

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor der medizinischen Klinik und Poliklinik IV: Prof. Dr. med. Martin
Reincke

**Bildgebende Diagnostik der Nebenniere bei Patienten mit primärem
Hyperaldosteronismus und in einer normalen Kontrollgruppe.**

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

vorgelegt von
Julia Schneller
München
2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Felix Beuschlein

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Lienemann
Prof. Dr. Susanne Bechtold-Dalla Pozza
Prof. Dr. Dr. Uwe Heemann

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

Tag der mündlichen Prüfung: 08.03.2018

**Einleitende Zusammenfassung
der schriftlichen, kumulativen Promotion**

gemäß §4a der Promotionsordnung der LMU vom 1.Juni 1983 in der Fassung der zehnten
Änderungssatzung vom 06. Juli 2012

Ich widme diese Arbeit meinen Eltern, Hans und Ingrid Schneller, die stets an mich geglaubt haben und in jeder Lebenslage an meiner Seite standen.

Auch möchte ich mich bei meinen Brüdern bedanken, Christoph und Matthias Schneller, für die Motivation und Inspiration.

Mein besonderer Dank gilt jedoch meiner geliebten Oma, Josephine Moosmüller, für die Unterstützung während meines Studiums sowie all die lieben Worte.

Eidesstattliche Versicherung

Schneller, Julia

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

***Bildgebende Diagnostik der Nebenniere bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus
und in einer normalen Kontrollgruppe.***

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

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

Weilheim, 02.06.2018

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

Inhaltsverzeichnis

1.	Abkürzungsverzeichnis	6
2.	Publikationsliste	7
2.1.	Publikation I	7
2.2.	Publikation II	7
3.	Einleitung	8
3.1.	Überblick über das Conn-Syndrom	8
3.2.	Ziele der ersten Publikation	10
3.3.	Ziele der zweiten Publikation	11
4.	Zusammenfassung	13
5.	Veröffentlichungen	18
5.1.	Publikation I	18
5.2.	Publikation II	18
6.	Literaturverzeichnis	19
7.	Eigenanteil an den vorgelegten Arbeiten	20
8.	Danksagung	21

1. Abkürzungsverzeichnis

<i>Abkürzung</i>	<i>Bedeutung</i>
APA	Aldosteron produzierendes Adenom
AVS	Nebennierenvenenkatheterisierung
BAH	Bilaterale Nebennierenhyperplasie
BMI	Body mass index
BSA	Körperoberfläche
IHA	idiopathischer Hyperaldosteronismus
MDCT	Multi detector computed tomography
MIS	Medical information system
MRI	Magnetic resonance imaging
PA	Primary Hyperaldosteronism
PET-CT	Positron emission tomography computed tomography
RIS	Radiologisches Informationssystem
ROI	Region of interest

2. Publikationsliste

2.1. Publikation I

Schneller J, Reiser M, Beuschlein F, Osswald A, Pallauf A, Riester A, et al. *Linear and volumetric evaluation of the adrenal gland--MDCT-based measurements of the adrenals.* Acad Radiol. 2014;21(11):1465-74. [1]

2.2. Publikation II

Degenhart C, Schneller J, Osswald A, Pallauf A, Riester A, Reiser MF, et al. *Volumetric and densitometric evaluation of the adrenal glands in patients with primary aldosteronism.* Clin Endocrinol (Oxf). 2016. Epub 2016/10/18. [2]

3. Einleitung

3.1. Überblick über das Conn-Syndrom

Arterieller Bluthochdruck ist heutzutage eine der wichtigsten und am häufigsten auftretenden Erkrankung in unserer Gesellschaft. Demnach stellt die Hypertonie nicht nur einen führenden Risikofaktor im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen dar, sondern bedeutet auch einen nicht unerheblichen Kostenfaktor für unser Gesundheitssystem. In den weit überwiegenden Fällen handelt es sich hierbei um einen primären Hypertonus [3]. Unter dem Terminus einer primären Hypertonie versteht sich, dass die Ursache des Bluthochdrucks idiopathischer Genese ist. In diesen Fällen kann keine zu Grunde liegende Erkrankung eruiert werden, eine antihypertensive Medikation ist daher das Mittel der Wahl. Bei einer Prävalenz von 10-20 Millionen therapiebedürftigen Hypertonikern in Deutschland stellen die Kosten der für die Behandlung notwendigen Medikation daher einen erheblichen ökonomischen Faktor dar.

In diesem Kontext darf ebenfalls nicht außer Acht gelassen werden, dass es neben der primären Hypertonie auch jene sekundären Ursachen gibt, welche von einem kurativen Therapieansatz profitieren und somit einer dauerhaften medikamentösen Therapie entgehen könnten. Unter einer sekundären Hypertonie versteht man einen Bluthochdruck, bei dem eine zu Grunde liegende Erkrankung als Ursache diagnostiziert werden kann. Im Gegensatz zur primären Hypertonie kann jedoch bei bestimmten Formen der sekundären Hypertonie eine operative Therapie zu einer Heilung führen und damit verbunden zu einem Absetzen der antihypertensiven Medikation. Im Ergebnis kann dies nicht nur zu einer bedeutenden Steigerung der Lebensqualität der Patienten führen, sondern ist auch von hoher Relevanz für die Ökonomie des Gesundheitssystems.

Die häufigste Form der sekundären Hypertonie stellt der primäre Hyperaldosteronismus dar [4]. Studien der letzten Jahre zeigten, dass die Prävalenz dieser Erkrankung viel höher liegt als ursprünglich angenommen. Dabei schwanken die Prävalenzraten zwischen 5-10% unter allen Hypertonikern [5]. Bei Patienten mit einer therapieresistenten Hypertonie scheinen die Werte sogar noch höher zu liegen (ca. 20%). In Deutschland wird die Anzahl der PA-Patienten auf etwa 1,2 Millionen Menschen geschätzt [6]. Unter einem primärem Hyperaldosteronismus, auch Conn-Syndrom genannt, versteht man eine Überproduktion des Hormons Aldosteron durch die Nebenniere. Diese autonome Aldosteronproduktion ist ferner unabhängig von dem Rückkopplungsmechanismus des Renin–Angiotensin–Aldosteron-Systems. Die klassische Trias des Conn-Syndroms inkludiert eine Hypertonie, metabolische Alkalose sowie Hypokaliämie. Bezogen auf eine Studie von Mosso et al tritt die Hypokaliämie aber nur in 16% der Fälle auf [4]. Zu den häufigsten Formen des Conn-

Syndroms zählen einerseits das Aldosteron produzierende Adenom (APA) und andererseits der idiopathische Hyperaldosteronismus (IHA). Weitaus seltenere Ursachen für das Auftreten eines Conn-Syndroms umfassen eine unilaterale Hyperplasie, ein Aldosteron-produzierendes Karzinom oder ein familiärer Hyperaldosteronismus.

Vor dem Hintergrund einer in den letzten Jahren stetig steigenden Bedeutung des Conn-Syndroms, haben sich zahlreiche Veröffentlichungen mit der Optimierung von Screening-Prozessen sowie der weiteren differential-diagnostischen Abklärung gewidmet. Der Differenzierung der einzelnen Subtypen des PAH kommt deswegen eine hohe Bedeutung zu, da sich die gezielte Behandlung in Abhängigkeit von der zu Grunde liegenden Ursache unterscheidet: Eine Adrenalektomie kommt für Patienten mit einer unilateralen Erkrankung in Frage (i.d. Regel ein APA), eine beidseitige Erkrankung der Nebennieren (IHA) dagegen wird medikamentös behandelt.

2008 wurde zuletzt von der Endocrine Society eine Leitlinie zur diagnostischen Abklärung eines primären Hyperaldosteronismus veröffentlicht. Dieser Leitlinie zufolge soll bei allen Patienten mit PA als initiale Diagnostik eine CT-Bildgebung des Abdomens durchgeführt werden. Diese dient weniger dem Nachweis eines Adenoms oder einer Hyperplasie der Nebennieren als vielmehr dem Ausschluss eines Malignoms. Für die definitive Unterscheidung zwischen einer unilateralen und einer bilateralen Erkrankung wird eine Nebennierenvenenblutentnahme empfohlen (engl. adrenal vein sampling, AVS) [7]. Die AVS gilt als die präziseste Methode für die Subtyppendifferenzierung, ist allerdings als Katheterverfahren invasiv und relativ komplex, insbesondere hängt sie wesentlich von der Erfahrung des interventionellen Radiologen ab [8]. Die AVS wurde erstmals im Jahre 1969 etabliert. Obwohl die Venenpunktion derzeit als Goldstandard in der Differenzierung zwischen einer unilateralen und bilateralen Nebennierenveränderung angesehen wird, kann die Erkennung der zu Grunde liegenden Erkrankung schwierig sein. Insbesondere die Kathetersondierung und anschließende Blutentnahme aus der rechten Nebennierenvene ist auf Grund der anatomischen Gegebenheiten problematisch. Selbst in spezialisierten Zentren liegt die Rate einer erfolgreichen Venenkanülierung nur bei 70-90% [9].

Diesbezüglich stellt sich die Frage, ob es noch weitere, weniger invasive Verfahren gibt, um die beiden häufigsten Subtypen voneinander zu unterscheiden, etwa durch spezialisierte Untersuchungen im CT.

3.2. Ziel der ersten Publikation

Die radiologische Evaluation der Nebenniere mittels CT beschränkt sich in der Regel auf die zweidimensionale Vermessung eventuell vorhandener Raumforderungen sowie die Vermessung deren Dichte. Liegen Veränderungen der Nebenniere, wie z.B. eine Atrophie oder Vergrößerung vor, so erfolgt die Beschreibung in der Regel deskriptiv, ohne dass auf etablierte Messwerte normaler Nebennieren Bezug genommen werden könnte. Dies gilt sowohl für zweidimensionale Vermessungen und noch mehr für Volumenbestimmungen. Grundsätzlich lässt sich in Bezug auf die zugrunde liegende Problematik feststellen, dass bis dato keine Veröffentlichungen zur Größe einer normalen und gesunden Nebenniere existieren. Es existieren zwar vereinzelte Publikationen -Vincent et al. hat beispielsweise im Jahre 1994 erstmals die Durchmesser der Nebennierenschenkel eines Normalkollektivs beschrieben um die Größe einer normalen Nebenniere zu definieren [10]. Die Ergebnisse haben in der aktuellen Forschung jedoch nur einen geringen Stellenwert. Dieser Umstand ist im Wesentlichen der Tatsache geschuldet, dass die Vermessungen an älteren CT-Geräten durchgeführt wurden, deren Bildqualität und Auflösung insbesondere in der 3-D Darstellung gegenüber Multidetektor-CTs der neueren Bauart deutlich unterlegen sind. So ist es heute möglich, anhand moderner CT-Scanner isotrope 3D-Volumendatensätze mit einer Auflösung im Submillimeterbereich in kürzester Zeit zu erstellen. Üblicherweise werden zur Beurteilung der Nebennieren Schichtdicken mit 2-3mm Dicke aus dem Volumendatensatz errechnet. Die Daten der Schenkeldurchmesser, welche in der Veröffentlichung von Vincent et al postuliert wurden, basieren jedoch auf Vermessungen mit einer Schichtdicke von 10mm. Diesbezüglich ist von einer entsprechenden Ungenauigkeit aufgrund von Partialvolumeneffekten auszugehen.

Zur Volumetrie der Nebenniere gibt es wenige Veröffentlichungen, in denen die Werte von einzelnen Patienten beschrieben werden; u.a. bei Diabetes mellitus [11], Depression [12] oder einem septischem Schock [13]. Die Publikationen weisen einen signifikanten Unterschied bezüglich des Nebennierenvolumens in den genannten Erkrankungen auf. Daten zur CT-Volumetrie bei gesunden Patienten konnten jedoch auch hier nicht etabliert werden.

Ziel der ersten Veröffentlichung war es, valide CT- Messwerte zu normalen Nebennieren unter Verwendung moderner CT-Technik zu ermitteln. Als Endpunkte wurden hierfür festgelegt:

1. Durchmesser der Nebennierenschenkel;
2. Nebennierenvolumen;
3. mittlere Dichte im Volumen;
4. mögliche Einflüsse demographischer Parameter.

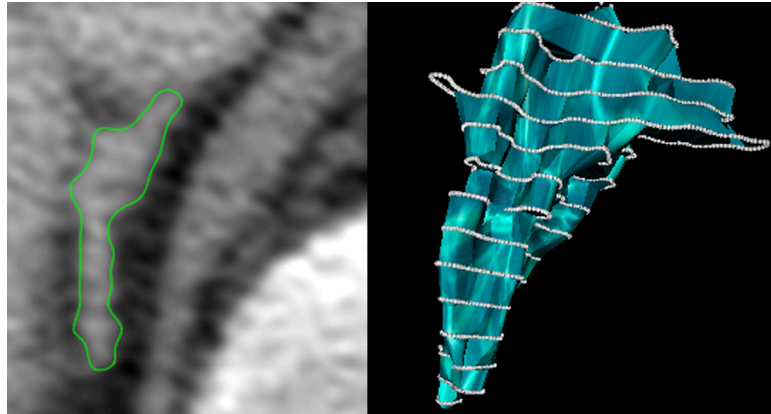


Abb. 1: Umrandung der rechten Nebenniere im CT. Dreidimensionale Darstellung der Nebenniere nach Berechnung des Volumens.

3.3 Ziel der zweiten Publikation

Wie unterscheidet sich die Größe einer normalen Nebenniere im Vergleich zu Nebennieren mit einer vorbestehenden endokrinologischen Erkrankung, speziell einem primären Hyperaldosteronismus? Obwohl MRT- sowie CT-Untersuchungen eine weit verbreitete Methodik zur Untersuchung verschiedener Nebennierenerkrankungen darstellen, ist diese Frage nicht einfach zu beantworten, da die verfügbaren Daten wenig umfangreich sind. Im Falle eines sichtbaren Nebennierentumors, wie z.B. im Sinne einer Metastase oder eines Phäochromocytoms, liegt die Diagnose meist auf der Hand. Gerade aber bei der Subtyppendifferenzierung von Patienten, die unter einem Conn-Syndrom leiden, zeigt sich eine geringe Sensitivität sowie Spezifität in der radiologischen Diagnostik [14]. Für die geringe Sensitivität sowie Spezifität existieren mehrere Gründe. Eine Ursache liegt darin, dass in der Computertomographie nicht zwischen Hormon-produzierenden und Nicht-Hormon-produzierenden Adenomen unterschieden werden kann. Nebennierentumore, welche keine Hormone produzieren, können daher den positiv prädiktiven Wert negativ beeinflussen. Des Weiteren bleiben kleine Nebennierentumore oder eine diffuse Vergrößerung des Organs in vielen Fällen unentdeckt oder die Diagnose geht mit einem hohen Maß an Unsicherheit einher. Dieses stellt ein besonderes Problem in der Diagnostik von Patienten dar, die unter einem primären Hyperaldosteronismus leiden. Aufgrund der komplexen Form der Nebenniere lassen sich insbesondere kleine Tumore nicht von dem eigentlichen Organ abgrenzen. Auch fällt oft die Abgrenzung der Nebenniere in der Schichtbildgebung von dem umliegenden Fettgewebe schwer. Gerade in diesen Fällen kann möglicherweise die Volumetrie der Nebenniere Abhilfe verschaffen.

Die zweite Studie hat sich daher mit der Frage beschäftigt, ob sich Unterschiede bezüglich der Nebennierengröße zwischen der gesunden Bevölkerung im Vergleich zu Patienten, welche unter einem primären Hyperaldosteronismus leiden, darstellen lassen. Ferner hat sich die Frage gestellt, ob Möglicherweise die Bestimmung des Volumens oder der mittleren Dichte einer Nebenniere die Separation zwischen den einzelnen Subtypen zulässt.

4. Zusammenfassung

In der ersten retrospektiven Studie wurde die Größe der Nebenniere in einem Normalkollektiv bestimmt mit dem Ziel, neue normative Datengrundlagen zu schaffen. Diese Datenquelle könnte möglicherweise eine Vergleichsbasis für die Unterscheidung zwischen einer normalen Nebenniere sowie zahlreicher endokrinologischer Erkrankungen darstellen. In den Untersuchungen konnte ein mittleres Nebennierenvolumen von $4.84 (\pm 1.67) \text{ cm}^3$ auf der linken Seite, sowie einem Volumen von $3.62 (\pm 1.23) \text{ cm}^3$ auf der rechten Seite aufgezeigt werden. Die Erforschung der Nebennierenvolumina zeigte demnach einen Seitenunterschied von durchschnittlich $-1.23 (\pm 1.07) \text{ cm}^3$ auf der rechten Seite auf. Entsprechend der Ergebnisse unserer Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zum einen zwischen dem Nebennierenvolumen und dem Körpergewicht, zum anderen auch im Vergleich zu den gewichtsabhängigen Parametern wie dem BMI und der Körperoberfläche detektiert werden. Je höher das Körpergewicht eines Menschen, desto größer zeigte sich in der Vermessung auch das Volumen seiner Nebenniere. Dieser Zusammenhang war hochsignifikant ($p < 0.0000005$). In unserer Kohorte zeigte sich des Weiteren ein geringeres Nebennierenvolumen bei Frauen im Vergleich zur männlichen Bevölkerung.

Aus dem linearen Regressionsmodell lässt sich für das Nebennierenvolumen eine Näherungsformel ableiten, welche als Kovariablen das Gewicht, das Alter und das Geschlecht berücksichtigt:

Gesamtvolumen (cm^3) = $-0.311 + 0.0916 \times \text{Gewicht [kg]} + 0.0393 \times \text{Alter [Jahren]}$ (- 1.409 bei weiblichen Patienten).

Das Konfidenzintervall liegt dabei bei ± 4.182 , d.h. mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% liegt der exakte Wert innerhalb dieser Grenzen. Weitere Formeln wurden speziell für die Berechnung des Volumens auf der rechten sowie auf der linken Seite erstellt.

Die linearen Vermessungen erbrachten ähnliche Ergebnisse wie die Berechnung der Volumina. Es erfolgte eine Bestimmung des Durchmessers des lateralen und medialen Nebennierenschenkels sowie des Korpus. Die Summe dieser Durchmesser wurde als Gesamtdurchmesser der Nebenniere bezeichnet. Auch bei den linearen Vermessungen zeigte sich eine Seitendifferenz mit größeren Durchmessern auf der linken Seite. Die gleichen Signifikanzen bezüglich der demographischen Parameter konnten detektiert werden.

Zur Bestimmung der Inter-observer-Reliabilität wurden die Vermessungen bei zehn zufällig ausgewählten Patienten wiederholt. Die Messungen wurden nach dem gleichen Prinzip durchgeführt. Zusätzlich wurde der zweite Untersuchende über die Ergebnisse der

Erstuntersuchung nicht informiert. Im Gegensatz zur Volumetrie, zeigten die linearen Vermessungen nur eine geringe Interobserver-Reliabilität (lateraler Schenkel: $p = 0.64$ links; $p = 0.59$ rechts). Die Reproduzierbarkeit ist daher nur gering, im Gegensatz zu der Bestimmung der Volumina, bei der die Erstmessung im Vergleich zur Zweitmessung nahezu identisch war.

Die mittlere Dichte einer Nebenniere wurde rechts mit $33.7 (\pm 19.53)$ HU und links mit $31.6 (\pm 20.69)$ HU bestimmt. Unsere Ergebnisse zeigten des Weiteren höhere Dichtewerte in Patienten mit einem geringeren Nebennierenvolumen.

Tabelle 1. Nebennieren-Volumina

Volumen	n	Mittelwert	ST	Median	Min.	Max.
rechte Nebenniere	105	3.619	1.228	3.470	1.1546	7.5781
linke Nebenniere	105	4.844	1.668	4.708	1.5003	9.0351
Seitendifferenz	105	1.225	1.072	1.246	-1.53	4.042
Gesamtvolumen	105	8.462	2.726	8.212	2.939	16.144

Nach unserem Kenntnisstand existieren derzeit keine Studien, welche sich mit der Volumetrie in Patienten mit einem primären Hyperaldosteronismus beschäftigten. Welchen Stellenwert die Bestimmung des Nebennierenvolumens in der Subtypendifferenzierung darstellt, ist nur eines der Ziele, welches in der zweiten Publikation geklärt werden sollte. In der Studie konnte gezeigt werden, dass das mittlere Nebennierenvolumen eines PA-Patienten im Durchschnitt $7.85 (\pm 2.64)$ cm³ auf der linken Seite beträgt und $6.36 (\pm 3.14)$ cm³ auf der rechten Seite. Die Seitendifferenz beträgt ähnlich wie im Normalkollektiv $+1.48 (\pm 3.11)$ cm³ auf der linken Seite. Es konnte ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Nebennierenvolumina bei Patienten mit einem Conn-Syndrom im Vergleich zu einer normal großen Nebenniere nachgewiesen werden ($p < 0.00005$). Die signifikant größeren Volumina in PA-Patienten konnten nicht nur im Hinblick auf das Gesamtvolumen, sondern auch im Vergleich der einzelnen Volumina der rechten und der linken Nebenniere mit dem Normalkollektiv aufgezeigt werden. Die Differenzierung der einzelnen Subtypen an Hand der Volumetrie konnte allerdings nicht etabliert werden. Die Daten waren sowohl in der Gruppe mit Hormonproduzierenden Adenomen, als auch bei einer bilateralen Hypertrophie sehr ähnlich, es konnte daher keine Signifikanz aufgezeigt werden. Interessante Ergebnisse zeigten sich jedoch im Vergleich der erkrankten Seite mit der kontralateralen Nebenniere. Patienten mit einem APA

auf der einen Seite hatten gleichzeitig ein vergrößertes Nebennierenvolumen auf der anderen. Demnach kann eine Suppression der kontralateralen Nebenniere durch den Hormonexzess der anderen Seite nicht visualisiert werden. Ferner implizieren die Ergebnisse, dass in APA-Patienten zusätzlich zu einem Adenom eine Hypertrophie beider Nebennierendrüsen existiert. Diese Resultate sind insofern überraschend, als das man im Falle eines Hormon-Produzierenden Adenoms eher eine Suppression oder sogar Atrophie der nicht betroffenen Seite erwartet hätte.

Darüber hinaus konnte ein signifikanter Unterschied der Nebennierendichten im Vergleich der Subtypen aufgezeigt werden. Patienten mit einem durch die Venenkatheterisierung bestätigten unilateralen Erkrankung hatten im Durchschnitt höhere Dichte-Werte im Vergleich zu Patienten mit einer bilateralen Hypertrophie.

Tabelle 2		n	MW	ST	p
		Dichte [HU]			
rechts	APA	19	-5.533	6.514	0.020*
	BIH	18	-10.544	8.349	
links	APA	23	-9.837	10.260	0.020*
	BIH	18	-17.233	7.658	

Dieser Unterschied war signifikant und konnte ebenso in jenen Fällen dokumentiert werden, welche im CT kein nachweisbares Adenom aufweisen. Dieses impliziert eine tatsächliche Abweichung der Nebennierendichten im Bereich der Subtypendifferenzierung und ist des Weiteren nicht durch das Vorhandensein eines Nebennierentumors beeinflusst. Trotz der diskreten Signifikanz erlauben weder die Bestimmung der Dichte noch des Volumens eine verlässliche Differenzierung zwischen den beiden Entitäten eines primären Hyperaldosteronismus.

Summary

In the first retrospective study we determined the size of the normal adrenal gland to provide further normative data. These results might be a basis of comparison for the differentiation between a healthy gland and a number of endocrine diseases. In this study, an adrenal gland volume of $4.84 (\pm 1.67) \text{ cm}^3$ was detected on the left side and $3.62 (\pm 1.23) \text{ cm}^3$ on the right side. This reveals a mean side difference of $-1.23 (\pm 1.07) \text{ cm}^3$ on the right side. According to the results of our study we could detect a significant correlation between the adrenal gland volume and body weight. Furthermore positive correlation exists between the adrenal gland volume and the weight-associated parameters body surface area and body mass index, respectively. Moreover, the measurement demonstrated a smaller adrenal gland volume in female subjects.

Based on the linear regression model we determined a formula, which facilitates the calculation of the expected adrenal gland volume in consideration of the patient's weight, height and sex. According to the following formula, the total adrenal gland volume can be estimated: Total volume = $-0.311 + 0.0916 \times \text{weight [Kg]} + 0.0393 \times \text{age [years]} (- 1.409)$.

The number put into parentheses has to be subtracted in female subjects. The total adrenal volume can be computed with 95%-confidence within a range of ± 4.182 .

The linear measurement showed similar results than determining the adrenal gland volume. The widths of the adrenal limbs were measured with reference to the protocol of Vincent et al. at the widest part of the medial and lateral limbs of the gland perpendicular to the long axis of the limb [10]. The sum of these diameters was termed total width. A side difference was detected with higher diameters on the left side. Also in concordance with volumetry, positive correlations were found between the total width and weight, BMI and BSA. Defining the interobserver reliability, determination was repeated in ten patients selected at random. Measurement was done with the same principles; the second examiner was uninformed by the results of the initial examination. In contrast to volumetry, the linear measurements showed a low inter-observer reliability and therefore a low reproducibility (lateral limb: $p = 0.64$ left; $p = 0.59$ right). The mean density of the adrenal gland was measured with $33.7 (\pm 19.53) \text{ HU}$ on the left side and $31.6 (\pm 20.69) \text{ HU}$ on the right side. Furthermore, our results showed higher attenuation values in patients with smaller adrenal gland volumes. This might be caused by an increase of fat tissue parallel to adrenal size.

According to our knowledge, there are no studies which follow up with volumetry in patients suffering from primary hyperaldosteronism. The goal of the second study was to clarify the

role of the adrenal gland volume in the differentiation between the subtypes of Conns' syndrome. In this study it could be shown that the mean adrenal gland volume in patients with PA is $7.85 (\pm 2.64) \text{ cm}^3$ on the left side and $6.36 (\pm 3.14) \text{ cm}^3$ on the right side. The side difference accounts $+1.48 (\pm 3.11) \text{ cm}^3$ on the left side, similar to the normal control group. A highly significant distinction of the adrenal gland volume in patients suffering from PA in comparison to a normal adrenal could be proven ($p < 0.00005$). This significance was present for both, the total adrenal gland volume and for the comparison of each single gland. However, the differentiation of the subtypes on the basis of volumetry could not be established. Values were quite similar in patients with an aldosterone producing adenoma and in patients with a bilateral hyperplasia. For this, significance could not be shown. Interesting results were demonstrated in the comparison between the diseased side and the contralateral gland. Patients with an APA on the one side had a simultaneously enlarged adrenal gland volume on the other side. Therefore, a hormone excess did not result in a suppression of the non-affected side. Moreover, a significant difference for the attenuation values between the subtypes could be detected. Patients with a unilateral aldosterone secretion confirmed by AVS had higher attenuation values compared to patients with BAH. This distinction was significant and could be seen even in those cases, where no adenoma was diagnosed on CT-scans. This implicates that there exists real variance of the density values regarding the two entities of PA. However, our results allow no reliable distinction between the subtypes of Conns' syndrome. Currently, adrenal vein sampling remains to be the most reliable available technique for subtypedifferentiation in patients with PA. CT-imaging of the adrenal gland cannot find a remedy so far. Neither adrenal gland volume nor the attenuation values could differentiate with sufficient confidence between APA and BIH.

5. Veröffentlichungen

5.1 Publikation I

Die erste Publikation beschreibt die Größe einer normalen Nebenniere. Hierfür wurden Datengrundlagen bezüglich des Nebennierenvolumens, der Dichte sowie des Schenkeldurchmessers generiert. Auch konnten demographische Parameter erhoben werden, welche Einfluss auf die Größe der Nebenniere nehmen. Die Publikation wurde 2014 unter dem Namen „Linear and volumetric evaluation of the adrenal gland - MDCT-based measurements of the adrenals“ in der Zeitschrift *Academic Radiology* veröffentlicht (*Acad Radiol.* 2014;21(11):1465-74). Die Zeitschrift publiziert Originalarbeiten, welche sich mit der diagnostischen Bildgebung beschäftigen. Die „*Academic Radiology*“ wird für die Association of University Radiologists vom Elsevier-Verlag publiziert. Herausgeber der Zeitschrift ist Dr. Stanley Baum (University of Pennsylvania). Der Impactfaktor beträgt 1,966.

5.2 Publikation II

Die zweite Veröffentlichung beschreibt Unterschiede der Subtypen eines primären Hyperaldosteronismus im Hinblick auf die Volumetrie der Nebenniere, die Dichte sowie im Vergleich zu einer normal großen Nebenniere. Der Artikel „Volumetric and densitometric evaluation of the adrenal glands in patients with primary aldosteronism“ wurde 2016 im *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* veröffentlicht (*Clin Endocrinol (Oxf).* 2016. Epub 2016/10/18). Herausgeber der Zeitschrift ist Dr. R. Paul Robertson (Pacific Northwest Diabetes Research Institute). Der Impactfaktor liegt bei 3,487 Punkten. Alle veröffentlichten Artikel unterliegen einem Reviewverfahren.

6. Literaturverzeichnis

1. Schneller, J., et al., *Linear and Volumetric Evaluation of the Adrenal Gland-MDCT-Based Measurements of the Adrenals*. Acad Radiol, 2014. **21**(11): p. 1465-74.
2. Degenhart, C., et al., *Volumetric and densitometric evaluation of the adrenal glands in patients with primary aldosteronism*. Clin Endocrinol (Oxf), 2016.
3. Fardella C.E., M.L., Gómez-Sánchez C., Cortés P., Soto J., Gómez L., Pinto M., Huete A., Oestreicher E., Foradori A., Montero J., *Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. **85**(5): p. 1863-1867.
4. Mosso L, C.C., González A, Barraza A, Avila F, Montero J, Huete A, Gederlini A, Fardella CE., *Primary Aldosteronism and Hypertensive Disease*. Hypertension., 2003 Jun. **42**(2): p. 161-5.
5. W.F, Y., *Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome*. Clinical Endocrinology, 2007. **66**(5): p. 607-618.
6. Schirpenbach C, S.F., Diederich S, Hahner S, Lorenz R, Rump LC, Seufert J, Quinkler M, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Endres S, Reincke M., *The Diagnosis and Treatment of Primary Hyperaldosteronism in Germany: results on 555 patients from the German Conn Registry*. Dtsch Arztebl Int., 2009. **106**(18): p. 305-11.
7. Funder J, C.R., Fardella C, Gomez-Sanchez C, Mantero F, Stowasser M, Young W, Montori VM., *Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. Eur J Endocrinol. , 2008. **93**(9): p. 3266-81.
8. Mulatero P, B.C., Rossato D, Mengozzi G, Milan A, Garrone C, Giraudo G, Passarino G, Garaballo D, Verhovez A, Rabbia F, Veglio F., *Roles of Clinical Criteria, Computed Tomography Scan, and Adrenal Vein Sampling in Differential Diagnosis of Primary Aldosteronism Subtypes*. J Clin Endocrinol Metab. , 2008 Jan. **93**(4): p. 1366-71.
9. Graham U.M., M.K.R., Hunter S.J., Atkinson A.B., *Stewart PM and Allolio B. Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: time for a reality check Response*. Clin Endocrinol (Oxf). 2010. **73**(4): p. 551-2.
10. Vincent JM, M.I., Armstrong P, Reznick RH., *The size of normal adrenal glands on computed tomography*. clinical radiology, 1994. **49**(7): p. 453-5.
11. Godoy-Matos AF, V.A., Moreira RO, Coutinho WF, Carraro LM, Moreira DM, Pasquali R, Meirelles RM., *The potential role of increased adrenal volume in the pathophysiology of obesity-related type 2 diabetes*. journal of endocrinological investigation, 2006. **29**(2): p. 159-63.
12. Rubin, R.T., et al., *Adrenal gland volume in major depression: relationship to basal and stimulated pituitary-adrenal cortical axis function*. Biol Psychiatry, 1996. **40**(2): p. 89-97.
13. Nougaret S., J.B., Aufort S., Chanques G., Jaber S., Gallix B., *Adrenal gland volume measurement in septic shock and control patients: a pilot study*. Eur Radiol. , 2010. **20**: p. 2348 - 2357.
14. Kempers Marlies J.E., L.J.W.M., Lieke van Outheusden, van der Wilt G.J., Schultze Kool L.J., Hermus R.M.M., Deinum J., *Systematic Review: Diagnostic Procedures to Differentiate Unilateral From Bilateral Adrenal Abnormality in Primary Aldosteronism*. Annals of Internal Medicine, 2009. **151**: p. 329-337.

7. Eigenanteil an den vorgelegten Arbeiten

Ich habe das Thema der Dissertation gemeinsam mit Herrn Prof. Beuschlein sowie Herrn Dr. Degenhart entwickelt. Die Vorbereitungen sowie die Datenerfassung erfolgten eigenständig. Die Patienten des Normalkollektivs wurden selbständig ausgewählt. Die Daten hierfür wurden aus dem Klinikumseigenen PACS (picture archiving and communication system) generiert. In den Datensatz eingeschlossen wurden nur solche Patienten, deren CT-Scan hinsichtlich der Nebennieren unauffällig war. Ausschlaggebend hierfür war der Befund des Radiologen, welcher im RIS (radiology information system) abgespeichert wurde. Des Weiteren wurde zu jedem Patienten die medizinische Vorgeschichte ausgewertet. Hierfür wurde das Klinikumseigene MIS-System (medical information system) verwendet. Bei keinem der in den Datensatz enthaltenen Patienten ergab sich in der Krankenakte der Anhalt für eine endokrinologische Erkrankung, einen durchgemachten septischen Schock, ein stattgehabtes Trauma oder eine Depression. In früheren Publikationen wurde diesen Grunderkrankungen ein Einfluss auf die Größe der Nebennieren zugeschrieben [12, 13]. Zu den weiteren Ausschlusskriterien des Normalkollektivs zählten Patienten mit nur einer Nebenniere, eine langjährige Substitution von Glukokortikoiden sowie Auffälligkeiten in der Bildgebung oder CT-Untersuchungen, bei denen die Nebenniere nur partiell abgebildet war. Zusätzlich stand für 95/105 Patienten ein Kontroll-CT zu Verfügung, welches ebenfalls einen unauffälligen Befund der Nebennieren zeigte.

Die Patienten der zweiten Veröffentlichung wurden aus dem bereits bestehenden Datensatz des nationalen Conn-Registers generiert, welches 2006 in München gegründet wurde.

Alle Daten bezüglich des Volumens, der Dichte sowie der linearen Vermessungen wurden eigenständig generiert. Zur Bestimmung der Inter-observer-Reliabilität wurden zehn zufällig ausgewählte Patienten erneut von Herrn Dr. Degenhart vermessen. Die statistische Ausarbeitung erfolgte in Zusammenarbeit mit der Statistikerin Frau Imme Haubitz.

Beide Publikationen wurden zunächst durch mich verfasst und anschließend durch Herrn Prof. Beuschlein, Herrn Prof. Reincke und Herrn Dr. Degenhart Korrektur gelesen und in gemeinsamer Arbeit in ihre endgültige Fassung gebracht. Alle weiteren Koautoren standen unterstützend bei Fragen bezüglich des Conn-Registers zur Verfügung.

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Beuschlein für die Lehre, die wissenschaftliche Inspiration und die Unterstützung.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. Degenhart für die gute Zusammenarbeit, die Unterstützung und vor allem auch die langjährige Begleitung meiner Doktorarbeit sowie meines beruflichen Werdeganges bedanken.