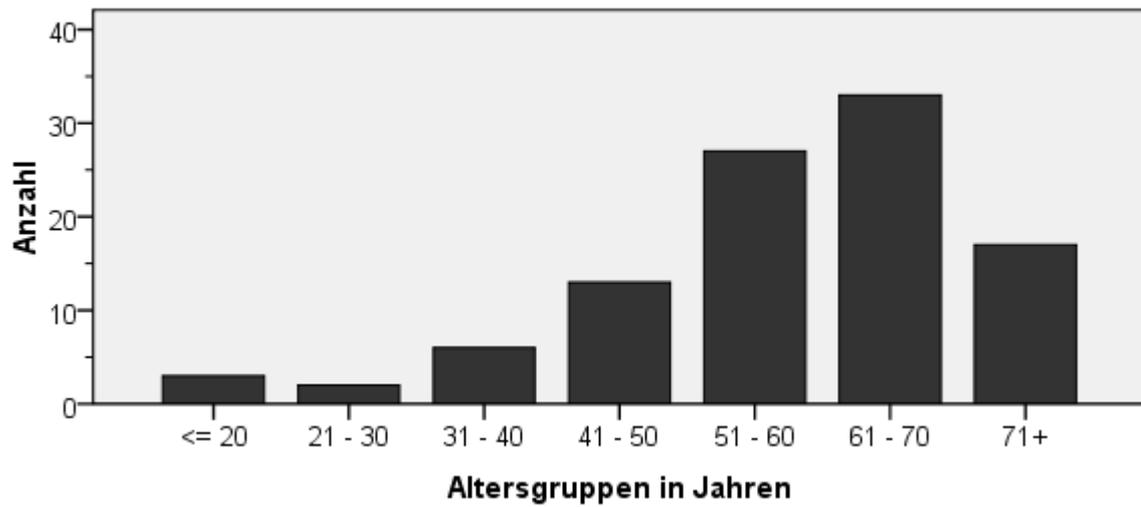


Abb. 4: Altersverteilung des gesamten Patientenkollektives

Hormoninaktive Raumforderungen wurden im Mittel mit 61 Jahren diagnostiziert und damit in einem signifikant höheren Alter als Patienten mit hormonaktiven Raumforderungen (47 Jahre vs. 61 Jahre; $p < 0,05$; siehe auch Abb. 5 und Abb. 6).

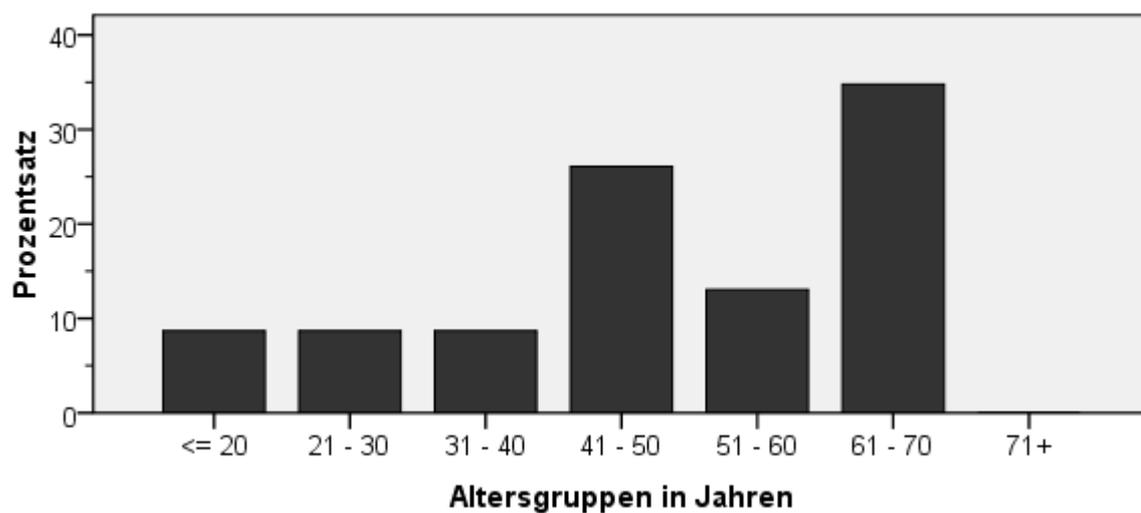


Abb. 5: Altersverteilung endokrin aktiver Tumore

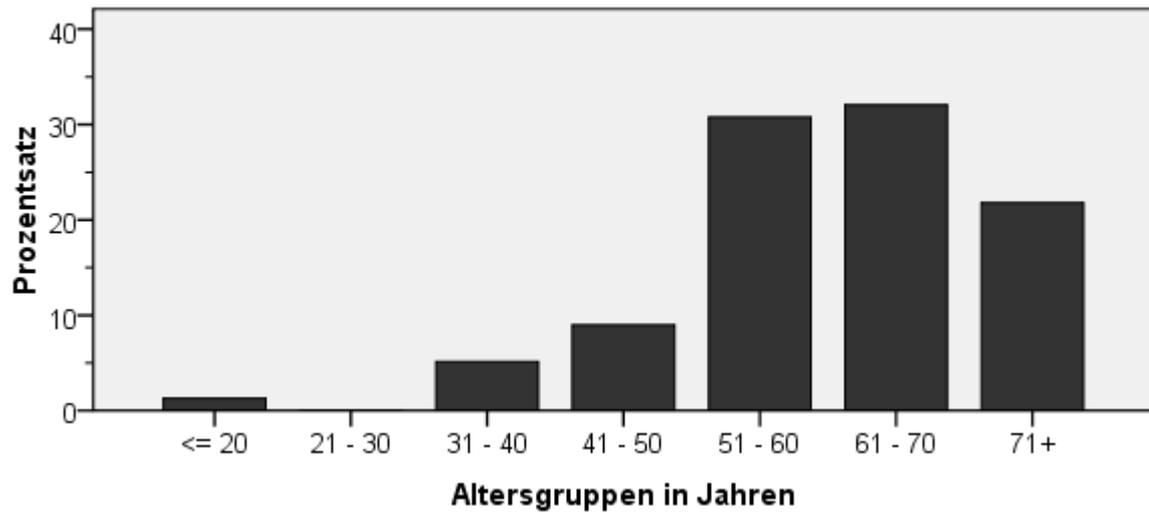


Abb. 6: Altersverteilung hormoninaktiver Tumore

Die Altersverteilung der Inzidentalome, n = 52, (Abb. 7) zeigte einen deutlichen Peak zwischen der fünften und siebenten Lebensdekade. Der überwiegende Anteil der Inzidentalome (73 %) wurde zu diesem Zeitpunkt diagnostiziert. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung lag bei 60 Jahren (16-76 Jahre).

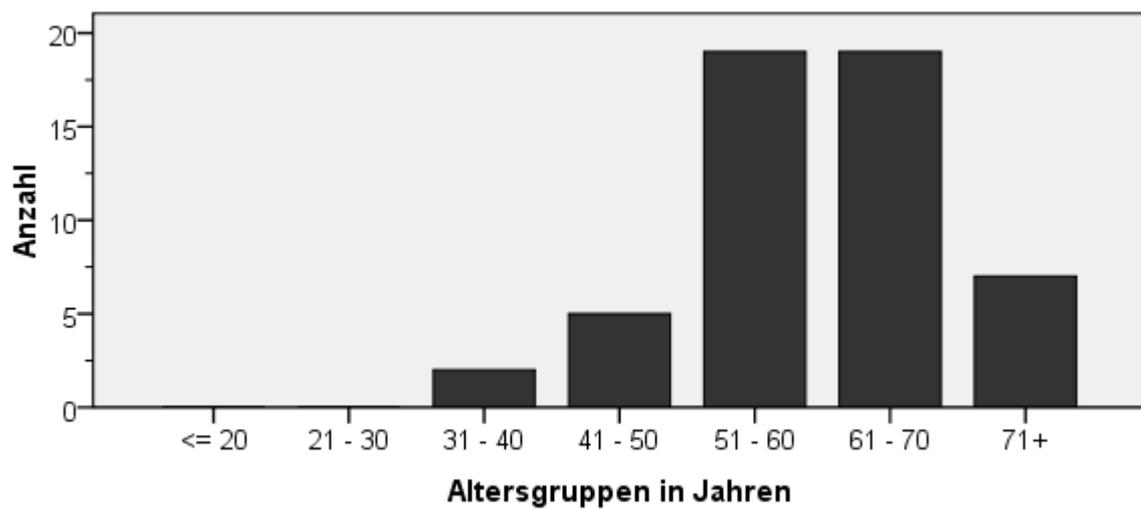


Abb. 7: Altersverteilung der Inzidentalome

Geschlechterverteilung

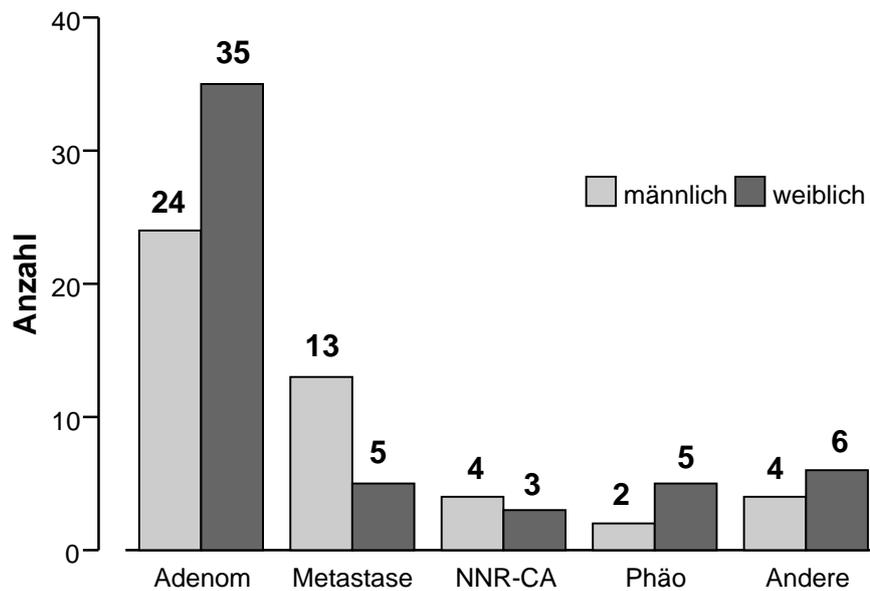


Abb. 8: Geschlechterverteilung in Abhängigkeit von der Diagnose

Nebennierenadenome (59 %), Phäochromozytome (71 %) und sonstige Nebennierentumore (60 %) betrafen mehrheitlich Frauen. Nebennierenmetastasen (71 %) und Nebennierenrindencarcinome (57 %) traten häufiger bei Männern auf (Abb. 8).

Maligne Raumforderungen traten signifikant häufiger bei Männern als bei Frauen auf (65 % vs. 35 %; $p < 0,05$). Unter den endokrin aktiven Tumoren und endokrin inaktiven Tumoren fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Geschlechterverteilung ($p = 0,051$).

Lokalisation

In 13 Fällen der untersuchten 101 Patienten ließen sich bilateral Raumforderungen darstellen. Die Mehrheit der Tumore, $n = 55$ (45 %), trat auf der rechten Seite auf. Raumforderungen der linken Nebenniere kamen nur unwesentlich seltener, $n = 46$ (42 %), vor.

Größenverteilung

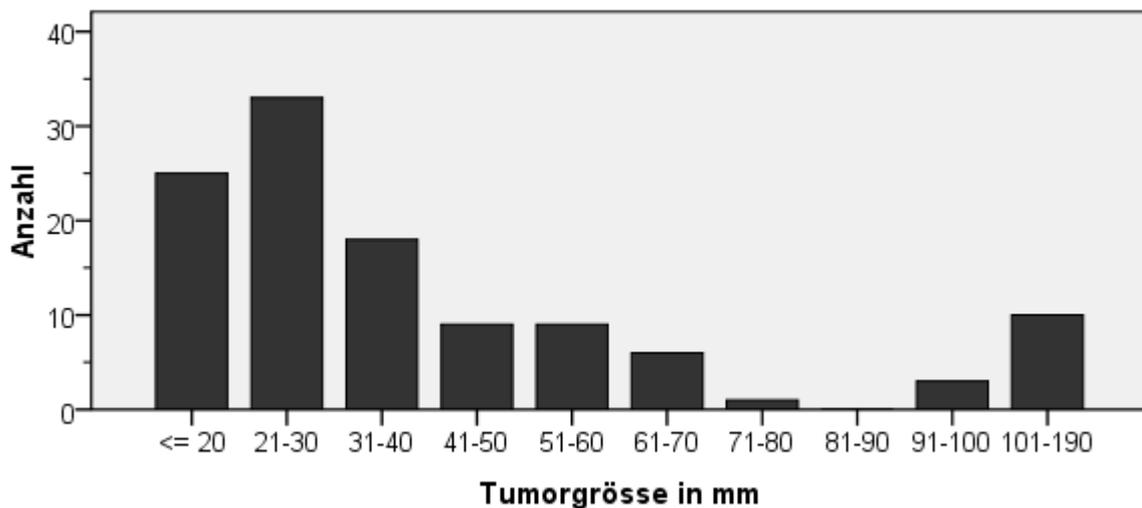


Abb. 9: Größenverteilung aller Nebennierenraumforderungen

Die mittlere Größe der NN-Läsionen in unserer Patientengruppe lag bei 4,4 cm (1-19 cm). Die Mehrzahl der Nebennierenraumforderungen stellte sich als kleine Tumore < 3 cm dar (51 %, n = 58). Zu je etwa einem Viertel fanden sich mittelgroße (3-5 cm) und große Raumforderungen (> 5 cm). Bei den 10 NN-RF (9 %) mit einer Tumorgöße über 10 cm handelte es sich in 6 Fällen um maligne (4 Nebennierenkarzinome, 1 malignes Fibriohistiozytom und 1 Metastase) und in 4 Fällen um benigne Tumore (2 Angiomyolipome, 1 Myelolipom, 1 Ganglioneurinom).

3.2 Diagnosen

Das gesamte Patientenkollektiv (Abb. 10) teilte sich auf in hormonaktive und hormoninaktive Nebennierenrindenadenome (n = 68, 60 %), Metastasen (n = 21, 18 %), adrenokortikale Karzinome (n = 7, 6 %) und Phäochromozytome (n = 7, 6 %). Andere Tumore wie Zysten, Myelolipome etc. stellten 10 % der untersuchten NN-RF dar (n = 11).

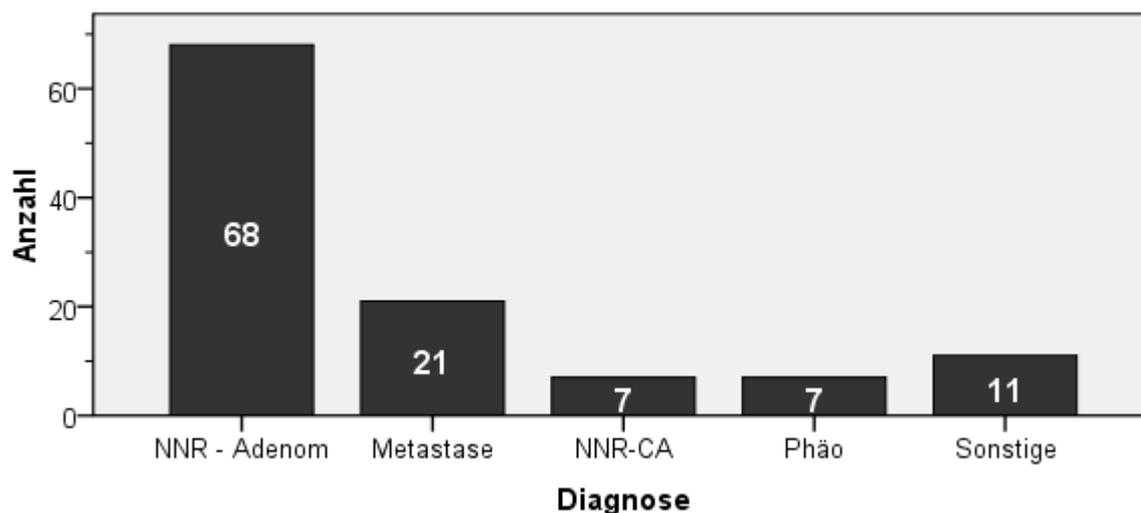


Abb. 10: Einteilung des Patientenkollektives (n = 114 NN-RF; NNR-Adenom: Nebennierenrindenadenom; NNR-CA: Nebennierenrindenkarzinom; Phäo: Phäochromozytom)

3.2.1 Klassifikation nach Hormonaktivität und Dignität

Die überwiegende Zahl der Tumore (87 von 114) wies keine Hormonproduktion auf (Tab. 8). Die Gruppe der hormoninaktiven Tumore setzte sich im Wesentlichen aus Nebennierenadenomen (62 %) und Metastasen (24 %) zusammen. Bei den hormonaktiven Tumoren dominierten vor allem die kortisolproduzierenden Adenome (33 %), gefolgt von Phäochromozytomen (26 %) und Aldosteronomen (18 %).

Hormonaktive NN-RF: n = 23 (27 RF)		Hormoninaktive NN-RF: n = 78 (87 RF)	
Phäochromozytom	n = 7	Adenome	n = 48 (54)
Aldosteronom	n = 5	Metastasen	n = 18 (21)
Cushing-Syndrom	n = 7 (11)	Zystische RF	n = 4
- NNR-Adenom	n = 6 (9)	Nebennierenkarzinom	n = 3
- Nod. Hyperplasie	n = 1 (2)	(Angio)Myelolipome	n = 3
Nebennierenkarzinom	n = 4	Malignes Fibrohistiozytom	n = 1
		Ganglioneurinom	n = 1

Tab. 8: Einteilung der Nebennierenerkrankungen nach endokriner Aktivität

Gutartige Läsionen zeigen sich bei drei Viertel unseres Patientengutes und sind hauptsächlich Nebennierenrindenadenomen (80 %). Unter den malignen Raumforderungen sind Metastasen (71 %) am häufigsten vertreten (Tab. 9).

Benigne NN-RF:	n = 75 (85 RF)	Maligne NN-RF:	n = 26 (29 RF)
Adenom	n = 59 (68)	Metastasen	n = 18 (21)
Phäochromozytom	n = 7	Nebennierenkarzinom	n = 7
Noduläre Hyperplasie	n = 1 (2)	Malig. Fibrohistiozytom	n = 1
Zysten	n = 4		
(Angio)Myolipome	n = 3		
Ganglioneurinom	n = 1		

Tab. 9: Einteilung der Nebennierenerkrankungen nach Dignität

3.2.2 Inzidentalome

Von den 114 untersuchten Raumforderungen wurden 60 (52 %) als Zufallsbefund in der Bildgebung entdeckt. Hierbei handelte es sich überwiegend um Adenome (n = 52, 87 %), aber auch Zysten (n = 3) und Lipome (n = 3) wurden sichtbar. In einem Fall wurde ein Phäochromozytom inzidentell entdeckt.

3.3 Sonomorphologie benigner und maligner Tumore

3.3.1 Grauwertbild

Im Vergleich der beiden Gruppen (Tab. 10) fiel auf, dass benigne Tumore signifikant häufiger eine homogen echoarme Struktur aufwiesen als maligne Tumore (76 % vs. 48 %, $p < 0,05$). Mit 48 % homogen echoarm strukturierten und 45 % inhomogen strukturierten Läsionen, konnte malignen Läsionen keine spezifische Echogenität zugeordnet werden. Signifikant häufiger ließen

sich bei bösartigen Raumforderungen ein unregelmäßiger Rand mit zum Teil infiltrativem Wachstum beobachten (79 % vs. 18 %, $p < 0,05$).

Im Größenvergleich sind erwartungsgemäß maligne Tumore bei Erstdiagnose signifikant größer als gutartige Läsionen (65 mm vs. 37 mm, $p < 0,05$). Der Median maligner Tumore liegt bei 55 mm, während er sich bei benignen Tumoren schon bei 30 mm abzeichnet. Bei den Ausreißern handelte es sich um 2 Angiomyolipome (19 cm und 11cm), ein Ganglioneurinom (15 cm), ein Phäochromozytom (11 cm) und ein Myelolipom (10 cm) (siehe auch Abb. 11).

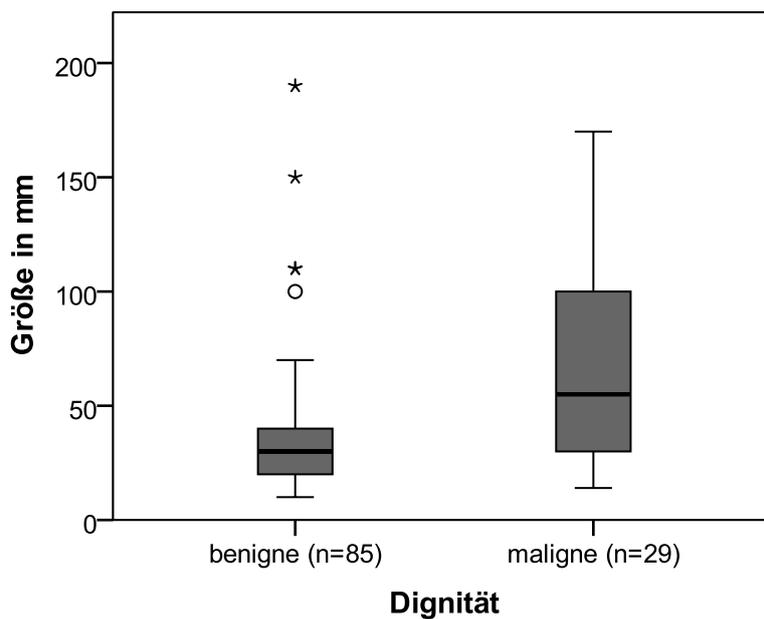


Abb. 11: Tumorgröße in Abhängigkeit der Dignität

[°: Ausreißer zwischen 1,5 bis 3-fachem Interquartilabstand (IQR); *: Ausreißer > 3-facher IQR]

3.3.2 Vaskularisation

Benigne Nebennierentumore sind signifikant häufiger schwach vaskularisiert (70 % vs. 38 %, $p < 0,05$). Unter den malignen Tumoren zeigte sich analog zu den hormonaktiven Tumoren kein spezifisches Perfusionsmuster (38 % schwach vaskularisiert, 31 % kräftig vaskularisiert, 31 % komplex vaskularisiert).

	Benigne RF		Maligne RF		Gesamt
	n = 85	in %	n = 29	in %	n = 114
Geschlecht*					
männlich	30	(40)	17	(35)	47
weiblich	45	(60)	9	(65)	54
*nur unilaterale RF (p = 0,025)					
Größe in mm					
<= 30	50	(58)	8	(28)	58
> 30 – 50	21	(25)	6	(20)	27
> 50	14	(17)	15	(52)	29
(p = 0,001)					
Mittlere Größe (p = 0,002)	37 mm (10–190 mm)		65 mm (14–170 mm)		
Median	30 mm		55 mm		
Echostruktur					
homogen echoarm	65	(76)	14	(48)	79
homogen echoreich	4	(5)	2	(7)	6
komplex	16	(19)	13	(45)	29
(p = 0,015)					
Begrenzung					
glatt	70	(82)	6	(21)	76
unregelmäßig/infiltrativ	15	(18)	23	(79)	38
(p < 0,001)					
Perfusionsverhalten*					
schwach vaskularisiert	57	(70)	11	(38)	68
kräftig vaskularisiert	8	(10)	9	(31)	17
komplex	16	(20)	9	(31)	25
(p = 0,004)					
*excl. 4 Zysten					

Tab. 10: Sonomorphologische Kriterien benigner und maligner Tumore im Grauwertbild und unter Echosignalverstärkung

3.3.3 Logistische Regressionsanalyse

Bezüglich der Einflussgrößen Geschlecht, Morphologie, Begrenzung und Perfusionsverhalten wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Hier wiesen die Faktoren

unregelmäßige Tumorbegrenzung (OR 37; $p < 0,001$; CI 8,6-166,6), männliches Geschlecht (OR 7,7; $p = 0,017$; CI 1,4-41,6) und Tumorgöße (OR 2,4; $p = 0,05$; CI 0,9-6,1) eine erhöhte Odds Ratio für Malignität auf. Eine kräftig vaskularisierte bzw. komplexe Perfusion (OR 5,4; $p = 0,073$; CI 0,8-34) und eine komplexe Echostruktur zeigten keine signifikante Steigerung des Malignitätsrisikos (OR 0,2; $p = 0,96$; CI 0,04-1,3).

3.4 Sonomorphologie hormonaktiver und hormoninaktiver Tumore

3.4.1 Grauwertbild

Bei der Analyse der sonomorphologischen Kriterien (Tab. 11) zeigte sich, dass hormonaktive Nebennierenraumforderungen signifikant häufiger als inaktive NN-Tumore eine komplexe Echostruktur aufweisen (48 % vs. 18 %; $p < 0,05$). Bei der Betrachtung der hormonaktiven Tumore wurde deutlich, dass sich ungefähr 50 % homogen und 50 % komplex verhalten, so dass von der Echostruktur nicht auf die endokrine Aktivität geschlossen werden kann. Bezüglich der Abgrenzbarkeit zum benachbarten Gewebe stellte sich in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied dar. Eine glatte Konturierung überwog sowohl bei hormonaktiven (74 %) als auch bei den hormoninaktiven (63 %) Nebennierentumoren. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ließ sich kein signifikanter Größenunterschied darstellen (51 mm vs. 41 mm; $p = 0,3$).

Die graphische Darstellung (Abb. 12) zeigt, dass es bezüglich der Größenstreuung keine ausgeprägte Schwankung zwischen beiden Gruppen gab. Der Median hormonaktiver Tumore liegt bei 37 mm und der hormoninaktiver Raumforderungen bei 30 mm. Bei den hormonaktiven Tumoren wiesen 4 Nebennierenkarzinome und ein Phäochromozytom einen Durchmesser > 10 cm auf. Bei den hormoninaktiven Tumoren wiesen 2 Angiomyolipome (11 und 19 cm), ein Ganglioneurinom, ein malignes Fibriohistozytom (15 cm), eine Metastase (14 cm), zwei Nebennierenrindenkarzinome (11 und 10 cm) sowie ein Myelolipom (10 cm) einen Durchmesser von mindestens 10 cm auf.

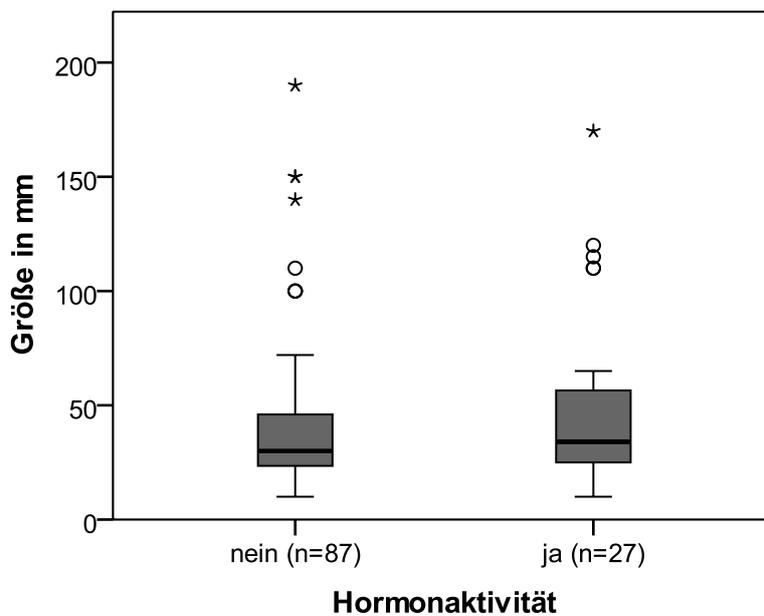


Abb. 12: Tumorgröße in Abhängigkeit der Hormonaktivität

[°: Ausreißer zwischen 1,5 bis 3-fachem Interquartilabstand (IQR); *: Ausreißer > 3-facher IQR]

3.4.2 Vaskularisation

Hier zeichnet sich bei Tumoren mit nachgewiesener Hormonproduktion ein sehr uneinheitliches Verteilungsmuster ab. Demzufolge weist knapp die Hälfte der Läsionen (41 %) eine schwache Vaskularisation auf, während bei 52 % ein komplexes bzw. inhomogenes Vaskularisationsverhalten sichtbar wird. Eine homogene kräftige Vaskularisation trat nur in zwei Fällen auf (7 %). Ein inhomogenes Vaskularisationsmuster liegt bei hormonaktiven Tumoren signifikant häufiger vor (50 % vs. 14 %; $p < 0,05$).

	Hormonaktive RF		Hormoninaktive RF		Gesamt
	n = 27 (in %)		n = 87 (in %)		n = 114
Geschlecht*					
männlich	7	(29)	40	(52)	47
weiblich	17	(71)	37	(48)	54
*nur unilaterale RF (p = 0,051)					
Größe in mm					
<= 30	12	(44)	46	(53)	58
> 30 - 50	6	(21)	21	(24)	27
> 50	9	(33)	20	(23)	29
(p = 0,553)					
Mittlere Größe (p = 0,3)	51 mm (10–170 mm)		41 mm (10–190 mm)		
Median	37 mm		30 mm		
Echostruktur					
homogen echoarm	14	(52)	65	(75)	79
homogen echoreich	0	(0)	6	(7)	6
komplex	13	(48)	16	(18)	29
(p = 0,005)					
Begrenzung					
glatt	20	(74)	56	(63)	76
unregelmäßig/infiltrativ	7	(26)	30	(37)	37
(p = 0,282)					
Perfusionsverhalten*					
schwach vaskularisiert	11	(41)	57	(69)	68
kräftig vaskularisiert	2	(7)	15	(18)	17
komplex	14	(52)	11	(13)	25
(p = 0,00)					
*excl. 4 Zysten					

Tab. 11: Sonomorphologische Kriterien hormonaktiver und hormoninaktiver Tumore im Grauwertbild und unter Echosignalverstärkung

3.4.3 Logistische Regressionsanalyse

Bezüglich der Einflussgrößen Geschlecht, Morphologie, Begrenzung und Perfusionsverhalten wurde ebenfalls eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt.

Hier zeigte lediglich eine komplexe Echostruktur (OR 6,2; $p = 0,018$; CI 1,36-27,8) ein signifikantes Risiko für hormonaktive Tumore. Eine glatte Tumorbegrenzung (OR 5,7; $p = 0,12$; CI 1,5-22,3), ein weibliches Geschlecht (OR 2,2; $p = 0,13$; CI 0,77-2,05), eine kräftig vaskularisierte bzw. komplexe Perfusion (OR 2,0; $p = 0,28$; CI 0,55-7,83) sowie die Tumorgöße (OR 0,99; $p = 0,9$; CI 0,47-2,05) erzielten keine signifikante Odds Ratio.

3.5 Verhalten der verschiedenen Nebennierentumore im Grauwertbild und in der Kontrastmittelsonographie

3.5.1 Nebennierenrindenadenome

Die gutartigen Nebennierenrindenadenome stellten die größte Gruppe unseres Kollektivs dar (60 %) und wiesen überwiegend keine Hormonproduktion (79 %) auf. In der Mehrzahl der nachgewiesenen endokrin aktiven Läsionen handelte es sich um einen Hyperkortisolismus (64 %).

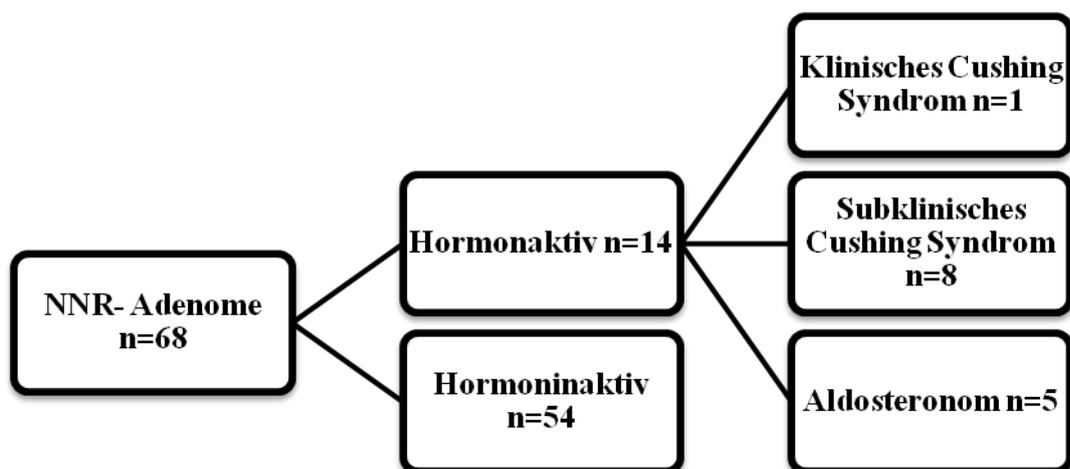


Abb. 13: Verteilung der Nebennierenrindenadenome

3.5.1.1 Hormonaktive vs. hormoninaktive Nebennierenadenome

Im Vergleich der Abgrenzung, Echostruktur und Größeneinteilung sowie des Perfusionsverhaltens unter Echosignalverstärkern zeichnete sich kein signifikanter Unterschied zwischen hormonaktiven und hormoninaktiven Nebennierenadenomen ab (Tab. 12).

Sonomorphologische Kriterien		Hormonaktive Adenome n = 14 in %	Hormoninaktive Adenome n = 54 in %	n=68
Begrenzung	glatt	12 (86)	44 (83)	56
	unregelmäßig	2 (14)	9 (17)	12
p = 0,8				
Echostruktur	homogen echoarm	12 (86)	47 (87)	59
	homogen echoreich	0 (0)	0 (0)	0
	inhomogen	2 (14)	7 (13)	9
p = 0,9				
Größe in mm	≤ 30 mm	10 (72)	37 (68)	47
	>30-50 mm	3 (21)	15 (28)	18
	≥ 50 mm	1 (7)	2 (4)	3
p = 0,9				
Inzidentalome	ja	9 (64)	43 (87)	52
	nein	5 (36)	11 (13)	16
p = 0,2				
Vaskularisierung	schwach	9 (64)	43 (80)	52
	kräftig	2 (14)	6 (11)	8
	komplex vaskularisiert	3 (22)	5 (9)	8
p = 0,4				

Tab 12: Sonomorphologisches Verhalten der Nebennierenadenome

3.5.2 Aldosteronproduzierende Adenome (Conn-Syndrom)

Insgesamt wurde bei fünf Patienten ein Hyperaldosteronismus festgestellt. In allen Fällen lag ein Adenom und nicht eine bilaterale Hyperplasie als Ursache der Erkrankung vor. Es handelte sich um sehr kleine (mittlere Größe: 19 mm), maximal 28 mm messende Raumforderungen. Alle Tumore (5/5) wiesen im B-Bild eine homogene echoarme Struktur auf und ließen sich glatt zum benachbarten Gewebe abgrenzen. In vier von fünf Fällen war nach Applikation von Kontrastmittel eine schwache, in einem Fall eine kräftige Vaskularisation zu beobachten.

Bei zwei von fünf Patienten wurde die Raumforderung zufällig entdeckt, während in den verbleibenden Fällen eine auffällige Klinik zur Diagnostik Anlass gegeben hatte (Tab. 13).

Tumorcharakteristikum		n = 5
Größe in mm:	< = 30	5
	> 30 – 50	0
	> 50	0
Mittlere Größe	19 mm (Range: 10-28 mm)	
Begrenzung	glatt	5
	Unregelmäßig	0
Inzidentalom	ja	2
	nein	3
Echostruktur	homogen echoarm	5
	homogen echoreich	0
	komplex	0
Vaskularisierung	schwach	4
	kräftig	1
	komplex	0

Tab. 13: Sonomorphologische Eigenschaften aldosteronproduzierender Adenome

3.5.3 Kortisolproduzierende Adenome

In neun Fällen wurde laborchemisch eine pathologische Kortisolsekretion dokumentiert. In nur einem Fall handelte es sich um ein manifestes Cushing-Syndrom, die übrigen Fälle stellten subklinische Cushing-Syndrome dar und wurden durch einen pathologischen Dexamethason-Test detektiert. Die kortisolproduzierenden Adenome wurden sonographisch überwiegend durch eine homogene echoarme Struktur (78 %) und glatte Abgrenzung (78 %) charakterisiert. Hierbei handelte es sich mehrheitlich um kleine (mittlere Größe: 31 mm) und zufällig entdeckte Raumforderungen (7/9). Nur ein einziges Adenom überschritt die Größe von 50 mm (55 mm). Das Vaskularisationsverhalten nach Kontrastmittelgabe zeigt ein sehr uneinheitliches Bild. Während 56 % der Raumforderungen homogen schwach vaskularisiert waren, wiesen drei von neun NN-RF ein komplexes bzw. inhomogenes Muster auf. In einem Fall ließ sich eine kräftige Vaskularisation dokumentieren (Tab. 14).

Tumorcharakteristikum		n = 9
Größe in mm:	<= 30	5
	> 30 – 50	3
	> 50	1
Mittlere Größe	31 mm (Range: 11-55 mm)	
Begrenzung	glatt	7
	unregelmäßig	2
Inzidentalom	ja	7
	nein	2
Echostruktur	homogen echoarm	7
	homogen echoreich	0
	komplex	2
Vaskularisierung	schwach	5
	kräftig	1
	komplex	3

Tab. 14: Sonomorphologische Eigenschaften kortisolproduzierender Adenome

3.5.4 Phäochromozytome

Bei 7 von 114 NN-RF (6 %) wurde ein Phäochromozytom diagnostiziert. Es handelte sich in allen Fällen um benigne und unilaterale Tumore, die jeweils mittels einer Adrenalectomie behandelt wurden. Nur in einem Fall handelte es sich um ein „silentes“ klinisch unauffälliges, Phäochromozytom, welches aufgrund der Morphologie in allen bildgebenden Techniken als hormoninaktives Adenom beschrieben worden war und sich erst durch die endokrine Diagnostik und Histologie endgültig klassifizieren ließ. Charakteristisch für diese Nebennierenmarkstumore ist neben einer glatten Konturierung (5/7) eine komplexe Echostruktur (7/7). Die Größe der Raumforderungen lag überwiegend bei 4-5 cm (mittlere Größe 56 mm). Sehr charakteristisch war ein inhomogenes, komplexes Perfusionsmuster, das bei allen zu beobachten war. Zusätzlich demarkierten sich zentrale Nekrosen (n = 4) und zystische Strukturen (n = 2).

Tumorcharakteristikum		n = 7
Größe in mm:	< = 30	1
	> 30 – 50	3
	> 50	3
Mittlere Größe	56 mm (Range: 28-110 mm)	
Begrenzung	glatt	5
	unregelmäßig	2
Inzidentalom	ja	1
	nein	6
Echostruktur	homogen echoarm	0
	homogen echoreich	0
	komplex	7
Vaskularisierung	schwach	0
	kräftig	0
	komplex	7
KM-Besonderheit	keine	2
	zystische Struktur	1
	Nekrose/Einblutung	4

Tab. 15: Sonomorphologische Eigenschaften von Phäochromozytomen

3.5.5 Nebennierenrindenkarcinome (adrenokortikale Karzinome)

In unsere Studie wurden sieben Karzinome (6 %) eingeschlossen. Als sehr aggressive, schnell wachsende Tumore stellen sich Nebennierenrindenkarcinome bei Diagnosestellung typischerweise als sehr große Raumforderungen dar. Die mittlere Tumorgöße bei unseren Patienten lag bei 109 mm. 86 % der Raumforderungen waren bereits in der initialen Untersuchung größer als 50 mm. Sonomorphologisch konnte überwiegend eine unregelmäßige Kontur (6/7) und ein infiltratives Wachstum (6/7) beobachtet werden. Bei allen Tumoren imponierte bereits im B-Bild eine komplexe Echogenität, die sich auch im Kontrastmittelverhalten zeigte. Nach Kontrastmittelapplikation blieb diese unverändert. In 70 % der Fälle zeigten sich Nekrosen und Einblutungen (Tab. 16).

Tumorcharakteristik		n = 7
Größe in mm:	< = 30	0
	> 30 – 50	1
	> 50	6
Mittlere Größe	109 mm (Range: 45-170 mm)	
Begrenzung	glatt	1
	unregelmäßig	6
Inzidentalom	ja	0
	nein	7
Echostruktur	homogen echoarm	0
	homogen echoreich	0
	komplex	7
Vaskularisierung	schwach	0
	kräftig	0
	komplex	7
KM-Besonderheit	keine	2
	zystische Struktur	0
	Nekrose/Einblutung	5

Tab. 16: Sonomorphologische Eigenschaften von adrenokortikalen Karzinomen

3.5.6 Nebennierenmetastasen

Sekundäre Neoplasien stellten die Mehrheit der malignen Tumore (21/29) dar. Nebennierenmetastasen waren bei Diagnosestellung durchschnittlich 46 mm groß (14 mm - 140 mm). Überwiegend zeigte sich eine unregelmäßige Tumorbegrenzung (91 %). Im B-Bild lag bei 14 von 21 Metastasen (67 %) eine echoarme Struktur vor. Unter Kontrastmittelgabe zeigte sich ein sehr unterschiedliches Perfusionsverhalten: 52 % der Metastasen zeichneten sich durch eine schwache, 38 % durch eine starke und 10 % durch eine inhomogen komplexe Vaskularisierung aus (Tab. 17). Die Mehrzahl der Metastasen stellte sich unilateral dar. Nur bei insgesamt drei Patienten (16 %) konnte beidseits eine Metastasierung nachgewiesen werden.

Tumorcharakteristikum		n = 21
Größe in cm:	< = 30	8
	> 30 – 50	5
	> 50	8
Mittlere Größe	46 mm (14 mm – 140 mm)	
Begrenzung	glatt	4
	unregelmäßig/infiltrativ	17
Inzidentalom	ja	0
	nein	21
Echostruktur	homogen echoarm	14
	homogen echoreich	1
	komplex	6
Vaskularisierung	schwach	11
	kräftig	8
	komplex	2

Tab. 17: Sonomorphologische Eigenschaften von Metastasen

3.5.6.1 Primärtumore bei Nebennierenmetastasierung

Als Primärtumor der Nebennierenmetastasen fand sich mit 52 % am häufigsten ein Bronchialkarzinom, gefolgt vom Nierenzell- und kolorektalem Karzinomen mit jeweils 14 %. Weitere primäre Tumorlokalisationen sind in der folgenden Grafik aufgeführt (Abb. 14):

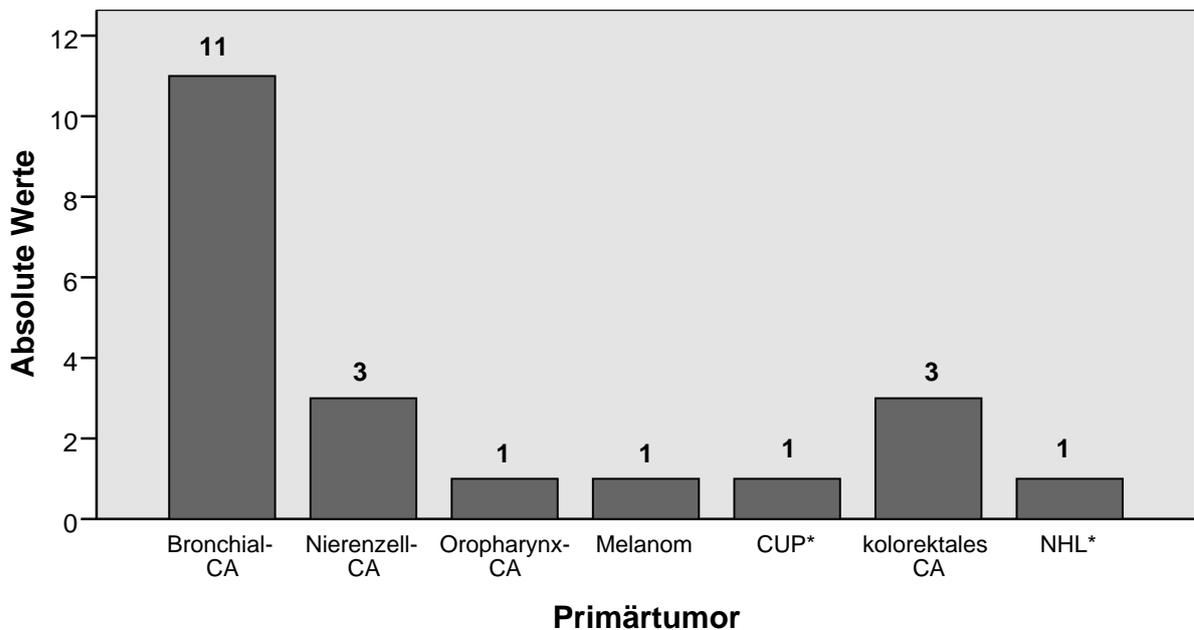


Abb. 14: Einteilung der Nebennierenmetastasen nach Primärtumor;

* CUP=Cancer of unknown primary, NHL = Non-Hodgkin-Lymphom

3.5.7 Sonstige Nebennierentumore

Weitere Nebennierentumore stellten Zysten (n = 4), eine noduläre bilaterale Hyperplasie, ein malignes Fibrohistiozytom, ein Ganglioneurinom und ein Myelolipom und zwei Angiomyelolipome dar. Die lipomatösen Nebennierentumore imponierten als ausgesprochen große Raumforderungen (Angiomyolipom 110 - 190 mm; Myelolipom 100 mm) mit echoreicher Struktur und glatter Begrenzung im B-Bild. Zysten boten im Grauwertbild entweder kein Echo oder im Falle einer Einblutung eine heterogene Struktur. Im letzteren Fall erwies sich die Kontrastmittelapplikation aufgrund komplett fehlenden Nachweises einer Vaskularisierung als sehr wertvoll.

3.6 Klinik und Hormonstatus

Bei etwa einem Viertel aller Patienten (n = 27; 24 %) wurde eine Hormonproduktion nachgewiesen, wobei es sich hier mehrheitlich um benigne Tumore handelte (86 %). Am häufigsten lag mit 48 % ein Hyperkortisolismus vor (NNR-Adenome n = 9, NNR-Karzinome n = 2, noduläre Hyperplasie n = 2).

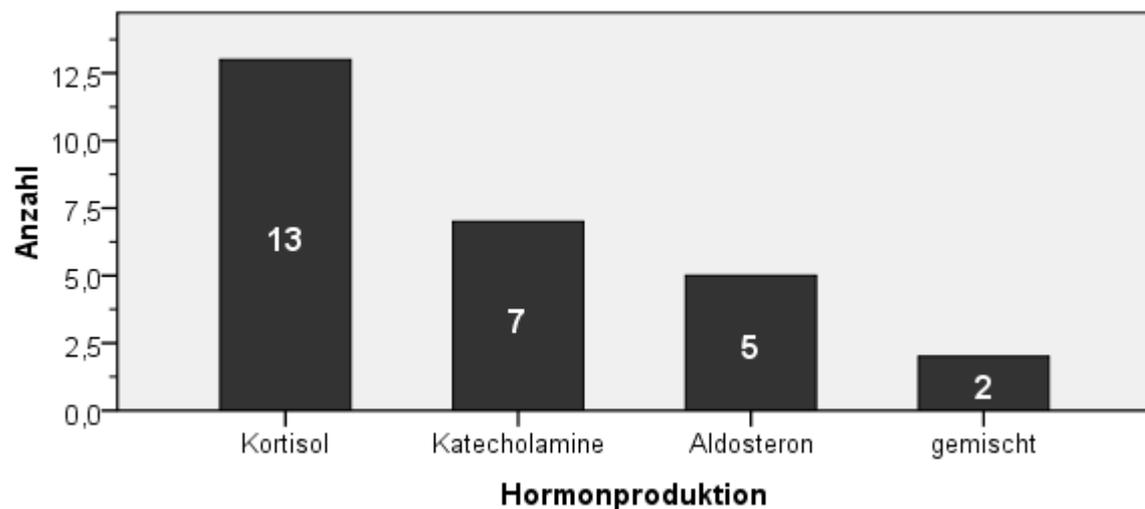


Abb. 15: Hormonproduzierende Raumforderungen

Bei 48 % aller Patienten führte eine klinische Beschwerdesymptomatik zur weiteren Diagnostik. Häufig traten mehrere Symptome gleichzeitig auf. Hierzu zählten in 22 % der Fälle die Erstdiagnose einer arteriellen Hypertonie und/oder hypertensive Krisen, in 3 % der Fälle Kopfschmerzen, in 14 % Schweißausbrüche und/oder Hitzewallungen und/oder Tachykardien, in 24 % der Fälle Leistungsinsuffizienz und/oder eine B-Symptomatik, in 17 % der Fälle Rücken- oder Oberbauchbeschwerden und in 4 % der Fälle ein cushingoider Habitus.

Bei den aldosteronproduzierenden Tumoren konnte in allen Fällen eine Hypertonie und in 80 % der Fälle eine begleitende Hypokaliämie nachgewiesen werden. Die kortisolproduzierenden benignen Raumforderungen waren in drei von sieben Fällen mit einer Hypertonie klinisch auffällig geworden. In einem Fall wurde ein cushingoider Habitus nachgewiesen.

Bei den Patienten mit einem Nebennierenkarzinom wurde die Diagnostik aufgrund von Leistungsinsuffizienz im Rahmen einer ausgeprägten B-Symptomatik (7/7) oder Rückenschmerzen und abdominellem Druckgefühl (3/7) eingeleitet. Bei zwei Patienten mit einem hormonaktiven adrenokortikalen Karzinom entwickelte sich ein cushingoides Symptombild. Die Phäochromozytome fielen in 67 % der Fälle durch eine therapieresistente Hypertonie und paroxysmale hypertensive Krisen auf. 50 % der Patienten zeigten zusätzlich tachykarde Episoden, Schweißausbrüche und/oder Hitzewallungen.

In knapp der Hälfte aller klinisch symptomatischen Fälle (48 %) zeigte sich, dass die initial zur Diagnostik führende Beschwerdesymptomatik nicht durch eine primär endokrinologische Erkrankung bedingt war. Eine neu aufgetretene arterielle Hypertonie oder hypertensive Krisen waren nur in 8 von 22 Fällen primär durch eine endokrine Aktivität der Nebennieren bedingt. Rückenschmerzen oder eine ausgeprägte B-Symptomatik waren ebenso wenig Ausdruck endokriner Aktivität sondern Anzeichen eines fortgeschrittenen Tumorleidens.

4 Diskussion

4.1 Epidemiologie

In 87 % aller Fälle sind Nebennierentumore benigne (Kasperlik-Zaluska et al. 2008). In zwei großen Inzidentalomstudien (n = 1004 und n = 2005) konnte gezeigt werden, dass circa 75-80 % der benignen Tumore hormoninaktive Nebennierenrindenadenome darstellen. Zu den deutlich selteneren hormonaktiven Adenomen (6,3-10,6 % aller Fälle) gehören die Aldosteronome (1-1,5 %) und kortisolproduzierenden Nebennierenrindenadenome (5,3-9,2 %) (Mantero et al. 2000, Young 2000).

Der primäre Hyperaldosteronismus wird mittlerweile als häufigste Ursache sekundärer Hypertonien gewertet und betrifft 5 bis 12 % aller Hypertoniker, was etwa 1,2 Millionen Betroffenen in Deutschland entspricht (Schirpenbach et al. 2009).

Die Inzidenz aller kortisolproduzierenden Nebennierentumore liegt bei drei Fällen auf eine Million Einwohner. Sie werden auch als ACTH-unabhängiges Cushing-Syndrom bezeichnet und umfassen NNR-Adenome (10 %), Nebennierenkarzinome (5 %) und sehr seltene bilaterale noduläre Hyperplasien.

Phäochromozytome treten mit einer jährlichen Inzidenz von 1 bis 6 Erkrankten auf 1000000 Einwohner sehr selten auf (Stenstrom et al. 1986). Die geschätzte Prävalenz anhand von Autopsiestudien liegt zwischen 0,05-0,12 % (Sutton et al. 1981, Lo et al. 2000). Circa 10 % aller Phäochromozytome sind maligne (Allolio et al. 2002, Kopetschke et al. 2009, Ng et al. 2003).

Nebennierenkarzinome stellten mit einer Inzidenz von circa ein bis zwei Fällen auf 1000000 Einwohner eine Tumorrarität dar (Allolio et al. 2006).

Insgesamt sind circa 5 bis 13 % aller Nebennierentumore maligne (Mantero et al. 2000, Young 2000, Kasperlik-Zaluska et al. 2008). Die Schwankungsbreite bösartiger NN-RF liegt darin begründet, dass in einigen Studien Patienten mit einer bekannten malignen Grunderkrankung eingeschlossen wurden. Daher traten Nebennierenmetastasen häufiger auf. Zugleich könnte eine Begründung sein, dass es sich um hochspezialisierte endokrinologische Zentren handelt, in welchen sich ein Patientengut mit seltenen Erkrankungen wie

Nebennierenkarzinome, malignen Phäochromozytomen und Ganglioneuroblastomen häufig. In einer aktuellen Inzidentalomstudie (n = 1444) mit Ausschluss von Patienten mit bekannter maligner Grunderkrankung stellten 9 % aller Raumforderungen Nebennierenkarzinome, 3 % inzidentell entdeckte Nebennierenmetastasen und 1 % seltene Tumore, wie maligne Phäochromozytome, Lymphome, Sarkome und Ganglioneuroblastome dar (Kasperlik-Zaluska et al. 2008).

Nebennierenmetastasen stellen die Mehrzahl unklarer Nebennierenraumforderungen bei Patienten mit Verdacht bzw. bestätigtem malignem Grundleiden dar (32-73 %; Barzon et al. 2000). Als Zufallsbefund, nämlich in 0,7-3 % aller Fälle, treten Nebennierenmetastasen äußerst selten auf (Mantero et al. 2000, Young 2000, Bülow et al. 2002, Kasperlik-Zaluska et al. 2008).

In unserer Studie wurden weder Nebennierenmetastasen noch Nebennierenkarzinome inzidentell diagnostiziert. Das gehäufte Auftreten von Nebennierenmetastasen (18 %) und adrenokortikalen Karzinomen (6 %), Phäochromozytomen (6 %) oder kortisolproduzierender NN-RF (11 %) in unserem Patientengut ist darin begründet, dass ein hoch spezialisiertes onkologisches und ein endokrinologisches Zentrum an die Universitätsklinik angebunden sind. Den überwiegenden Anteil der Inzidentalome stellten benigne Nebennierenadenome mit 87 %, Zysten mit 5 % und Lipome mit ebenfalls 5 % dar. Diese Daten stimmen mit denen bekannter Studien überein (Tab. 18). Subklinische Cushingssyndrome stellten in unserer Untersuchung 11 % der Inzidentalome dar und traten somit etwas häufiger als in der Literatur beschrieben auf (5,3 %).

Diagnose: Histo/ Bildgebung/ Labor	N	AA	NNR-CA	Phäo	Metastasen
Barzon et al. 2002	284	79 %	8,8 %	6 %	2,8 %
Mantero et al. 2000 (gesamtes Kollektiv)	1004	82 %	5 %	4 %	1,2 %
Bülow et al. 2002	381	86 %	2,6 %	3,9 %	2,1 %
Kasperlik-Zaluska et al. 2008	1444	87 %*	9 %	-	3 %
Eigene Studie	60	87 %	0 %	1 %	0 %

Tab. 18: Klassifikation der Inzidentalome (AA: Adrenokortikales Adenom;) *generell benigne Tumore (Barzon et al. 2003)

Eine zusammenfassende Auswertung von 13 klinischen Inzidentalomstudien (n = 2005) von Young aus dem Jahr 2000 gibt die durchschnittliche Häufigkeit für hormoninaktive Nebennierenadenome mit 82,4 %, für Aldosteronome mit 1 %, für präklinische Cushing-Syndrome mit 5,3 %, für Nebennierenrindenzinome mit 4,7 %, für Nebennierenmetastasen mit 2,5 % und für Phäochromozytome mit 5,1 % an. Autopsiestudien zeigen, dass noduläre Hyperplasien mit 7-17 %, Myelolipome mit 7-15 %, Zysten mit 4-22 %, Ganglioneurine mit 0-6 % und Lymphome mit < 1 % weitere Nebennierenraumforderungen darstellen (Kloos et al. 1995). Das gehäufte Auftreten in Autopsiestudien im Vergleich zu klinischen Studien ist darin begründet, dass es sich hier um überwiegend benigne Raumforderungen handelt, welche aufgrund fehlender klinischer Symptomatik gar nicht erst bildgebend diagnostiziert worden waren.

4.2 Ätiologie

Als Ursache für den hohen Metastasierungsgrad in die Nebennieren, also der Genese sekundärer maligner Nebennierenraumforderungen, wird die starke sinusoidale Blutversorgung des Organs vermutet (Kung et al. 1990).

In Einzelfällen konnte eine genetische Disposition des adrenokortikalen Karzinoms nachgewiesen werden. Hier kann als Beispiel das Beckwith-Wiedemann-Syndrom und das Li-Fraumeni-Syndrom genannt werden. Ein unzureichend behandeltes adrenogenitales Syndrom scheint das Auftreten von adrenokortikalen Karzinomen ebenfalls zu begünstigen (Reincke et al. 2000). Bei Phäochromozytomen und Paragangliomen liegt in 20 % der Fälle eine genetische Disposition vor. Es bestehen hier in erster Linie Assoziationen mit der Multiplen Endokrinen Neoplasie-Typ 2 (MEN), dem Von-Hippel-Lindau-Syndrom, der Neurofibromatose und den Paragangliomsyndromen 1 und 4 (Neumann et al. 2005). In unserer Studie konnte bei einem von sieben Patienten mit histologisch gesichertem Phäochromozytom ein Von-Hippel-Lindau-Syndrom nachgewiesen werden.

4.3 Alters- und Geschlechterverteilung

Die Altersverteilung der Nebennierenkarzinome ist zweigipflig. Während sich der erste Gipfel in der Kindheit (< 15 Jahre) darstellt, zeichnet sich in der vierten bis fünften Lebensdekade ein zweiter Gipfel ab.

Frauen sind mit einem Verhältnis 1: 1,5 etwas häufiger betroffen (Allolio et al. 2006). Phäochromozytome kommen in jedem Alter vor, selten jedoch jenseits des 60. Lebensjahres. Frauen sind ebenfalls etwas häufiger betroffen als Männer. In unserer Untersuchung lag der Altersdurchschnitt bei Nebennierenkarzinomen bei 44 (24-60 Jahre) und bei Phäochromozytomen bei 38 Jahren (16-68 Jahre). Der Erkrankungsgipfel bei aldosteronproduzierenden Tumoren liegt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr (63 Jahre in eigener Studie), bei kortisolproduzierenden NNR-Adenomen um das 40. Lebensjahr (57 Jahre in eigener Studie). Frauen sind jeweils etwas häufiger betroffen als Männer.

Zudem zeigte sich in der vorliegenden Studie, dass in Abhängigkeit der Hormonaktivität kein signifikanter Unterschied bezüglich der Geschlechterverteilung festzustellen ist. Allerdings wurden endokrin aktive NN-RF signifikant früher diagnostiziert als hormoninaktive Tumore (47 Jahre vs. 61 Jahre). Maligne NN-RF betrafen mit 65 % signifikant häufiger Männer. Das häufigere Auftreten maligner NN-RF bei Männern wurde bereits in anderen Studien bestätigt (Bülow et al. 2002 [n = 318] und Barzon et al. 1998 [n = 202]).

Hinsichtlich der Altersverteilung konnte sowohl in unserer Studie als auch bei Mantero (2000) gezeigt werden, dass NNR-Karzinome signifikant früher diagnostiziert werden als Adenome (Mantero et al. 2000: 46 vs. 57 Jahre; $p < 0,05$ und eigene Studie 44 vs. 60 Jahre; $p < 0,05$). Während die Prävalenz von Inzidentalomen, die überwiegend benigne und hormoninaktiv sind, bei Patienten unter 30 Jahren bei 1 % liegt, steigt sie bis auf 7 % bei Patienten über 70 Jahren. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung liegt bei 55 Jahren (Kloos et al. 1995). In unserer Studie wurden Inzidentalome durchschnittlich im 60. Lebensjahr diagnostiziert und betrafen mit 60 % überwiegend Frauen. In bildgebenden Untersuchungen (CT) (Herrera et al. 1991, Beldegrun et al. 1986) zeigte sich eine Häufung der Inzidentalome bei Frauen, während in Autopsiestudien (Russi et al. 1945) die Geschlechterverteilung gleich ist. Als mögliche Ursache für diese abweichenden Daten werden regelmäßige Untersuchungen,

einschließlich bildgebender Diagnostik, bei Frauen angenommen (Grumbach et al. 2003, Barzon et al. 2003, Mantero et al. 2000, Kloos et al. 1995).

4.4 Sonographische Darstellbarkeit

Die höhere Sensitivität der sonographischen Darstellbarkeit in neueren Studien beruht insbesondere auf der verbesserten Darstellung kleiner Raumforderungen. Falsch positive Ergebnisse mit Einschränkung der Spezifität (ca. 95 %) sind vor allem durch die Fehlinterpretation von retroperitonealen Lymphknoten oder Gefäßen bedingt (Trojan et al. 2002). Trotz guter Ergebnisse ist die transabdominelle Sonographie der Computertomographie bezüglich der Darstellbarkeit von NN-RF weiterhin unterlegen. Bereits 1982 wurden mittels Computertomographie zur Darstellung von Nebennierentumoren eine Sensitivität (84 %) und Spezifität (98 %) erreicht (Abrams et al. 1982). Mangels Studien ist ein direkter Vergleich nicht möglich. Allerdings ist zu erwarten, dass heutzutage mittels moderner CT-Scanner mit deutlich besserer Auflösung und geringerer Schichtdicke (5 mm) eine noch verbesserte Sensitivität von Nebennierentumoren erzielbar ist (Young 2000), die jedoch mit einer höheren Strahlenbelastung erkauft wird.

Mantero et al. (2000) zeigten analog zur besseren rechtsseitigen Darstellung gesunder Nebennieren eine höhere sonographische Detektionsrate für rechtsseitige NN-Tumore (65 % rechts vs. 26 % links; 9 % bilateral). Auch Trojan et al. (2002) konnten eine höhere Sensitivität der Darstellbarkeit rechtsseitiger NN-Tumore nachweisen (100 % rechts vs. 94 % links). Da sich in Autopsiestudien und CT-Studien kein signifikanter Unterschied in der Seitenausprägung der Tumore zeigen konnte, ist davon auszugehen, dass die Ursachen für die mangelnde sonographische Darstellbarkeit der linken Nebenniere ein deutlich kleineres Schallfenster, Darmgasüberlagerungen und eine erhöhte Eindringtiefe bei adipösen Patienten sind (Kloos et al. 1995, Herrera et al. 1991, Barzon et al. 2003, Mantero et al. 2000).

Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit der sonographischen Darstellung von NN-RF im Vergleich zur CT zeigten divergente Ergebnisse.

In einer Untersuchung von Fontana et al. (1999) mit 115 Patienten zeigte sich anhand eines Vergleiches der Tumorgößen (1-25 cm) aus CT (mittlere Größe 3,3 cm) und Sonographie (mittlere Größe 3,8 cm) eine signifikante Korrelation der Durchmesser. Bei gleicher Genauigkeit der Größendarstellung wurde daher die Sonographie aufgrund geringerer Kosten und höherer Verfügbarkeit als Verlaufskontrolle empfohlen. Hingegen stellte eine Untersuchung (n = 61) aus

dem Jahr 2001 (Suzuki et al.) eine deutlich schlechtere sonographische Detektionsrate (75 %) für kleine Nebennierentumore (< 3 cm) heraus. Eine Sensitivität von 100 % gegenüber MRT und CT konnte sonographisch erst ab einer Tumorgöße ≥ 3 cm erreicht werden, so dass von den Autoren erst ab dieser Größe der Ultraschall als Verlaufskontrolle empfohlen wird. Aktuellere Untersuchungen von Trojan et al. (2002) konnten hingegen keinen signifikanten Unterschied in der Darstellbarkeit der Nebennieren in Zusammenhang mit der Größe nachweisen. Computertomographisch gesicherte Tumore < 2 cm ließen sich sonographisch ebenso gut reproduzieren, wie größere Raumforderungen. Analog zu der Untersuchung von Fontana (1999) zeigte sich kein signifikanter Unterschied des Tumordurchmessers im Vergleich von US und CT.

4.5 Sonographische Malignitätsmerkmale adrenaler Tumore

Päiväsalo et al. versuchten bereits 1988 anhand der sonographischen Echostruktur die Dignität von Nebennierentumoren aufzuzeigen. Dies war nicht möglich, jedoch zeigte sich, dass größere heterogene Tumore häufiger maligne sind. Im Rahmen einer italienischen Multicenterstudie (Fontana et al. 1999) wurde 10 Jahre später die Tumorstruktur von Adenomen (n = 42) und Karzinomen (n = 12) mittels US und CT untersucht. Während sich in der Sonographie kein signifikantes Ergebnis zeigte, stellten sich in der CT die Nebennierenkarzinome signifikant häufiger heterogen dar als Adenome, so dass in der Differenzierung der Dignität die CT die verlässlichere Methode darstellte. Hingegen zeigte eine aktuelle sonographische Auswertung (Friedrich-Rust et al. 2008) von 35 NN-Tumoren signifikant häufiger eine inhomogene Echostruktur bei malignen Tumoren (71 % vs. 18 %, $p < 0,05$). In der vorliegenden Studie konnten ähnliche Ergebnisse nachgewiesen werden (45 % vs. 19 %, $p < 0,05$). Da sich allerdings auch 50 % der malignen Läsionen in dieser Untersuchung homogen darstellen, bleibt die Aussagekraft dieses Ergebnisses eingeschränkt.

Wan et al. (1991) beobachteten in einer sonographischen Studie von Nebennierentumoren (n = 98) ein gehäuftes Auftreten unregelmäßiger Tumorränder unter malignen Tumoren. Dies konnte die vorliegende Untersuchung bestätigen. Es zeigten sich maligne Tumore signifikant häufiger unregelmäßig begrenzt als benigne NN-RF (79 % vs. 18 %, $p < 0,001$).

Mittels farbkodierter Doppler Sonographie und des Power-Doppler-Modus ist keine verbesserte Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen möglich (Ghiatas et al. 1996, Friedrich-Rust et al. 2008). Auch durch die Anwendung des endoskopischen Ultraschalles (EUS) konnte die Differenzierung der Dignität nicht verbessert werden. Kann et al. (2004) hatten dies im Rahmen einer Phäochromozytomstudie (n = 22) versucht, konnten jedoch keine sicheren Unterscheidungsmerkmale erarbeiten. Immerhin gelang es Meyer et al. (2008) mittels farbkodierter Doppler EUS anhand des Perfusionsmusters, Adenome und noduläre Hyperplasien von Phäochromozytomen zu unterscheiden. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Vaskularisation, Tumorgröße, Echostruktur und Malignität konnte jedoch nicht ermittelt werden.

Mantero et al. (2000) zeigten in ihrer Studie (n = 380) einen eindeutigen Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Dignität. Die höchste Sensitivität (93 %) für die Detektion adrenokortikaler Karzinome wurde ab einem cut-off von 4 cm Durchmesser erreicht. Allerdings ist die Spezifität sehr eingeschränkt (42 %), da immerhin 76 % der NN-RF > 4 cm benigne Nebennierenadenome darstellen. Sturgeon et al. (2006) stellten in einer Untersuchung von 376 Patienten mit adrenokortikalen Karzinomen dar, dass sich die Wahrscheinlichkeit für Malignität ab einem Tumordurchmesser ≥ 4 cm auf 10 %, > 6 cm auf 19 % und > 8 cm auf 47 % erhöht.

Sowohl bei Mantero et al. (2000) und Sturgeon et al. (2006) als auch in der vorliegenden Untersuchung stellten sich adrenokortikale Karzinome bei Diagnosestellung signifikant größer als Nebennierenrindenadenome dar (siehe Tab. 19).

Studie	NNR-CA Größe in cm	Adenome Größe in cm	p	N
Mantero et al. 2000	7,5	3,5	p < 0,001	245
Sturgeon et al. 2006	12	4,2	p < 0,05	420
Eigene Studie	10,8	2,8	p < 0,001	75

Tab. 19: Größenvergleich von Nebennierenrindenkarzinomen und NNR-Adenomen

Im Größenvergleich aller benignen und malignen NN-RF konnte in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls nachgewiesen werden, dass sich maligne Tumore signifikant größer darstellen (6,5 cm vs. 3,7 cm, p < 0,05; Tab. 10, Kapitel 3.3). Ähnliche Befunde konnten auch in zwei kürzlich durchgeführten Studien erhoben werden (Friedrich-Rust et al. 2008, Dietrich et al. 2009). Eine ältere Untersuchung von Lumachi et al. (2001) mit histologischer

Diagnosesicherung (n = 68) kam zum gleichen Ergebnis. Da sich allerdings viele falsch positive und falsch negative Ergebnisse zeigten, ist die Aussagekraft dieser Studie deutlich eingeschränkt.

Etwa die Hälfte (47 %) der malignen Tumore stellte sich als kleine RF (< 4 cm) und immerhin 15 % der gutartigen Läsionen als große Tumore > 5 cm dar.

Diese Befunde bestätigten sich auch in der vorliegenden Untersuchung:

- Größe < 3 cm : 14 % maligne Tumore vs. 86 % benigne RF;
- Größe > 5 cm: 48 % benigne Tumore vs. 51 % maligne RF.

Dies zeigt, dass der alleinige Rückschluss von der Tumorgröße auf die Dignität nicht ausreichend verlässlich ist.

Am Modell der logistischen Regression (Kapitel 3.3.3) zeigte sich ein signifikant erhöhtes Malignitätsrisiko bei unregelmäßigen Tumorrändern (OR 37), männlichen Patienten (OR 7,7) und zunehmender Größe (OR 2,4). Eine inhomogene Echostruktur oder ein komplexes bzw. inhomogenes Vaskularisationsverhalten zeigten hingegen keinen signifikanten Einfluss auf die Vorhersage des Malignitätsrisikos.

4.5.1 Klinische Relevanz der Kontrastmittelsonographie

Kürzlich wurden erste Pilotstudien zur Evaluation der Dignität von Nebennierentumoren anhand von kontrastmittelsonographischen Untersuchungen publiziert (Slonina et al. 2006, Friedrich-Rust et al. 2008, Dietrich et al. 2009). Bezüglich der Erfassung des Vaskularisationsverhaltens wurden jedoch unterschiedliche Kriterien verwendet, die den direkten Vergleich zwischen den Studien erschweren. Während von Friedrich-Rust und Dietrich, ebenso wie in der vorliegenden Untersuchung, der Echosignalverstärker SonoVue[®] verwendet wurde, setzten Slonina et al. (2006) das Kontrastmittel Levovist[®] ein. In der vorliegenden Studie wurde das Perfusionsmuster nach Intensität und Struktur beurteilt. Friedrich-Rust et al. (2008) hingegen verwendeten Zeitintervalle zur Beurteilung der Vaskularisierung. Dietrich et al. (2009) wiederum bewerteten primär die Gefäßarchitektur der Raumforderung. In der Untersuchung von Slonina et al. (2006) wurde lediglich der qualitative Nachweis einer Vaskularisation im

Vergleich mit der Power-Doppler-Methode untersucht, was durch die geringere Bläschenstabilität des Kontrastmittels Levovist® bedingt ist.

Friedrich-Rust verglichen in ihrer Studie (n = 35) vier sonographische Perfusionsmuster mit den Perfusionsbefunden aus CT oder MRT und werteten danach anhand von Übereinstimmungen der Befunde nachträglich die Sensitivität und Spezifität aus. Eine histologische Diagnosesicherung erfolgte in 13 von 35 Fällen. Als Malignitätskriterium werteten die Untersucher eine früharterielle Kontrastierung (< 20 sec p.i.) mit einem Intensitätsgipfel nach 11-43 sec p.i. und anschließendem raschen Auswaschen des Kontrastmittels sowie eine arterielle Kontrastierung (21-40 sec p.i.) mit einem verspäteten Intensitätsgipfel nach 43-86 sec p.i. In CT und MRT war zuvor entweder die Diagnose nichtadenomatöser (maligner) oder adenomatöser (benigner) NN-Tumor gestellt worden.

Die Malignitätskriterien wurden von allen acht malignen Tumoren, allerdings auch von 22% der benignen Tumore erfüllt, so dass für dieses Kriterium bei retrospektiver Analyse eine Sensitivität und Spezifität von 100% bzw. 82% errechnet wurde. Bei detaillierter Analyse der Patienten zeigt sich, dass drei Nebennierenrindenzinome, ein Lymphom sowie eine Nebennierenmetastase eine früharterielle Kontrastierung mit wash-out zeigen. Bei zwei weiteren Patienten mit Nebennierenmetastasen zeigte sich hingegen eine spätarterielle Kontrastierung bzw. eine nur sehr schwache Kontrastdarstellung. Das Kontrastverhalten von Metastasen kann daher in der Arbeit von Friedrich-Rust et al. nicht als einheitlich bezeichnet werden. Aufgrund der geringen Fallzahl ist zudem keine eindeutige Aussage möglich. In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass von 21 Metastasen acht (38 %) eine starke Vaskularisierung, zwei (10 %) eine komplexe Vaskularisierung und elf (52 %) eine schwache Vaskularisierung aufwiesen. Das ebenfalls uneinheitliche Perfusionsverhalten von Metastasen lässt in der vorliegenden Untersuchung somit keine definitive Zuordnung der Diagnose zu.

In der umfangreicheren Studie von Dietrich et al. (n = 65) erfolgte die Beurteilung des Kontrastmittelverhaltens anhand der Kriterien periphere, zentrale, zentripetale Kontrastierung bzw. unspezifisches Perfusionsmuster. Auch in dieser Studie erfolgte die Diagnosesicherung mittels CT oder MRT, Hormonanalyse und in 50 % der Fälle histologisch. Im Vergleich der benignen und malignen Tumore zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Vaskularisierung. Maligne Tumore wiesen in 6 von 18 Fällen eine unspezifische und in 9 von 18

eine zentripetale Kontrastfüllung auf, so dass sich auch hier kein spezifisches Muster zur Vorhersage der Malignität erkennen lässt. Tumore mit einer zentripetalen Kontrastierung erreichten eine Sensitivität von 50 % und eine Spezifität von 68 % in der Vorhersage der Malignität.

In der vorliegenden Untersuchung (n = 114) wurde das Kontrastverhalten anhand der Kriterien schwach vaskularisiert, kräftig vaskularisiert und komplex vaskularisiert beurteilt. Die Diagnosesicherung erfolgte analog zu den anderen Studien mittels CT/MRT, Labordiagnostik und Histologie.

Das Perfusionsverhalten stellte sich sehr uneinheitlich dar: 38 % der malignen Tumore zeigten sich schwach vaskularisiert, 31 % kräftig vaskularisiert und 31 % komplex vaskularisiert (Tab. 10, Kapitel 3.3). Bei der Betrachtung der einzelnen Entitäten innerhalb der Gruppe der malignen Nebennierenraumforderungen zeigte sich, dass Nebennierenrindenzarzinome, im Gegensatz zum unterschiedlich ausgeprägten Perfusionsverhalten von Metastasen, eine starke Perfusion mit gänzlich von der Perfusion ausgesparten Arealen sowie eine späte Kontrastierung zum Ende der arteriellen Phase aufweisen. Ein Auswaschungsphänomen ließ sich nur teilweise beobachten.

Die Ergebnisse zeigen somit, wenngleich sich benigne Tumore häufiger als maligne Tumore schwach vaskularisiert darstellten (70 % vs. 38 %; $p < 0,05$), dass das Perfusionsverhalten von Nebennierenraumforderungen keine wesentliche diagnostische Verbesserung hinsichtlich der Beurteilung der Dignität erlaubt.

Ein zweizeitiges Perfusionsmuster analog zur Leberperfusion mit arterieller und portaler Phase aufgrund der komplexen Blutversorgung der Leber (A. hepatica und V. portae) ist bei der Nebenniere nicht gegeben. Eine portale Perfusionsphase ist daher nicht vorhanden. Daneben ist bei der Nebenniere mittels SonoVue[®] aufgrund einer fehlenden Anreicherung keine Spätphase, wie sie etwa bei der Anreicherung von KM bei der CT zu beobachten ist, vorhanden, sondern lediglich eine arterielle Perfusion zu verzeichnen.

Die bisherigen Untersuchungen kommen somit zu divergenten Ergebnissen. Während Dietrich et al. 2009 und Slonina et al. 2006 zu dem Ergebnis kamen, dass mittels Kontrastsonographie nicht sicher zwischen benignen und malignen NN-Tumoren unterschieden werden kann, sehen Friedrich-Rust et al. (2009) die echosignalverstärkte Sonographie aufgrund der Ergebnisse ihrer Pilotstudie als gleichwertig zur Computertomographie. Diese Schlussfolgerung muss jedoch sehr kritisch betrachtet werden, da es sich um eine Pilotstudie mit

einer geringen Fallzahl handelt. Die zeitliche KM-Anreicherung in CT/MRT und Sonographie ist nicht direkt zu vergleichen, da sich SonoVue® nicht in der Nebenniere anreichert. Bei CT-spezifischem Kontrastmittel kommt es zu einem Auswaschen nach vorheriger Kontrastmittelanreicherung innerhalb von 10-15 min (CT-Spätaufnahmen).

Zwar zeigt die Untersuchung von Friedrich-Rust et al., dass eine Ableitung zeitlicher Perfusionskurven möglich ist, jedoch stellt sich die Frage, inwiefern das Verfahren bei schlechten bzw. atemabhängigen Sichtbedingungen einsetzbar ist. Zudem könnte durch die permanente Exposition der Bläschen durch die Schallenergie zumindest in einem Teil der Fälle ein artifizielles Auswaschphänomen erzeugt worden sein. Daher ist zunächst eine Evaluation dieses Verfahrens anhand größerer Patientengruppen erforderlich.

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass durch die in Tabelle 20 aufgeführte Kombination sonographischer Einzelmerkmale, die Sensitivität für Malignität 73 % erreicht. Die Sensitivität ließ sich durch die Gabe von Kontrastmittel jedoch nicht wesentlich erhöhen (73 % vs. 75 %). Zudem lag eine derartige Befundkombination nur bei 6/114 Raumforderungen vor.

<i>Sonographische Merkmale</i>	<i>Gesamt</i>	<i>davon maligne RF</i>	
Größe > 5 cm	29	15	(52 %)
Größe > 5 cm + komplexe Struktur	20	11	(55 %)
Größe > 5 cm + komplexe Struktur + unreg. Rand	11	8	(73 %)
Größe > 5 cm + komplexe Struktur + unregelmäßiger Rand + komplexes Perfusionsmuster	8	6	(75 %)

Tab. 20: Algorithmus zur Detektion maligner Raumforderungen

Zusammenfassend wird deutlich, dass aufgrund der diskrepanten Befunde der bislang vorliegenden Untersuchungen keine endgültige Aussage getroffen werden kann. Weitere Studien mit höheren Fallzahlen und einheitlichen Beurteilungskriterien sind notwendig, um definitiv zu klären, ob dieses Verfahren den bisher etablierten Techniken (CT und MRT) gleichzusetzen ist.

4.6 Sonographische Merkmale endokrin aktiver adrener Tumore

Allolio et al. (2001) zeigten in einer Inzidentalomstudie mit 267 Patienten, dass mit zunehmender Tumorgröße die Wahrscheinlichkeit für eine endokrine Aktivität zunimmt. Bei Tumoren < 2 cm fand sich in keinem Fall, bei Läsionen < 3 cm in 14 % der Fälle, bei Raumforderungen zwischen 3-4 cm in 18 %, bei Läsionen zwischen 4-6 cm in 27 % und bei > 6 cm in 40 % der Fälle eine Hormonproduktion. Barzon zeigte anhand einer Analyse von sechs Inzidentalomstudien (n = 987) eine signifikant höhere Prävalenz für endokrin aktive Tumoren ab einer cut-off Größe > 4 cm (Barzon et al. 2003). Dies ließ sich in unserer Untersuchung nicht bestätigen.

Nebennierenraumforderungen < 4 cm wiesen unwesentlich seltener eine Hormonproduktion auf als Tumore > 4 cm (45 % vs. 56 %; p = 0,16). Dies ist möglicherweise auf die geringe Größe unseres Patientenkollektives (n = 101) zurückzuführen, jedoch stellt sich angesichts der geringen Unterschiede die Frage der klinischen Relevanz eines derartigen cut-offs.

Desgleichen konnten wir keinen signifikanten Unterschied zwischen endokrin aktiven und endokrin inaktiven Tumoren bezüglich der Größe zum Diagnosezeitpunkt (51 mm vs. 41 mm; p = 0,3) oder der sonographischen Abgrenzbarkeit der Tumore nachweisen.

Analog zu den malignen Tumoren stellten sich sowohl die Echostruktur als auch das Perfusionsmuster hormonaktiver Raumforderungen uneinheitlich und somit nicht diagnostisch wegweisend dar. Hormonaktive Raumforderungen manifestierten sich in 43 % der Fälle schwach vaskularisiert, in 7 % der Fälle kräftig vaskularisiert und in 50 % der Fälle komplex vaskularisiert. Bei hormoninaktiven Tumoren ließ sich zwar signifikant häufiger als bei endokrin aktiven Tumoren eine homogene Struktur nachweisen (75 % vs. 52 %; p < 0,05), allerdings wiesen die endokrin aktiven Tumore zu 50 % eine heterogene und zu 50 % eine homogene Struktur auf, so dass dieses Kriterium nicht als Differenzierungsmerkmal geeignet erscheint.

4.6.1 Klinische Relevanz der Kontrastmittelsonographie

Sonographische Studien zur Beurteilung von Nebennierentumoren bezüglich der Hormonaktivität liegen bisher nicht vor. Ein einzelnes sonomorphologisches Merkmal reicht für die Diagnosefindung nicht aus. Anhand der Kombination mehrerer Kriterien (Tab. 21) wird deutlich, dass im sonographischen B-Bild unter Berücksichtigung der angegebenen Kriterien eine Trefferquote von 50 % erreicht wird. Unter Hinzunahme von Kontrastmittel zeigten sich drei von sechs Tumoren komplex vaskularisiert (vergleiche Tab. 21). Bei allen drei Tumoren konnte Hormonaktivität nachgewiesen werden, so dass das Ergebnis bedeutet, dass durch den ausgewählten Algorithmus alle hormonaktiven NN-Tumore detektiert werden. Dieses Ergebnis ist jedoch unter Vorbehalt zu bewerten. Kritisch zu betrachten ist, dass die Fallzahl der eingeschlossenen hormonaktiven NN-RF in unserer Untersuchung relativ gering ist ($n = 27$), und dass von diesen 27 NN-RF insgesamt nur drei Tumore alle Kriterien des Algorithmus erfüllen. In Studien mit größeren Fallzahlen hormonaktiver NN-Tumore bleibt abzuwarten, ob sich dieses Ergebnis reproduzieren bzw. auf eine größere Zahl von Tumoren anwenden lässt.

<i>Sonographische Merkmale</i>	<i>Gesamt</i>	<i>davon hormonaktiv</i>	
Größe < 5 cm	85	18	(21 %)
Größe < 5 cm + komplexe Struktur	14	5	(36 %)
Größe < 5 cm + komplexe Struktur + glatter Rand	6	3	(50 %)
Größe < 5 cm + komplexe Struktur + glatter Rand + komplexes Perfusionsmuster	3	3	(100 %)

Tab. 21: Algorithmus zur Detektion hormonaktiver Raumforderungen

4.7 Fallbeispiele

4.7.1 Nebennierenrindenadenome

Bei Inzidentalomen handelt es sich überwiegend um hormoninaktive Nebennierentumore. In einer Analyse von 26 Studien ($n = 3.868$) errechneten Barzon et al. (2003) eine Prävalenz von 71 %. In Abb. 16 und 18 sehen wir jeweils im B-Bild-Modus eine kleine (15 mm), echoarme und nur mäßig abgrenzbare Raumforderung, welche sich nach Kontrastmittelgabe eindeutig glatt

abgrenzbar darstellen lässt. Sowohl in Abb. 17 als auch in Abb. 19 zeigt sich nur eine spärliche Kontrastierung der Adenome.



Abb. 16: B-Bild: homogen echoarmes und glatt begrenztes hormoninaktives NN-Adenom



Abb. 17: 2 min 15 sec nach 2 ml SonoVue®: schwach vaskularisiertes NN-Adenom (hormoninaktiv)



Abb. 18: B-Bild: homogen echoarmes und schlecht abgrenzbares hormoninaktives NN-Adenom



Abb. 19: 1min 41 sec nach 2 ml SonoVue®: schwach vaskularisiertes hormoninaktives NN-Adenom

4.7.2 Aldosteronome

Fünf Patienten unserer Studie wiesen ein aldosteronproduzierendes Adenom auf. In der B-Bild Sonographie stellten sich diese Tumore vor allem als kleine, homogen echoarme und glatt begrenzte Tumore (Abb. 20 und 22) dar. Nach Kontrastmittelgabe zeichnete sich in 4 Fällen eine schwache Vaskularisierung (Abb. 23) ab, während in einem Fall eine starke Vaskularisierung nachgewiesen werden konnte (Abb. 21).



Abb. 20: B-Bild: echoarmes, kleines, glatt begrenztes Aldosteronom



Abb. 21: 12 sec nach 2 ml SonoVue®: kräftig vaskularisiertes Aldosteronom



Abb. 22: B-Bild: echoarmes, kleines, glatt begrenztes Aldosteronom



Abb. 23: 3 min nach 2 ml SonoVue®: schwach vaskularisiertes Aldosteronom

4.7.3 Subklinisches und manifestes Cushing-Syndrom

Die Prävalenz kortisolproduzierender Adenome bei Inzidentalomen beträgt etwa 8 % (Barzon et al. 2003). In unserer Untersuchung lag mit 10 % aller Inzidentalome die gleiche Prävalenz vor. Sonographisch handelt es sich um kleinere Läsionen, die sich überwiegend homogen echoarm und glatt begrenzt darstellen (Abb. 24).

Das Perfusionsverhalten zeigte sich mit fünf schwach(siehe Abb. 25), drei komplex und einer kräftig vaskularisierten Raumforderung sehr uneinheitlich.



Abb. 24: B-Bild: schlecht darstellbares homogen echoarmes kortisolproduzierendes NN-Adenom



Abb. 25: 25 sec nach 2 ml SonoVue®: unregelmäßig begrenztes schwach vaskularisiertes kortisolproduzierendes NN-Adenom

4.7.4 Metastasen

Metastasen stellen die häufigsten malignen Nebennierentumore dar. In der Literatur wird eine bilaterale Manifestation bei 50 % der Patienten beschrieben (Lam et al. 2002).

Wird eine Nebennierenraumforderung bei bekannter maligner Grunderkrankung diagnostiziert, handelt es sich in 52 bis 73 % der Fälle um Metastasen (Kloos et al. 1995, Lenert et al. 2001).

In einer Studie von Görg et al. (1992), in der in allen Fällen (n = 36) eine histologische Diagnosesicherung durchgeführt wurde, lagen in 26 % der Fälle keine Metastasen, sondern benigne Läsionen vor. Sonographisch imponieren Metastasen je nach Diagnosezeitpunkt sehr unterschiedlich. In der Mehrzahl stellten sich allerdings echoarme und unregelmäßig konturierte

(Abb. 26 und 28) Läsionen dar. Nach Kontrastmittelgabe zeichnete sich kein typisches Perfusionsverhalten ab. In elf Fällen stellten sich die Metastasen schwach vaskularisiert, in acht Fällen kräftig vaskularisiert und in zwei Fällen komplex vaskularisiert dar (Abb. 27 und 29).

Bronchialkarzinome stellen in unserem Patientenkollektiv den mit Abstand häufigsten Primärtumor bei Nebennierenmetastasierungen dar (Tab. 22). Dies bestätigt eine frühere Untersuchung (Lam et al. 2002) aus China. Die höhere Inzidenz von Nebennierenmetastasen des hepatobiliären Systems in asiatischen Studien im Vergleich zur vorliegenden Untersuchung ist auf höhere Prävalenzen dieser Erkrankungen zurückzuführen. In älteren Autopsiestudien (Abrams et al. 1950, Bullock et al. 1953) traten Nierenzell- und Mammakarzinome deutlich häufiger und Tumore des hepatobiliären Systems wesentlich seltener auf, als in den von Lam et al. 2002 vorgelegten Daten.



Abb. 26: B-Bild: Metastase eines Bronchialkarzinoms



Abb. 27: 36 sec nach 2 ml SonoVue®: inhomogene Perfusion einer Metastase eines Bronchialkarzinoms



Abb. 28: B-Bild: Metastase eines malignen Melanoms



Abb. 29: 25 sec nach 2 ml SonoVue®: inhomogene Kontrastmittelanreicherung einer NN-Metastase (malignes Melanom)

Primarius	Lam et al. 2002	Eigene Studie
	n*= 464	n=21
Lunge	149 (35,4 %)	11 (52 %)
Magen	60 (14,3 %)	-
Ösophagus	51 (12,1 %)	-
Leber/Galle	45 (10,7 %)	-
Pankreas	29 (6,9 %)	-
Dickdarm	23 (5,4 %)	3 (14 %)
Nieren	18 (4,3 %)	3 (14 %)
Mamma	12 (2,9 %)	-
Harnblase	8 (1,9 %)	-
Gallenblase	7 (1,6 %)	-
Zervix	5 (1,2 %)	-
Oropharynx	2 (0,5 %)	1(5 %)
Melanom	- -	1(5 %)
Non Hodgkin Lymphom	- -	1(5 %)
CUP*	- -	1(5 %)

Tab. 22: Häufigkeit der Primärtumore bei Nebennierenmetastasen

[Prostata, Schilddrüse, Ovar, Uterus, Hypopharynx, < 1 %] CUP; cancer of unknown primary]

4.7.5 Phäochromozytom

Diese Tumore gehören zu den seltenen chromaffinen Tumoren des sympathischen Nervensystems und manifestieren sich zu 90 % in den Nebennieren und zu 10 % in den Grenzstrangganglien (Welch et al. 1983). Circa 10 % der Phäochromozytome manifestieren sich bilateral, 10 % extraadrenal, 10 % hereditär und 10 % sind maligne entartet.

In der von uns durchgeführten Untersuchung stellten sich die Phäochromozytome sonographisch überwiegend als große (mittlere Größe: 56 mm), glatte und gekapselte Raumforderungen dar (Abb. 30). Alle Phäochromozytome wiesen eine komplexe Echostruktur mit echoarmen liquiden Arealen auf. Auch Dietrich et. al (1997), Reznek et al. (1994) und Nürnberg et al. (2005) beschreiben in sonographischen Untersuchungen von Phäochromozytomen inhomogene Strukturen mit echoarmen liquiden Arealen von mehreren Zentimeter Durchmesser.

Die gut vaskularisierten Tumore zeigten nach Kontrastmittelgabe eine inhomogene Perfusionsstruktur mit kräftig vaskularisierten und nekrotischen Anteilen (Abb. 31). Nekrosen und Einblutungen stellen typische pathologische Befunde bei Phäochromozytomen dar (Wan et al. 1991).

Im endoskopischen Ultraschall (EUS), bisher ohne Kontrastmittelapplikation, konnte dopplersonographisch der Nachweis einer starken Vaskularisation nachgewiesen werden (Meyer et al. 2008).



Abb. 30: B-Bild: großes (5 cm) kugelförmiges, verkapseltes Phäochromozytom



Abb. 31: 3 min 17 sec nach 2 ml SonoVue®: Phäochromozytom mit kräftig vaskularisierten peripheren und zentral nekrotischen Anteile

Dietrich et al. (2009) hingegen konnten in ihrer Kontrastmittelstudie für diese Tumore kein spezifisches Perfusionsverhalten herausarbeiten. Eine Differenzierung von benignen und malignen Phäochromozytomen ist sonographisch bislang nicht möglich. Kann et al. (2004) hatten die Echostruktur von 22 Phäochromozytomen (10 maligne, 12 benigne) in einer endosonographischen Studie ausgewertet. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ließ sich nicht herausarbeiten. In unserem Patientengut lagen keine malignen Phäochromozytome vor, so dass eine sonographische Auswertung hinsichtlich der Malignitätskriterien dieser Tumore nicht möglich war.

4.7.6 Nebennierenrindenzkarzinom

Adrenokortikale Karzinome stellen sich aufgrund ihres überwiegend schnellen Wachstums bei Erstdiagnose bereits als große Tumore dar. Während nur bei 2 % der Inzidentalome kleiner als 4 cm ein Nebennierenkarzinom diagnostiziert wird, sind dies bei Tumoren größer als 6 cm bereits 25 % (Grumbach et al. 2003). Nach Angaben des Deutschen Nebennierenkrebsregisters weisen adrenokortikale Karzinome zum Diagnosezeitpunkt durchschnittlich eine Größe von 11,5 cm auf (eigene Untersuchung: 10,8 cm, 86 % > 4 cm) (Allolio et al. 2006). Im Ultraschall imponieren NNR-Karzinome als große, inhomogene und teilweise unregelmäßig konturierte

bzw. infiltrativ wachsende Tumore (Abb. 32). Zum Teil fallen bereits im B-Bild echoarme nekrotisch liquide Areale auf. Nach Kontrastmittelgabe zeigt sich eine kräftige und komplexe Perfusion (Abb. 33), wobei es bei diesen Patienten teilweise zu einem sehr langsamen Anfluten des Kontrastmittels kommt. Während eine normale Kontrastierung parenchymatöser Organe nach Injektion von SonoVue® innerhalb von 30 Sekunden nach Injektion erfolgt, kam es in zwei Fällen erst nach > 1 Minute zu einer vollständigen Kontrastierung des Tumors. In zwei weiteren Fällen erfolgte diese mit geringerer Verzögerung innerhalb von 45-60 Sekunden nach Kontrastmittelinjektion. Eine spezifische Analyse der Anflutungsphänomene anderer Nebennierenraumforderungen innerhalb der arteriellen Phase bzw. ein unterschiedlich schnelles Auswaschverhalten wurden nicht analysiert. Ob diesen Beobachtungen möglicherweise eine differentialdiagnostische Bedeutung zukommt ist unklar und sollte in einer weiterführenden Arbeit untersucht werden.



Abb. 32: B-Bild: riesiger (160 mm) inhomogener, irregulär begrenzter Tumor (Nebennierenkarzinom)



Abb. 33: 53 sec nach 2 ml SonoVue®: komplex vaskularisiertes NN-Karzinom mit kräftig- und schwach perfundierten Arealen

Betrachtet man nun diese sonographischen Befunde mit denen von Phäochromozytomen, so wird deutlich, dass eine Differenzierung von Phäochromozytomen, NNR-Karzinomen und einem Teil der Metastasen mittels Sonographie äußerst schwierig ist. Diese Tumorarten weisen sowohl im B-Bild als auch nach Kontrastmittelapplikation eine stark inhomogene Struktur auf, so dass eine Unterscheidung kaum möglich ist.

4.7.7 Sonstige Nebennierentumore

Zysten, Angiomyolipome und Myelolipome gehören zu den seltener auftretenden Nebennierenraumforderungen. Zysten stellen sich typischerweise als echofreie Raumforderung dar. Bei guten Schallbedingungen ist auch eine Kapsel darstellbar. Nebennierenzysten, bei denen es in der Vergangenheit zu Einblutungen gekommen ist, können sich als inhomogene komplexe Tumore darstellen (Abb. 34), welche differentialdiagnostisch Phäochromozytome oder Nebennierenkarzinome sein können. Nach Kontrastmittelapplikation (Abb. 35) weisen Zysten keine Perfusion auf. Hier erwies sich die Anwendung der Kontrastmittelsonographie als sehr wertvoll.



Abb. 34: B-Bild: glatt begrenzter, komplexer Tumor DD: Phäochromozytom



Abb. 35: 20 sec nach 2 ml SonoVue®: eindeutige Darstellung einer Zyste bei fehlendem Nachweis von KM-Aufnahme

Myelolipome sind seltene hormoninaktive lipidreiche benigne Nebennierentumore. Eine Sonderform dieser Tumore stellen die gut vaskularisierten Angiomyolipome dar. In unserem Patientenkollektiv lagen zwei Angiomyolipome und ein Myelolipom vor. Im Grauwertbild (Abb. 36) ist ein sehr großer (> 9 cm) homogener echoreicher, glatt begrenzter Tumor zu sehen. Nach Kontrastmittelgabe zeigte sich eine sehr kräftige homogene Vaskularisation (Abb. 37).

Die sonographische Verdachtsdiagnose des Angiomyolipoms wurde histologisch bestätigt. In der Regel können die typisch echoreichen Myelolipome sonographisch ausreichend sicher diagnostiziert werden.

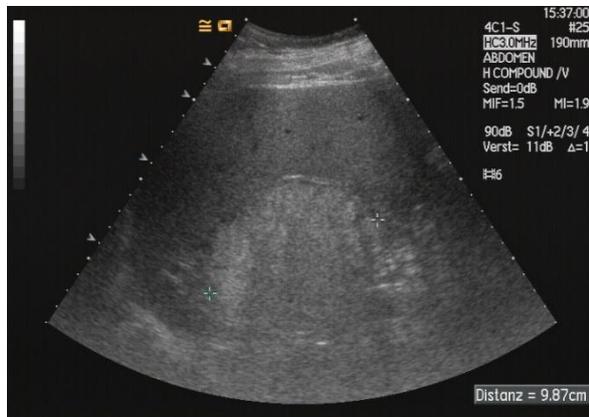


Abb. 36: B-Bild großer echoreicher Tumor (Angiomyolipom)

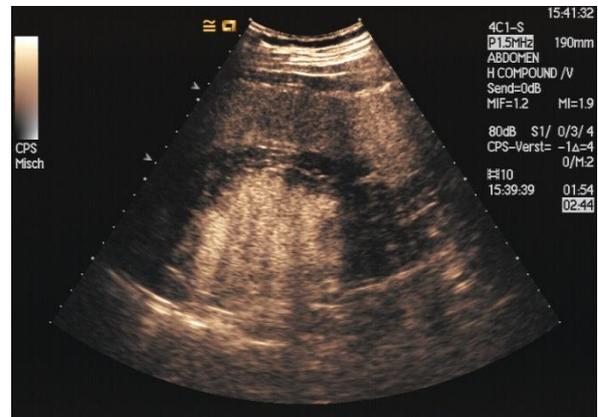


Abb. 37: 2 min 44 sec nach 2 ml SonoVue®: homogene kräftige Durchblutung des Angiomyolipoms

4.8 Weiterführende Diagnostik

4.8.1 Computertomographie (CT)

4.8.1.1 Native Computertomographie

Eine Metaanalyse von Boland et al. (1998) untersuchte zehn Studien, die sich mit den Dichtewerten von Nebennierenprozessen in der nicht kontrastmittelgestützten CT beschäftigten. Die Ergebnisse dieser Analyse zeigen, dass bei einem Schwellenwert < 10 HU die Sensitivität zur Diagnose eines benignen lipidreichen Adenoms 71 % und die Spezifität 98 % erreicht (Boland et al. 1998). Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass 30 % der Nebennierenrindenadenome einen niedrigen Fettgehalt aufweisen und sich Attenuierungswerte < 10 HU daher nicht verlässlich eignen, die Dignität von Inzidentalomen zu bestimmen.

Nebennierenprozesse mit Attenuierungswerten >10 HU können neben malignen Tumoren auch lipidarme Nebennierenadenome darstellen, so dass eine native CT zur Diagnostik nicht ausreicht (Caoili et al. 2000, Peña et al. 2000).

4.8.1.2 Dynamische kontrastmittelgestützte Computertomographie

Nach Kontrastmittelgabe zeigen Nebennierenadenome ein rasches Enhancement, welches sich nicht eindeutig von anderen Läsionen, z. B. Metastasen unterscheidet, so dass ein anderes charakteristisches Kriterium zur Differenzierung der Dignität gesucht wurde (Caoili et al. 2002, Peña et al. 2000, Szolar et al. 1997, Korobkin et al. 1998).

4.8.1.3 Bedeutung von Spätaufnahmen in der dynamischen kontrastmittelgestützten CT

Eine mehr als 50- bis 60- prozentige Auswaschung des Kontrastmittels nach 10 bis 15 min konnte in mehreren Studien (Tab. 23) in der Diagnostik des benignen Nebennierenadenoms als sehr sensitiv (88-98%) und spezifisch (89-100%) nachgewiesen werden (Korobkin et al. 1998, Peña et al. 2000, Caoili et al. 2002).

Studie	wash-out in %	Sensitivität in %	Spezifität in %	Anzahl der Läsionen
Szolar et al. 1997	>50	92	95	45
Korobkin et al. 1998	>50	88	89	76
Peña et al. 2000	>50	98	100	101
Caoili et al. 2002	>60	98	92	166

Tab. 23: Sensitivität der Spätaufnahmen in der kontrastmittelgestützten CT für die Diagnose eines Nebennierenadenoms

In unserer Untersuchung zeigte sich nach Kontrastmittelapplikation im Ultraschall ein sehr uneinheitliches Perfusionsverhalten der Metastasen (Tab. 17.). Adenome stellten sich

überwiegend schwach vaskularisiert dar. In Spätaufnahmen der kontrastmittelgestützten CT ist jedoch fast immer eine sichere Unterscheidung zwischen beiden Gruppen möglich, das heißt Metastasen und Nebennierenkarzinome zeigen ein verspätetes wash-out nach 10-15 Minuten, während Adenome ein rasches wash-out zeigen. Diese Unterschiede zwischen dem Kontrastmittelverhalten der Sonographie und der Computertomographie lassen sich durch die unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften der Kontrastmittel begründen. Während sich das in der CT verwendete Kontrastmittel im Gewebe anreichert, sind die im Ultraschall verwendeten mikrobäschenhaltigen Kontrastmittel nicht für eine Gewebsanreicherung konzipiert.

4.8.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

Bei der Magnetresonanztomographie (MRT) stehen unterschiedliche Verfahren zur Charakterisierung von Nebennierenraumforderungen zur Verfügung. Hierzu gehören die konventionelle MRT mit Beurteilung des Signalverhaltens in T1- und T2-Wichtung, die Beurteilung des Kontrastmittelverhaltens nach Applikation von Gadolinium und die Berechnung der Fett-Wasser-Verschiebung (Chemical-Shift-Verfahren). Maligne Läsionen stellen sich in der T2-Wichtung, aufgrund ihres hohen Flüssigkeitsanteiles und damit erhöhter Dichtewerte viel signalreicher als benigne Läsionen dar, allerdings zeigen sich Überlappungen mit benignen Adenomen in 20-30 % der Fälle (Chezmar et al. 1988, Korobkin et al. 1995, Kloos et al. 1995). Durch Einsatz von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel lässt sich keine Verbesserung der Differenzierung von benignen und malignen Läsionen erzielen (Korobkin et al. 1995). Mit der Magnetresonanztomographie im CS-Verfahren werden zur Differenzierung von Adenomen und Metastasen Sensitivitäten von 81-100 % und Spezifitäten von 82-100 % erreicht (Outwater et al. 1996, Korobkin et al. 1995, Mayo-Smith et al. 1995, Schwartz et al. 1995, Namimoto et al. 2001).

4.8.3 Endosonographie

Kann et al. (2005) zeigten, dass die Endosonographie der CT und Magnetresonanztomographie in der Detektion von NN-Tumoren < 1 cm überlegen ist. Des Weiteren ist es möglich, unter

Einsatz eines Doppler-Schallkopfes im EUS die Vaskularität der einzelnen Nebennierentumore darzustellen (Meyer et al. 2008). Zwar ist bisher eine Dignitätsbestimmung nicht möglich, allerdings gelang anhand der Vaskularisation die Unterscheidung zwischen Phäochromozytom und Adenom bzw. nodulärer Hyperplasie.

Ein Einzelfallbericht von Roggenland et al. (2006) beschreibt, bei unauffälligem MRT der Nebennieren, eine erfolgreiche endosonographische Differenzierung zwischen unilateralem Adenom und bilateraler nodulärer Hyperplasie bei primärem Hyperaldosteronismus. Zusätzlich kann endosonographisch die Dignitätsbestimmung mit Aussagen zu organüberschreitendem Wachstum, Gefäßarrosionen und Lymphknotenvergrößerung erleichtert werden. Ferner eignet sich die Untersuchung zur Früherkennung von Lokalrezidiven von Nebennierenkarzinomen oder Phäochromozytomen, da die Methode früher als andere Verfahren kleine Tumore nachweisen kann (Kann et al. 1998, 1999, Kann 2005, Kann 2006).

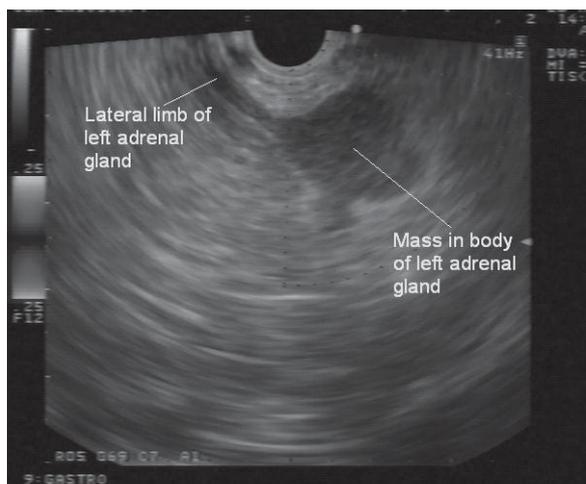


Abb. 38: EUS mit longitudinalem Schallkopf mit Nebennierenraumforderung der linken Nebenniere (Ang et al. 2007)

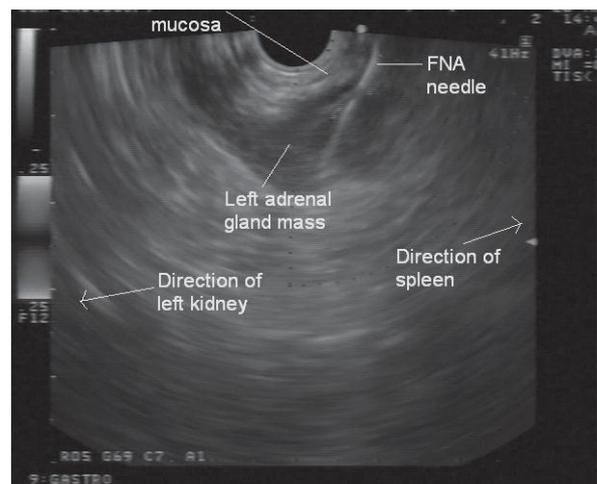


Abb. 39: EUS-Feinnadelpunktion mit longitudinalem Schallkopf der linken Nebenniere (Ang et al. 2007)

4.8.4 Feinnadelbiopsie

Aufgrund der heutigen, sehr guten Bildgebungstechniken lässt sich die Dignität nur in seltenen Fällen nicht klären. Daher ist eine perkutane Feinnadelbiopsie (FNP) zumeist nicht notwendig. Die ultraschallgezielte Feinnadelbiopsie von NN-Tumoren stellt eine komplikationsarme Methode mit einer relativ hohen Sensitivität von 88 bis 96 % dar (Fröhlich et al. 1995, Görg et

al. 1992, Liao et al. 2001, Lumachi et al. 2001, Kojima et al. 1994, Saeger et al. 2003). Indikationen stellen hier vor allem

- ein begründeter Verdacht auf Nebennierenmetastasierung als einzige Tumormanifestation (Voit et al. 2000),
- eine Ablehnung einer geplanten Operation bei Malignitätsverdacht des Tumors und
- der Verdacht auf eine Lymphominfiltration

dar.

Eine relative Indikation stellen beispielsweise unklare hormoninaktive Tumore zwischen 3 und 5 cm Durchmesser ohne bildmorphologische Malignitätskriterien oder der ausdrückliche Wunsch des Patienten bei nicht eindeutig klassifizierbarem Nebennierenprozess dar. Das Vorliegen eines Phäochromozytoms ist aufgrund der potentiell auslösbaren hypertensiven Krisen eine absolute Kontraindikation für die Durchführung einer FNP und muss stets ausgeschlossen werden.

Die CT-gestützte Punktion hat sich ebenfalls als relativ sichere Methode etabliert. Die Rate für interventionspflichtige Komplikationen (z. B. Pneumothoraces, Hämorrhagien) liegt zwischen 2,8% und 8,4 % (Mody et al. 1995, Welch et al. 1994, Lumachi et al. 2001). Des Weiteren wurden Abszessbildungen, Pankreatitiden und Stichkanalmetastasen als Komplikationen benannt (Harisinghani et al. 2002, Mody et al. 1995, Mantero et al. 2000). Im Vergleich der CT- mit der US-gestützten FNP zeigen sich die Methoden etwa gleichwertig. Kleinere und linksseitige NN-Tumore lassen sich leichter CT-gestützt, während sich rechtsseitige Tumore sehr gut ultraschallkontrolliert transhepatisch punktieren lassen (Dock et al. 1992). Die Komplikationsrate CT-gestützter Punktionen zeigte sich im Vergleich etwas höher. Auch endosonographische Punktionen sind möglich. Sie erweisen sich als sehr effizient und komplikationsarm (Eloubeidi et al. 2004, Ang et al. 2007, DeWitt 2008).

4.9 Fehlerdiskussion

Da nicht in allen Fällen eine histologische Sicherung des Ergebnisses vorlag, sondern nur komplementäre etablierte Diagnostik (CT, MRT, Labor), ist die vorliegende Untersuchung theoretisch angreifbar. Allerdings wurden vergleichende Methoden verwandt, die aufgrund ihrer

Sensitivität und Spezifität der Histologie fast gleichwertig sind. Des Weiteren unterlagen die untersuchten sonomorphologischen Merkmale dem subjektiven Bewertungsmaßstab zweier Untersucher, welche zwar auf eine lange sonographische Erfahrung zurückblicken, jedoch die Vergleichbarkeit der Aussagen einschränken lassen. Allgemeine Gegebenheiten wie Darmgasüberlagerung und fehlende Compliance der Patienten können zu einer schlechten Beurteilbarkeit der Nebennieren und damit einer höheren diagnostischen Fehlerquote geführt haben.

4.10 Résumé

Rückblickend auf die in Kapitel 1.9 genannten Zielstellungen lassen sich in der vorliegenden Untersuchung folgende Schlussfolgerungen ziehen:

- Unter Kontrastmittelapplikation verbesserte sich die Abbildungsqualität, so dass nativsonographisch nur mäßig bzw. teilweise einsehbare NN-RF (9% aller Tumoren), gut darstell- und beurteilbar waren.
- Eine sichere Zuordnung der Dignität oder der Hormonaktivität von Nebennierentumoren ist weder in der B-Bild-Sonographie noch in der Kontrastmittelsonographie möglich.
- Einzelne Nebennierenerkrankungen, wie NN-Karzinome, Phäochromozytome, hormoninaktive NN-Adenome oder NN- Zysten zeigen sowohl in der B-Bild- als auch in der Kontrastmittelsonographie charakteristische Befunde. Eine sichere Bestimmung der Tumorentität ist jedoch nicht möglich.

5 Zusammenfassung

Im Bereich der Nebennierendiagnostik stellen die konventionellen Schnittgebungstechniken (MRT und CT) die derzeitigen Standardverfahren zum Nachweis bzw. zur Beurteilung von Nebennierenraumforderungen dar. Die Sonographie hat in den letzten Jahren durch technischen Fortschritt mit verbesserter Auflösung an Bedeutung gewonnen. Durch Einführung von Echosignalverstärkern wurde das sonographische Untersuchungsspektrum zusätzlich erweitert und eröffnet neue differentialdiagnostische Möglichkeiten. Klinisch manifeste Nebennierentumore sind vergleichsweise selten. Die Diagnose einer Nebennierenraumforderung wird jedoch durch zunehmend angewendete apparative Diagnostik immer häufiger zufällig gestellt. Die überwiegende Mehrheit dieser sogenannten Inzidentalome sind benigne (80 %), jedoch muss in jedem Fall ein Vorliegen von Malignität und/oder Hormonaktivität ausgeschlossen werden, wozu möglichst breit verfügbare, kostengünstige und strahlungsarme Untersuchungsverfahren angewendet werden sollten.

In der vorliegenden Arbeit wurden die sonographischen Merkmale von 114 Nebennierentumoren bei 101 Patienten hinsichtlich Dignität und möglicher Hormonaktivität im B-Bild und mit Anwendung von Echosignalverstärkern untersucht. Es erfolgte eine Beurteilung der Echostruktur, der Begrenzung zum benachbarten Gewebe, der Größe und des Perfusionsmusters nach Kontrastmittelapplikation. Die Diagnosesicherung erfolgte mittels CT und/oder MRT und endokriner Labordiagnostik, in 32 Fällen auch histologisch. Die durchschnittliche Tumorgöße im gesamten Patientengut betrug 4,4 cm, bei malignen Tumoren 6,5 cm und bei hormonaktiven Tumoren 5,1 cm. Bei 24 % der NN-RF konnte Hormonaktivität und bei 25 % Malignität nachgewiesen werden. Bei 52% handelte es sich bei den Tumoren um ein sogenanntes Inzidentalom. In 48% der Fälle führte eine klinische Symptomatik zu weiterer Diagnostik. Unter den 114 Nebennierenläsionen fanden sich 68 Nebennierenrindenadenome (54 hormoninaktive Adenome, neun kortisolproduzierende Adenome, fünf Aldosteronome), 21 Metastasen, sieben Phäochromozytome, sieben Nebennierenrindenkarzinome, vier Zysten, zwei noduläre Hyperplasien, zwei Angiomyolipome, ein Myelolipom, ein Ganglioneurinom und ein malignes Fibriohistiozytom. Nativsonographisch konnte die Beurteilung der Echostruktur nicht wegweisend zur Differenzierung der Dignität oder der Hormonaktivität beitragen. Die Auswertung der Tumorgöße und -begrenzung erbrachte lediglich hinsichtlich der Dignität signifikante Ergebnisse, während sie bezüglich der Hormonaktivität keine signifikanten

Resultate zeigte. Maligne Tumore waren bei Diagnosestellung signifikant größer (6,5 cm vs. 3,7 cm; $p < 0,05$) und häufiger unregelmäßig begrenzt (79 % vs. 18 %; $p < 0,05$) als gutartige Raumforderungen. NNR-Karzinome mit einer mittleren Größe von 10,8 cm stellen eine eigenständige Gruppe dar. Bei der Analyse der Perfusionsmuster zeigte sich, dass maligne Tumore ein uneinheitliches Vaskularisierungsverhalten aufweisen (38 % schwach vaskularisiert, 31 % kräftig vaskularisiert, 31 % komplex vaskularisiert). Hormonaktive Tumore zeigten ebenfalls kein spezifisches Perfusionsmuster unter Echosignalverstärkern (41 % schwach vaskularisiert, 7% kräftig vaskularisiert, 52 % komplex vaskularisiert). Ein besonderes Perfusionsverhalten mit starker inhomogener Kontrastierung und Nachweis von nekrotischen Arealen ließ sich sowohl bei allen Phäochromozytomen (7/7), als auch bei allen NNR-Karzinomen (7/7) und bei 10 % der Metastasen nachweisen. Bereits im B-Bild hatten alle Phäochromozytome, NNR-Karzinome und etwa $\frac{1}{4}$ der Metastasen (28 %) eine komplexe Echostruktur gezeigt. Eine sichere Abgrenzung dieser drei Tumorarten voneinander ist durch Kontrastmittelultraschall (KMUS) allerdings nicht möglich. Hormoninaktive Nebennierenadenome, überwiegend Inzidentalome, waren hingegen mehrheitlich schwach vaskularisiert (80 %), glatt begrenzt (83 %) und in 96 % der Fälle kleiner als 5 cm. Kortisolproduzierende Adenome und Aldosteronome stellten sich als kleine (3,1 cm und 1,9 cm) und glatt begrenzte (7/9 und 5/5) Tumore dar. Während kortisolproduzierende Adenome ein uneinheitliches Perfusionsmuster zeigten, waren Aldosteronome überwiegend schwach vaskularisiert (4/5). Andere Tumore, wie z. B. eingeblutete Zysten oder Angiomyolipome, welche in einzelnen Fällen aufgrund ihrer Echostruktur im B-Bild eher einen malignen bzw. hormonaktiven Tumor vermuten ließen, konnten in der Kontrastmittelsonographie eindeutig identifiziert werden. Während in der konventionellen Sonographie ein Teil (9 %) überwiegend kleiner Tumore (durchschnittliche Größe 23 mm) nur fraglich bzw. sehr schlecht dargestellt werden konnten, war nach Applikation von Kontrastverstärkern eine eindeutige Zuordnung möglich. Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass sich mittels konventionellem und kontrastmittelgestütztem Ultraschalls weder Artdiagnosen stellen, noch sichere Aussagen zur Dignität und Hormonaktivität treffen lassen. Aufgrund der noch kleinen Fallzahlen insbesondere endokrin aktiver Tumore in den bislang vorliegenden Studien sind weitere Untersuchungen erforderlich, um definitive Aussagen zur Wertigkeit der Kontrastsonographie bezüglich der Beurteilung der Dignität oder Hormonaktivität von NN-Tumoren treffen zu können. Insgesamt

zeigte sich, dass die Anwendung von KMUS eine verbesserte Detektierbarkeit insbesondere kleiner NN-RF erlaubt.

6 Literaturverzeichnis

1. Abecassis M, McLoughlin MJ, Langer B, Kudlow JE. Serendipitous adrenal masses: prevalence, significance, and management. *Am J Surg.* 1985;149:783-788.
2. Abrams HL, Siegelman SS, Adams DF et al. Computed tomography versus ultrasound of the adrenal gland: a prospective study. *Radiology.* 1982;143:121-128.
3. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer.* 1950;3:74-85.
4. Allolio B, Fassnacht M, Arlt W. Malignant tumors of the adrenal cortex. *Internist* 2002;43:186-195.
5. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2027-2037.
6. Allolio B. Adrenal incidentalomas, In Margioris AN, Chrousos GP(eds) *Adrenal disorders.* Humana. Totowa, New Jersey 2001 pp 249-261
7. Andjelković Z, Tavcar I. Personal experience in diagnosis and localization of pheochromocytoma. *Srp Arh Celok Lek.* 2002;130 Suppl 2:14-19
8. Ang TL, Chua TS, Fock KM, Tee AK, Teo EK, Mancer K. EUS-FNA of the left adrenal gland is safe and useful. *Ann Acad Med Singapore.* 2007;36:954-957
9. Aron, D. C. The adrenal incidentaloma: disease of modern technology and public health problem. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2001;2:335–342
10. Baguet JP, Hammer L, Mazzuco TL et al Circumstances of discovery of phaeochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:681-686.
11. Barry MK, van Heerden JA, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Ilstrup DM. Can adrenal incidentalomas be safely observed? *World J Surg.* 1998;22:599-603
12. Barzon L, Boscaro M. Diagnosis and management of adrenal incidentalomas. *J Urol.* 2000;163:398-407
13. Barzon L, Scaroni C, Sonino N et al., Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:55-62

14. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2003;149:273-85
15. Barzon L, Zucchetta P, Boscaro M, Marzola MC, Bui F, Fallo F. Scintigraphic patterns of adrenocortical carcinoma: morpho-functional correlates. *Eur J Endocrinol.* 2001;145:743-748
16. Barzon L, Fallo F, Sonino N & Boscaro M. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentalomas. *European Journal of Endocrinology* 2002;14:61–66.
17. Belldegrun A, Hussain S, Seltzer SE, Loughlin KR, Gittes RF, Richie JP. Incidentally discovered mass of the adrenal gland. *Surg Gynecol Obstet.* 1986;163:203-208.
18. Bernini G, Moretti A, Argenio G, Salvetti A. Primary aldosteronism in normokalemic patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2002;146:523-529.
19. Blake MA, Slattery JM, Kalra MK et al. Adrenal lesions: characterization with fused PET/CT image in patients with proved or suspected malignancy--initial experience. *Radiology.* 2006;238:970-977
20. Boland GW, Blake MA, Holalkere NS, Hahn PF. PET/CT for the characterization of adrenal masses in patients with cancer: qualitative versus quantitative accuracy in 150 consecutive patients. *Am J Roentgenol.* 2009;192:956-962
21. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *Am J Roentgenol.* 1998;171:201-204
22. Born-Frontsberg E, Quinkler M. Conn's syndrome. *Internist.* 2009;50:17-26.
23. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest.* 2006;29:298-302

24. Bülow B, Ahrén B; Swedish Research Council Study Group of Endocrine Abdominal Tumours. Adrenal incidentaloma--experience of a standardized diagnostic programme in the Swedish prospective study. *Intern Med.* 2002;252:239-246
25. Bullock WK, Hirst AE Jr. Metastatic carcinoma of the adrenal. *Am J Med Sci.* 1953;226:521-524
26. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology.* 2002;222:629-633
27. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Dunnick NR. Delayed enhanced CT of lipid-poor adrenal adenomas. *Am J Roentgenol.* 2000;175:1411-1415.
28. Caplan RH, Strutt PJ, Wickus GG. Subclinical hormone secretion by incidentally discovered adrenal masses. *Arch Surg.* 1994;129:291-296
29. Chang KJ, Erickson RA, Nguyen P Endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration of the left adrenal gland. *Gastrointest Endosc.* 1996;44:568-572
30. Chezmar JL, Robbins SM, Nelson RC, Steinberg HV, Torres WE, Bernardino ME. Adrenal masses: characterization with T1-weighted MR imaging. *Radiology.* 1988;166:357-359.
31. Chong S, Lee KS, Kim et al. Integrated PET-CT for the characterization of adrenal gland lesions in cancer patients: diagnostic efficacy and interpretation pitfalls. *Radiographics.* 2006;26:1811-1824.
32. Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) - update 2008. *Ultraschall Med.* 2008;29:28-44.
33. DeWitt JM. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of right adrenal masses: report of 2 cases. *Ultrasound Med.* 2008;27:261-267.
34. Dietrich C F, Ignee A, Barreiros A. P. et al. Contrast-Enhanced Ultrasound for Imaging of Adrenal Masses. *Ultraschall in Med* 2009; 4: published online 2009

35. Dietrich CF, Wehrmann T, Hoffmann C, Herrmann G, Caspary WF, Seifert H. Detection of the adrenal glands by endoscopic or transabdominal ultrasound. *Endoscopy*. 1997;29:859-864.
36. Dock W, Grabenwoeger F, Schurawitzki H, Wittich GR, Mostbeck G, Karnel F, Gritzmann N. The technic of adrenal biopsy. Ultrasound versus CT as the guidance method. *Röfo*. 1992;157:344-348.
37. Dunnick NR, Korobkin M. Imaging of adrenal incidentalomas: current status. *Am J Roentgenol*. 2002;179:559-568
38. Elaini AB, Shetty SK, Chapman VM et al. Improved detection and characterization of adrenal disease with PET-CT. *Radiographics*. 2007;27:755-767
39. Eloubeidi MA, Seewald S, Tamhane et al. EUS-guided FNA of the left adrenal gland in patients with thoracic or GI malignancies. *Gastrointest Endosc*. 2004;59:627-633
40. Fan Z-H, Chen M-H, Dai Y, et al.: Evaluation of primary malignancies of the liver using contrast-enhanced sonography: correlation with pathology. *Am J Roentgenol* 2006; 186: 1512-1519
41. Fontana D, Porpiglia F, Destefanis P et al. What is the role of ultrasonography in the follow-up of adrenal incidentalomas? The Gruppo Piemontese Incidentalomi Surrenalici. *Urology*. 1999;54:612-616
42. Friedrich-Rust M, Schneider G, Bohle RM et al. Contrast-enhanced sonography of adrenal masses: differentiation of adenomas and nonadenomatous lesions. *Am J Roentgenol*. 2008;191:1852-1860
43. Fröhlich E, Rufle W, Strunk H, Stuckmann G, Seeliger H. The value of fine needle puncture in adrenal gland tumors. *Ultraschall Med*. 1995;16:90-93
44. Geelhoed GW, Drury EM. Management of the adrenal "incidentaloma". *Surgery*. 1982;92:866-874
45. Ghiatas AA, Chopra S, Schnitker JB. Is sonographic flow imaging useful in the differential diagnosis of adrenal masses? *Br J Radiol*. 1996;69:1005-1008
46. Görg C, Schwerk WB, Bittinger A, Euer B, Görg K. Sonographically guided fine-needle puncture of adrenal tumors. *Dtsch Med Wochenschr*. 1992 20;117:448-454

47. Gramiak R, Shah PM. Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol.* 1968;3:356-366.
48. Gross MD, Shapiro B, Francis IR et al. Scintigraphic evaluation of clinically silent adrenal masses. *J Nucl Med.* 1994;35:1145-1152.
49. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med.* 2003;138:424-429.
50. Gupta NC, Graeber GM, Tamim WJ, Rogers JS, Irisari L, Bishop HA. Clinical utility of PET-FDG imaging in differentiation of benign from malignant adrenal masses in lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2001;3:59-64
51. Harisinghani MG, Maher MM, Hahn PF et. al Predictive value of benign percutaneous adrenal biopsies in oncology patients. *Clin Radiol.* 2002;57:898-901.
52. Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, Sheedy PF, Ilstrup DM. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery.* 1991;110:1014-1021
53. Jang H-J, Kim TK, Burns PN, Wilson SR. Enhancement patterns of hepatocellular carcinoma at contrast-enhanced US: Comparison with histologic differentiation. *Radiology* 2007;244:898-906
54. Jockenhövel F, Fottner C. Adrenal gland tumor--diagnosis and therapy. *Urologe A.* 2001;40:148-157
55. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Grossman AB. The value of radiolabeled MIBG and octreotide in the diagnosis and management of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 2:47-50
56. Kann P, Bittinger F, Hengstermann C, Engelbach M, Beyer J. Endosonographische Darstellung der Nebennieren: Eine neue Methode. *Ultraschall Med* 1998;19:4-9
57. Kann P, Meyer S, Zielke A, Langer P, Ivan D. Die neue Rolle der Endosonographie in der Endokrinologie: Bildgebung der Nebennieren und des endokrinen Pankreas. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:567-572

58. Kann PH, Heintz A, Bittinger F, Herber S, Kunt T, Beyer J. Endosonographie bei kleinen Nebennierenraumforderungen: Morphologischer Nachweis der mikro- und makronodulären Nebennierenrindenhyperplasie in vivo als Ursache einer autonomen Sekretion von Steroidhormonen. *Tumordiagn Ther* 1999;20:135-143
59. Kann PH: Endoscopic ultrasound imaging of the adrenals. *Endoscopy* 2005;37:244-253
60. Kann PH, Wirkus B, Behr T, Klose KJ, Meyer S. Endosonographic imaging of benign and malignant pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1694-1697.
61. Kasperlik-Zaluska AA, Otto M, Cichocki A et al. Incidentally discovered adrenal tumors: a lesson from observation of 1,444 patients. *Horm Metab Res.* 2008;40:338-341
62. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev.* 1995;16:460-484
63. Kloos RT, Gross MD, Shapiro B, Francis IR, Korobkin M, Thompson NW. Diagnostic dilemma of small incidentally discovered adrenal masses: role for 131I-6beta-iodomethyl-norcholesterol scintigraphy. *World J Surg.* 1997;21:36-40.
64. Kojima M, Saitoh M, Itoh H, Ukimura O, Ohe H, Watanabe H. Percutaneous biopsy for adrenal tumors using ultrasonically guided puncture. *Tohoku J Exp Med.* 1994;172:333-343
65. Kokko JP, Brown TC, Berman MM. Adrenal adenoma and hypertension. *Lancet.* 1967;1:468-470
66. Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A et al. Frequent incidental discovery of phaeochromocytoma: data from a German cohort of 201 phaeochromocytoma. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:355-361
67. Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, Londy F. CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. *Am J Roentgenol.* 1998;170:747-752
68. Korobkin M, Giordano TJ, Brodeur FJ et al. Adrenal adenomas: relationship between histologic lipid and CT and MR findings. *Radiology.* 1996;200:743-747

69. Korobkin M, Lombardi TJ, Aisen AM et al. Characterization of adrenal masses with chemical shift and gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1995;197:411-418
70. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]-and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med*. 1993;20:716-731
71. Kumar R, Xiu Y, Yu JQ, et al. 18F-FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer. *J Nucl Med*. 2004;45:2058-2062.
72. Kung AW, Pun KK, Lam K, Wang C, Leung CY. Addisonian crisis as presenting feature in malignancies. *Cancer*. 1990;65:177-179
73. Kurtaran A, Traub T, Shapiro B. Scintigraphic imaging of the adrenal glands. *Eur J Radiol*. 2002;41:123-130
74. Lam KY, Lo Cy. Metastatic tumor of the adrenal glands: a 30 year teaching experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol* 2002;56;95-101
75. Lee MJ, Hahn PF, Papanicolaou N et al. Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis. *Radiology*. 1991;179:415-418
76. Lenert JT, Barnett CC Jr, Kudelka A et al. Evaluation and surgical resection of adrenal masses in patients with a history of extra-adrenal malignancy. *Surgery*. 2001;130:1060-1067.
77. Liao JT, Huang TH, Wu BY. Ultrasonographic evaluation of adrenal masses. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2001;26:453-454
78. Libè R, Dall'Asta C, Barbetta L, Baccarelli A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2002;147:489-494.
79. Lo CY, Lam KY, Wat MS, Lam KS. Adrenal pheochromocytoma remains a frequently overlooked diagnosis. *Am J Surg*. 2000;179:212-215

80. Lumachi F, Borsato S, Brandes AA, et al. Fine-needle aspiration cytology of adrenal masses in noncancer patients: clinicoradiologic and histologic correlations in functioning and nonfunctioning tumors. *Cancer*. 2001;93:323-329
81. Mansmann G, Lau J, Balk E, et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev*. 2004;25:309-340
82. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G 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;85:637-644
83. Masumori N, Adachi H, Noda Y, Tsukamoto T. Detection of adrenal and retroperitoneal masses in a general health examination system. *Urology*. 1998;52:572-6
84. Maurea S, Cuocolo A, Reynolds JC et al. Iodine-131-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in preoperative and postoperative evaluation of paragangliomas: comparison with CT and MRI. *J Nucl Med*. 1993;34:173-179.
85. Maurea S, Mainolfi C, Bazzicalupo L et al. Imaging of adrenal tumors using FDG PET: comparison of benign and malignant lesions. *Am J Roentgenol*. 1999;173:25-29.
86. Maurea, S., Klain, M., Mainolfi, C., Ziviello, M. & Salvatore, M. The diagnostic role of radionuclide imaging in evaluation of patients with nonhypersecreting adrenal masses. *J. Nucl. Med*. 2001;42:884–892
87. Mayo-Smith WW, Lee MJ, McNicholas MM, Hahn PF, Boland GW, Saini S. Characterization of adrenal masses (< 5 cm) by use of chemical shift MR imaging: observer performance versus quantitative measures. *Am J Roentgenol*. 1995;165:91-95.
88. Metser, U. et al. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses. *J. Nucl. Med*. 2006;47:32–37
89. Meyer S, von Mach MA, Ivan D, Schäfer S, Habbe N, Kann B, Kann PH. Color-coded duplex endoscopic ultrasound of the adrenals. *J Endocrinol Invest*. 2008;31:882-887

90. Mody MK, Kazerooni EA, Korobkin M. Percutaneous CT-guided biopsy of adrenal masses: immediate and delayed complications. *J Comput Assist Tomogr.* 1995;19:434-439
91. Namimoto T, Yamashita Y, Mitsuzaki K et al. Adrenal masses: quantification of fat content with double-echo chemical shift in-phase and opposed-phase FLASH MR images for differentiation of adrenal adenomas. *Radiology.* 2001;218:642-646
92. Neumann HP, Cybulla M, Shibata H et al. New genetic causes of pheochromocytoma: current concepts and the clinical relevance. *Keio J Med* 2005; 54:15–21
93. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol.* 2003;169:5-11
94. Nürnberg D. Ultrasound of adrenal gland tumours and indications for fine needle biopsy (uFNB). *Ultraschall Med.* 2005;26:458-469
95. Outwater EK, Siegelman ES, Huang AB, Birnbaum BA. Adrenal masses: correlation between CT attenuation value and chemical shift ratio at MR imaging with in-phase and opposed-phase sequences. *Radiology.* 1996;200:749-52
96. Päivänsalo M, Merikanto J, Kallioinen M, McAnsh G. Ultrasound in the detection of adrenal tumours. *Eur J Radiol.* 1988;8:183-187
97. Peña CS, Boland GW, Hahn PF, Lee MJ, Mueller PR. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. *Radiology.* 2000;217:798-802
98. Prinz RA, Brooks MH, Churchill R et al. Incidental asymptomatic adrenal masses detected by computed tomographic scanning. Is operation required? *JAMA.* 1982;248:701-4
99. Reincke M, Beuschlein F, Slawik M, Borm K. Molecular adrenocortical tumorigenesis. *Eur J Clin Invest.* 2000;30:63-68
100. Reznick RH, Armstrong P. The adrenal gland. *Clin Endocrinol.* 1994;40:561-76.

101. Rickes S, Ocran KW, Gerstenhauer G, Neye H, Wermke W. Evaluation of diagnostic criteria for liver metastases of adenocarcinomas and neuroendocrine tumours at conventional ultrasound, unenhanced power Doppler sonography and echo-enhanced ultrasound. *Dig Dis.* 2004;22:81-86.
102. Roggenland D, Schneider S, Klein HH, Kann PH. Endosonography -- an additional diagnostic possibility in the differentiation between the two common types of primary hyperaldosteronism *Med Klin.* 2006;101:65-68.
103. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1440-1448.
104. Russi S, Blumenthal HT. Small adenomas of the adrenal cortex in hypertension and diabetes. *Arch Intern Med.* 1945;76:284-291
105. Saeger W, Fassnacht M, Chita R et al. High diagnostic accuracy of adrenal core biopsy: results of the German and Austrian adrenal network multicenter trial in 220 consecutive patients. *Hum Pathol.* 2003;34:180-186
106. Schirpenbach C, Reincke M. Epidemiology and etiology of therapy-resistant hypertension. *Internist.* 2009;50:7-16
107. Schulte, Allolio: *Praktische Endokrinologie.* Urban und Schwarzenberg –Verlag 1996
108. Schwartz LH, Panicek DM, Koutcher JA et al. Adrenal masses in patients with malignancy: prospective comparison of echo-planar, fast spin-echo, and chemical shift MR imaging. *Radiology.* 1995;197:421-425.
109. Shimazui T, Kikuchi K, Sato K et al. Detectability and characteristics of the primary adrenal tumor by ultrasonography--comparison with CAT scan and adrenal scintigraphy. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 1989;80:1031-1036
110. Singer AA, Obuchowski NA, Einstein DM, Paushter DM. Metastasis or adenoma? Computed tomographic evaluation of the adrenal mass. *Cleve Clin J Med.* 1994;61:200-205.

111. Słonina J, Nienartowicz E, Agrawal AK, Malczewska J, Moroń K. The usefulness of contrast-enhanced sonography in the differential diagnostic of adrenal tumors] *Endokrynol Pol.* 2006;57:230-236
112. Stenström G, Svärdsudd K. Pheochromocytoma in Sweden 1958-1981. An analysis of the National Cancer Registry Data. *Acta Med Scand.* 1986;220:225-232
113. Sturgeon C, Shen WT, Clark OH, Duh QY, Kebebew E. Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas: how much does tumor size predict the likelihood of malignancy? *J Am Coll Surg.* 2006;202:423-430
114. Sutton MG, Sheps SG, Lie JT. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series. *Mayo Clin Proc.* 1981;56:354-360.
115. Suzuki Y, Sasagawa, Suzuki H, Izumi T, Kaneko H, Nakada T. The role of ultrasonography in the detection of adrenal masses: comparison with computed tomography and magnetic resonance imaging. *Int Urol Nephrol.* 2001;32(3):303-306
116. Szolar DH, Kammerhuber F. Quantitative CT evaluation of adrenal gland masses: a step forward in the differentiation between adenomas and nonadenomas? *Radiology.* 1997;202:517-521
117. Terzolo M, Bovio S, Pia A et.al .Management of adrenal incidentaloma. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009;23:233–243.
118. Trojan J, Schwarz W, Sarrazin C, Thalhammer A, Vogl TJ, Dietrich CF. Role of ultrasonography in the detection of small adrenal masses. *Ultraschall Med.* 2002;23:96-100
119. Voit C, Mayer T, Proebstle T et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology (FNAC) of unclear lesions of melanoma patients. *Ultraschall in Med* 2000;21:218-222
120. Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Medonca BB, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer.* 2000;88:711-736
121. Wan YL, Lee TY, Tsai CC. Ultrasonography of adrenal lesions. *J Formos Med Assoc.* 1991;90:392-397.

122. Welch TJ, Sheedy PF 2nd, van Heerden JA, Sheps SG, Hattery RR, Stephens DH. Pheochromocytoma: value of computed tomography. *Radiology*. 1983;148:501-503
123. Welch TJ, Sheedy PF, Stephens DH, Johnson CM, Swensen SJ. Percutaneous adrenal biopsy: review of a 10-year experience. *Radiology* 1994;193:341–344
124. Wermke W, Gaßmann B. Tumour diagnostics of the liver with echo enhancers. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1998.
125. Wermke W: Sonographische Differenzialdiagnose Leberkrankheiten. Deutscher Ärzteverlag, 2006
126. Yeh HC. Sonography of the adrenal glands: normal glands and small masses. *Am J Roentgenol*. 1980;135:1167-1177
127. Yoh T, Hosono M, Komeya Y et al.. Quantitative evaluation of norcholesterol scintigraphy, CT attenuation value, and chemical-shift MR imaging for characterizing adrenal adenomas. *Ann Nucl Med*. 2008;22:513-519.
128. Young WF Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29:159-85
129. Yun M, Kim W, Alnafisi N et al. 18F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. *J. Nucl. Med*. 2001;42:1795–1799

7 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Einteilung der Nebennierenraumforderungen.....	4
Tab. 2: Differenzierung zwischen Adenomen und Metastasen mittels CS-MRT.....	9
Tab. 3: Differenzierung zwischen Adenom, malignem NN-Tumor oder Phäochromozytom mittels Nativ CT.....	9
Tab. 4: Sonographischen Detektionsraten von NN-RF in Studien von 1982-2002.....	13
Tab. 5: Sonographische Darstellbarkeit gesunder Nebennieren im Seitenvergleich.....	13
Tab. 6: Verschiedene Kontrastmittel und deren Komponenten.....	15
Tab. 7: Sonographische Bildqualität in Abhängigkeit des BMI.....	23
Tab. 8: Einteilung der Nebennierenerkrankungen nach endokriner Aktivität.....	29
Tab. 9: Einteilung der Nebennierenerkrankungen nach Dignität.....	30
Tab. 10: Sonomorphologische Kriterien benigner und maligner Tumore im Grauwertbild und... unter Echosignalvertärkung.....	32
Tab. 11: Sonomorphologische Kriterien hormonaktiver und hormoninaktiver Tumore im Grauwertbild und unter Echosignalverstärkung.....	35
Tab. 12: Sonomorphologisches Verhalten der Nebennierenadenome.....	37
Tab. 13: Sonomorphologische Eigenschaften aldosteronproduzierender Adenome.....	38
Tab. 14: Sonomorphologische Eigenschaften kortisolproduzierender Adenome.....	39
Tab. 15: Sonomorphologische Eigenschaften von Phäochromozytomen.....	40
Tab. 16: Sonomorphologische Eigenschaften von adrenokortikalen Karzinomen.....	41
Tab. 17: Sonomorphologische Eigenschaften von Metastasen.....	42
Tab. 18: Klassifikation der Inzidentalome.....	47
Tab. 19: Größenvergleich von Nebennierenrindenzinomen und NNR-Adenomen.....	52
Tab. 20: Algorithmus zur Detektion maligner Raumforderungen.....	56
Tab. 21: Algorithmus zur Detektion hormonaktiver Raumforderungen.....	58
Tab. 22: Häufigkeit der Primärtumore bei Nebennierenmetastasen.....	63
Tab. 23: Sensitivität der kontrastmittelgestützten CT bei Nebennierenadenomen.....	69

8 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Histologischer Schnitt einer gesunden Nebennierenrinde.....	3
Abb. 2: Kaum abgrenzbare NN-RF im B-Bild.....	24
Abb. 3: NN-RF nach Kontrastmittelgabe deutlich erkennbar	24
Abb. 4: Altersverteilung des gesamten Patientenkollektives	25
Abb. 5: Altersverteilung endokrin aktiver Tumore	25
Abb. 6: Altersverteilung hormoninaktiver Tumore	26
Abb. 7: Altersverteilung der Inzidentalome	26
Abb. 8: Geschlechterverteilung in Abhängigkeit von der Diagnose	27
Abb. 9: Größenverteilung aller Nebennierenraumforderungen.....	28
Abb. 10: Einteilung des Patientenkollektives.....	29
Abb. 11: Tumorgroße in Abhängigkeit der Dignität	31
Abb. 12: Tumorgroße in Abhängigkeit der Hormonaktivität.....	34
Abb. 13: Verteilung der Nebennierenrindenadenome	36
Abb. 14: Einteilung der Nebennierenmetastasen nach Primärtumor;	43
Abb. 15: Hormonproduzierende Raumforderungen.....	44
Abb. 16: NN-Adenom im B-Bild	59
Abb. 17: NN-Adenom nach KM-Gabe.....	59
Abb. 18: NN- Adenom im B-Bild	59
Abb. 19: NN-Adenom nach KM-Gabe.....	59
Abb. 20: Aldosteronom im B-Bild	60
Abb. 21: kräftig vaskularisiertes Aldosteronom nach KM-Gabe	60
Abb. 22: Aldosteronom im B-Bild	60
Abb. 23: schwach vaskularisiertes Aldosteronom nach KM-Gabe	60
Abb. 24: Kortisolproduzierendes Adenom im B-Bild.....	61
Abb. 25: Kortisolproduzierendes Adenom nach KM-Gabe	61
Abb. 26: Metastase eines Bronchialkarzinoms im B-Bild	62
Abb. 27: Metastase eines Bronchialkarzinoms nach KM-Gabe.....	62
Abb. 28: Metastase eines malignen Melanoms im B-Bild	63
Abb. 29: Metastase eines malignen Melanoms nach KM-Gabe	63

Abb. 30: Phäochromozytom im B-Bild 65

Abb. 31: Phäochromozytom nach KM-Gabe 65

Abb. 32: Adrenokortikales Karzinom im B-Bild..... 66

Abb. 33: Adrenokortikales Karzinom nach KM-Gabe..... 66

Abb. 34: Eingeblutete Nebennierenzyste im B-Bild 67

Abb. 35: Eingeblutete Nebennierenzyste nach KM-Gabe..... 67

Abb. 36: Angiomyolipom im B-Bild..... 68

Abb. 37: Angiomyolipom nach KM-Gabe 68

Abb. 38: EUS mit linkseitiger Nebennierenraumforderung 71

Abb. 39: EUS-Feinnadelpunktion der linken Nebenniere..... 71

9 Abkürzungsverzeichnis

18F-FDG	18F-Fluorodeoxyglucose
A.	Arteria
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
ARR	Aldosteron-Renin-Ratio
BMI	Body Mass Index
CI	Confidence Interval
CPS	Contrast Pulse Sequencing
CS-MRT	Chemical Shift-Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
CUP	Cancer of unknown primary
DD	Differentialdiagnose
EUS	Endoskopischer Ultraschall
FNP	Feinnadelpunktion
HU	Hounsfield Units
KM	Kontrastmittel
KMUS	Kontrastmittelultraschall
Lat.	Lateinisch
LDL	Low Density Lipoproteine
MEN	Multiple Endokrine Neoplasie
MIBG	¹³¹ Jod-Metaiodbenzylguanidin
MRT	Magnetresonanztomographie
n.d	Nicht definiert
NHL	Non Hodgkin Lymphom
NN	Nebenniere
NNR	Nebennierenrinde
NNR-CA	Nebennierenrindenzinom
NN-RF	Nebennierenraumforderung
NP-59	¹³¹ Jod-Methylnorcholesterol
OR	Odds Ratio

PET	Positronenemissionstomographie
p.i.	post injectionem
SCS	Subklinisches Cushing-Syndrom
US	Ultraschall
V.	Vena
vs.	Versus
WHO	World Health Organisation

10 Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Juliane Dammenhayn, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Diagnostische Merkmale von Nebennierenraumforderungen in der B-Bild- und Kontrastsonographie selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum :

Unterschrift

11 Danksagung

Ich möchte mich recht herzlich bei Herrn PD Dr. med. Jürgen Bauditz für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, die Durchführung der zahlreichen Sonographien, die intensiven kontinuierlichen Besprechungen sowie die vielen Korrekturen und Anregungen bei der Erstellung der Arbeit danken. Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. W. Wermke für die Bereitstellung von Bildmaterial für diese Arbeit. Hier möchte ich auch Herrn PD Dr. med. Quinkler für seine Beiträge zu endokrinologischen Fragestellungen und die regelmäßige Zuweisung von Patienten sehr herzlich danken, was maßgeblich zur Umsetzung dieser Arbeit beigetragen hat.

Des Weiteren möchte ich mich bei dem gesamten medizinischen Personal der Funktionsabteilung der Medizinischen Klinik für Innere Medizin der Charité, Campus Mitte, recht herzlich für die freundlichen unterstützenden Worte bedanken.

Weiterer Dank gilt meinen Freunden und Freundinnen, die mir bei der mühevollen Fertigstellung dieser Arbeit seelisch und moralisch zur Seite gestanden. Jana, Tausend Dank!

Ohne die liebevolle und motivierende Unterstützung meiner Eltern, Birgit und Peter Dammenhayn, sowohl während meines gesamten Studiums, als auch vor allem in der Schreibphase dieser Arbeit, wäre ich nicht da, wo ich jetzt bin.

Ebenfalls gilt ein großes Dankeschön meinem Bruder Paul für die aufschlussreiche Lektion beim Formatieren dieser Arbeit.

Abschließend danke ich Philip, ohne dessen Geduld, Rückhalt und Liebe, diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

12 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.