

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

Schwerpunkt Endokrinologische Forschung

Leiter: Prof. Dr. med. F. Beuschlein

Korrelation zwischen Nebennierenmorphologie und kardiovaskulären Parametern

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Markus Penning

aus München

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. F. Beuschlein

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. C. Otto

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 22.01.2015

All jenen, die für eine ehrliche Wissenschaft zum Wohl der Menschen stehen und deren
Limitationen für den Umgang mit Menschen erkennen.

Inhaltsverzeichnis

1.. Einleitung	1
1.1 Morphologie und Funktion der Nebenniere	1
1.1.1 Zona glomerulosa	1
1.1.2 Zona fasciculata.....	2
1.1.3 Zona reticularis.....	3
1.1.4 Nebennierenmark.....	3
1.2 Hormonexzesse der Nebenniere	4
1.2.1 Hyperaldosteronismus	4
1.2.2 Hypercortisolismus	5
1.2.3 Adrenale Hyperandrogenämie	7
1.2.4 Katecholaminexzess.....	7
1.3 Pathologie der Nebennierenrinde	9
1.3.1 Diffuse Hyperplasie der Nebennierenrinde	9
1.3.2 Mikronoduläre Nebennierenhyperplasie	10
1.3.3 Makronoduläre Nebennierenhyperplasie	11
1.3.4 Adenome der Nebennierenrinde	12
1.3.5 Nebennierenrindenkarcinome	15
1.3.6 Andere Raumforderungen der Nebennierenrinde	15
1.4 Pathologie des Nebennierenmarks.....	16
1.4.1 Neuroendokrine Tumoren: Phäochromozytom	16
1.4.2 Neurale Tumoren: Neuroblastom	16
1.5 Fragestellung der Arbeit.....	18
2.. Material und Methoden	19
2.1 Material und Datenerhebung	19
2.1.1 Fallauswahl.....	19
2.1.2 Nebennierenschnitte	19
2.1.3 Serum	20
2.1.4 Datenerhebung aus Sektionsprotokollen	20
2.2 Methoden	20
2.2.1 Knoten der Nebennierenrinde.....	20
2.2.2 Nebennieren-Gewicht	22
2.2.3 Serum-Aldosteronmessung.....	22
2.2.4 Arterielle Hypertonie und deren mögliche klinische Parameter.....	23

2.2.5	Lebergewicht und -verfettung als Parameter des Lebensstils	23
2.2.6	Statistische Auswertung	24
3..	Ergebnisse	25
3.1	Deskription der erhobenen Daten	25
3.2	Univariatanalyse	34
3.2.1	Bluthochdruck.....	34
3.2.2	Coronarsklerose	35
3.2.3	Herzgewicht.....	35
3.2.4	Morphologische Nebennierenparameter.....	36
3.2.4.1	Knotenanzahl	36
3.2.4.2	Summe der Knotendurchmesser.....	37
3.2.4.3	Größter Knotendurchmesser	38
3.2.5	Nebennierengewicht.....	38
3.2.6	Aldosteron.....	39
3.3	Multivariatanalyse.....	40
3.3.1	Bluthochdruck.....	40
3.3.2	Coronarsklerose	43
3.3.3	Herzgewicht.....	45
3.3.4	Knotenparameter	50
3.3.4.1	Knotenanzahl	51
3.3.4.2	Summe der Knotendurchmesser.....	52
3.3.4.3	Größter Knotendurchmesser	53
3.3.5	Nebennierengewicht.....	53
4..	Diskussion	55
4.1	Interpretation der eigenen Ergebnisse.....	55
4.2	Vergleich mit bisherigen Studien.....	60
4.3	Limitationen	68
5..	Zusammenfassung	70
6..	Literaturverzeichnis.....	I
7..	Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme.....	XII
8..	Danksagung.....	XIII

1 Einleitung

1.1 Morphologie und Funktion der Nebenniere

Die Nebenniere ist ein paarig angelegtes endokrines Organ, das beidseits medial am oberen Pol in die Fettkapsel der Nieren eingebettet ist. Die stark ausgeprägte Gefäßversorgung dieses nur 5-15g wiegenden Organs weist bereits auf die große Bedeutung in diversen hormonellen Schaltkreisen hin (1, 2).

Die Nebenniere besteht aus zwei nach Entstehung und Funktion verschiedenartigen Anteilen – Nebennierenrinde und Nebennierenmark. Bei vielen sogenannten niederen Wirbeltieren stellen diese getrennte Organe dar, beim Säugetier bedeutet ihre räumliche Nähe einen Vorteil für ihr Zusammenwirken in der Stressreaktion (1, 2).

Die Rinde macht etwa 80% des Nebennierenvolumens aus und ist beim Lebenden aufgrund ihres Lipidreichtums gelblich gefärbt. Entwicklungsgeschichtlich entsteht sie am Ende des 1. Embryonalmonats aus dem Zölomepithel der dorsalen Abdominalhöhle. Auch nach der Geburt finden noch Umwandlungsprozesse statt; so werden im höheren Alter beispielsweise Außen- und Innenzone auffallend dünn. Die Nebennierenrinde wird in drei ineinander übergehende Zonen unterteilt, in denen aus Cholesterin Steroidhormone verschiedener Funktion gebildet werden (1, 2). Zur Entwicklung dieser Zonen gibt es verschiedene Theorien. So wird beispielsweise von einer einzigen Stammzellschicht in Kapselnähe ausgegangen, von der aus sich die Zellen durch zentripetale Migration in Richtung des Marks fortbewegen und sich, verursacht durch ein Konzentrationsgefälle der beeinflussenden Botenstoffe, möglicherweise durch die zentripetale Blutversorgung, in ihre verschiedenen Phänotypen differenzieren (3-7).

1.1.1 *Zona glomerulosa*

Die schmale Zona glomerulosa liegt außen und imponiert histologisch durch ihre Lipidtropfenarmut und ihren Mitochondrienreichtum (1). Hier entstehen aufgrund der Expression von CYP11B2, der Aldosteron-Synthase, Mineralkortikoide, v.a. Aldosteron, welches einen großen Anteil an der Kontrolle des Elektrolyt- und Wasserhaushalts hat und damit zur Regulation des arteriellen Blutdrucks beiträgt. Die Aldosteronsekretion wird in erster Linie durch Angiotensin II-, Kalium- und ACTH-Spiegel reguliert. Hierbei unterscheidet man einen akuten Regulationsmechanismus, der durch vermehrte Expression und Phosphorylierung des StAR-Proteins innerhalb von Minuten greifen kann, von der sich nach Stunden oder Tagen auswirkenden Exprimierung an der Aldosteronsynthese beteiligter Enzyme, v.a. der

Aldosteron-Synthase. Beim StAR-Protein handelt es sich um das „steroidogenic acute regulatory protein“, ohne welches kein Cholesterin von der äußeren zur inneren Mitochondrienmembran gelangt, so dass die initiale mitochondriale Umwandlung zu Pregnenolon unterbleibt (8-11).

Nach Nishimoto et al. weist die gesunde Zona glomerulosa nur vereinzelte Zellen mit Aldosteron-Synthase auf, die entweder sporadisch verteilt oder fleckenhaft in Form sogenannter Aldosteron-produzierender Zell-Cluster (APCC) auftreten. Es wird hier die These aufgestellt, dass APCCs eine regelhafte, kontinuierliche Aldosteronproduktion aufrechterhalten, wohingegen die sporadisch verteilten Aldosteron-produzierenden Zellen durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) reguliert werden (12).

Aiba und Fujibayashi sprechen von einer Auflösung der die ganze Zirkumferenz einnehmenden Zona glomerulosa ab dem fünften Lebensjahrzent mit in der Folge drei entstehenden Subtypen, die, betrachtet man die Nebennieren als radiär säulenförmig aufgebaut, subkapsulär von unterschiedlichen Zellformen abgeschlossen werden : Laut diesen Autoren würden vereinzelt als äußerste Schicht Glomerulosazellen bestehen bleiben, sonst entstünden Zonen aus Vorläuferzellen, die sich gemäß der Stress- bzw. Ernährungsbelastung in Fasciculata- bzw. Glomerulosazellen umwandeln würden (13).

1.1.2 *Zona fasciculata*

Die breite, mittig in der Nebennierenrinde gelegene Zona fasciculata zeigt histologisch radiär angeordnete polygonale oder ovale Epithelzellen, die alle Lipidtropfen und ein stark ausgeprägtes endoplasmatisches Retikulum besitzen (1, 2). Kennzeichnend für diese Zellen ist die Expression von CYP11B1, der 11beta-Hydroxylase, welche die Bildung von Glukokortikosteroiden im Rahmen der Anpassung des Organismus an Stress ermöglicht. Deren Bildung und Ausschüttung wird vom Hypothalamus durch Produktion von CRH kontrolliert, welches in der Hypophyse die Ausschüttung von ACTH stimuliert. So erfolgt regelmäßig etwa viermal pro Stunde die pulsatile Freisetzung von CRH und ACTH. Letzteres fördert das Nebennierenrindenwachstum und stimuliert über die Expression mehrerer Enzyme die Synthese von Glukokortikosteroiden, von adrenalen Androgenen sowie geringgradig von Mineralokortikoiden. Die Wirkung von Kortisol auf den Stoffwechsel dient der Mobilisierung von Energiesubstraten in Stressituationen (14).

1.1.3 *Zona reticularis*

Die Zona reticularis grenzt als innerste Schicht der Nebennierenrinde ans Mark. Ihre Epithelzellen bilden netzartig verzweigte Stränge und zeigen nur wenige Lipidtropfen. Die dichtstehenden Kerne weisen Zeichen der Degeneration auf. In dieser Zone entstehen neben Glukokortikoiden auch anabole Androgene (1, 2).

Die Bildung von Dehydroepiandrosteron (DHEA) und seinem Sulfat, DHEAS, beginnt beim Menschen im Wesentlichen in der Adrenarche, im sechsten bis achten Lebensjahr; bis zu diesem Zeitpunkt ist die Zona reticularis kaum erkennbar (3, 5). Im höheren Alter kommt es wiederum zu einer Rückbildung dieser Zone, möglicherweise durch ischämische und mikrohäorrhagische Infarkte erklärbar, mit einem starken Rückgang auch der gebildeten Hormone (15-17). Im Wesentlichen ist die Funktion von DHEA und DHEAS ungeklärt, es existieren allerdings Studien, die den erhöhten Cortisol/DHEA-S-Quotienten im Alter, der durch verminderte Androgenbildung bei gleichbleibenden Cortisolwerten entsteht, mit einem schnelleren Auftreten von Alterserkrankungen wie Diabetes mellitus, Atherosklerose, Demenz und Osteoporose sowie reduzierter Immunkompetenz in Verbindung bringen (18-20).

1.1.4 *Nebennierenmark*

Das graurötliche Nebennierenmark besteht aus modifizierten sympathischen Neuronen, die Adrenalin und Noradrenalin bilden und in Sekretionsgranula speichern. Die polygonalen, oft länglichen Epithelzellen sind in Nestern oder Netzen angeordnet und werden aufgrund ihrer Anfärbbarkeit mit Chrom als chromaffin bezeichnet. Das Nebennierenmark entsteht entwicklungsgeschichtlich aus den Sympathogonien der Neuralleiste, ein modifiziertes sympathisches Paraganglion darstellend, und gehört zum „diffusen endokrinen System“, eine funktionelle Einheit mit den Paraganglien bildend (1, 2, 21).

Die Freisetzung der Katecholamine befähigt den Organismus, durch Adaptation des Herz-Kreislauf-Systems und des Energiehaushalts mit akuten, z.B. lebensbedrohlichen Stresssituationen umgehen zu können. Dies wird durch zwei unterschiedliche Mechanismen in die Wege geleitet: Einerseits wirkt der neurogene Befehl an die chromaffinen Zellen durch Acetylcholinfreisetzung an den Nervenendigungen des N. splanchnicus als Vertreter des sympathischen Nervensystems (22-24). Andererseits wird inzwischen von einer weiteren Kommunikation der chromaffinen Zellen untereinander mittels *gap junctions* ausgegangen (25-27).

1.2 Hormonexzesse der Nebenniere

Dieses Kapitel soll zunächst die klinischen Erscheinungsformen von Nebennierenveränderungen behandeln, bevor in den Folgekapiteln auf die zugrundeliegende Pathomorphologie eingegangen wird.

1.2.1 Hyperaldosteronismus

Beim Hyperaldosteronismus werden eine primäre und eine sekundäre Form unterschieden. Der sekundäre Hyperaldosteronismus beruht auf einer Überstimulation durch vorgeschaltete Regelkreise und daraus folgender vermehrter Aldosteronbildung oder auf einem verringerten Abbau beispielsweise bei Leberinsuffizienz. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System könnte unter anderem aufgrund der Vermittlerrolle von Angiotensin II einen nicht unwesentlichen Faktor beim metabolischen Syndrom darstellen (28).

Der primäre Hyperaldosteronismus hat über die letzten Jahre an Aufmerksamkeit und erkannter Bedeutung gewonnen. Er gilt inzwischen als die häufigste Ursache einer sekundären Hypertonie mit einem Anteil von 5-12% aller Hypertoniker (29-35), entsprechend etwa 1,5 bis 3,5% der europäischen Bevölkerung, wenn man eine Prävalenz der arteriellen Hypertonie von über einem Drittel voraussetzt. In Deutschland kann man die Zahl der Betroffenen also auf circa 1,2 Millionen schätzen (35, 36). Diese Gruppe sieht sich im Vergleich zu Patienten mit vergleichbaren Blutdruckwerten bei essentieller Hypertonie einer höheren kardio- und zerebrovaskulären Morbidität ausgesetzt; unter anderem kommt es zu verhältnismäßig frühen Nierenschäden (35, 37-39).

Der primäre Hyperaldosteronismus ist gekennzeichnet durch Bluthochdruck und erhöhte Plasmaaldosteronwerte sowie erniedrigte Reninwerte. Das ehemals geforderte Merkmal der Hypokaliämie ist seit Anerkennung des normokaliämischen Conn-Syndroms nicht länger notwendige Voraussetzung für die deshalb zunehmend gestellte Diagnose.

Das im deutschsprachigen Raum 2007 empfohlene diagnostische Vorgehen sieht als Screening-Test den Aldosteron-/Renin-Quotienten vor. Er wird durchgeführt bei folgenden Indikationen: Hypertonie und Hypokaliämie; therapierefraktäre Hypertonie (>2 Antihypertensiva und RR > 140/90); Nebenniereninzidentalom mit Hypertonie und juveniler Hypertoniker mit positiver Familienanamnese.

Fällt der Quotient pathologisch aus, folgt ein Bestätigungstest zur Sicherung der Diagnose: Meist wird hierzu der Kochsalzbelastungstest zum Nachweis einer fehlenden Aldosteron-

Suppression herangezogen; die seltener eingesetzten Alternativen sind der als Goldstandard geltende, zeitaufwendigere Fludrocortison-Suppressionstest oder der Captopriltest (35, 40).

Ein biochemisch gesicherter primärer Hyperaldosteronismus wird dann durch bildgebende Verfahren, durch den Renin-Aldosteron-Orthostasetest und bei Bedarf durch eine Nebennierenvenen-Katheterisierung als Goldstandard weiter differenziert nach der zu Grunde liegenden Pathologie (35, 40).

Ursächlich für einen primären Hyperaldosteronismus wird üblicherweise in etwa zwei Drittel der Fälle von einer bilateralen Nebennierenhyperplasie ausgegangen, die lebenslang medikamentös mit einem Mineralkortikoidantagonisten behandelt wird. Beim verbleibenden Drittel wird ein Aldosteron-produzierendes Adenom diagnostiziert; hier kann eine einseitige Adrenalectomie durchgeführt werden (40-42). Die korrekte Unterscheidung in die Untergruppen ist demnach essentiell für die Wahl der Therapie. Allerdings ist zu beachten, dass gerade bei über 40-jährigen Patienten die Aussagekraft der Magnetresonanztomographie bzw. der Computertomographie eingeschränkt ist, da mit zunehmendem Lebensalter vermehrt endokrin-inaktive Nebennierenraumforderungen nachgewiesen werden. Zudem können Conn-Adenome sehr klein (<5mm) sein und damit einem Nachweis in der Bildgebung entgehen (35, 41, 43, 44). Daher wird zur sicheren Lokalisation der vermehrten Aldosteronsekretion diagnostisch meist eine seitengetrennte Nebennierenvenenblutentnahme vorgenommen (41, 45).

Selten kommen noch weitere Typen des primären Hyperaldosteronismus vor, die einen beinahe kontinuierlichen Übergang zwischen den beiden Hauptformen darstellen und somit eine strikte pathologische und physiologische Trennung erschweren. Es gibt unilaterale, aber auch bilaterale oder zweifache Aldosteron-produzierende Adenome, ferner die primäre unilaterale Hyperplasie, die bilaterale klein- oder großknotige Hyperplasie oder Kombinationen (42, 46-51).

1.2.2 *Hypocortisolismus*

Die häufigste Form des Hypocortisolismus ist die exogene iatrogene Form durch Glukokortikoide als Arzneimittel (52). Beim **endogenen Cushing-Syndrom** werden ACTH-abhängige und ACTH-unabhängige Ursachen unterschieden. Die ACTH-abhängige Form macht mit 80-85% den größeren Teil aus, von dem wiederum 80% als eigentlicher „Morbus Cushing“ auf einem Hypophysenadenom beruhen, während die restlichen 20% auf ektope ACTH-Produktion wie beispielsweise beim kleinzelligen Bronchial-Carcinom oder bronchialen Carcinoid-Tumoren zurückzuführen sind. Beim Morbus Cushing entwickelt sich durch die

gesteigerte ACTH-Freisetzung eine hyperplastische Nebennierenrinde, die neben diffusen auch klein- und großknotige Anteile aufweist (53, 54). Die Nebennieren verzeichnen dadurch keine starke Gewichtszunahme (53).

Das ACTH-unabhängige Cushing-Syndrom entsteht in etwa 60% aufgrund eines NN-Adenoms. In den anderen Fällen liegt die Ursache meist in einem NN-Karzinom bzw. selten in der ACTH-unabhängigen makronodulären NN-Hyperplasie (AIMAH), in der primären pigmentierten nodulären adrenokortikalen Erkrankung (PPNAD); entweder isoliert oder als Teil des Carney-Komplexes) oder im McCune Albright Syndrom (53, 55).

Klinische Auswirkungen des Cushing-Syndroms zeigen sich im Fettstoffwechsel durch Umverteilung der Depotfette und dadurch entstehende typische Symptome wie Vollmondgesicht, Stiernacken und Stammfettsucht, im Eiweißstoffwechsel durch Muskelschwund, Adynamie und Osteoporose, im Kohlenhydratstoffwechsel durch eine diabetogene Stoffwechsellage, in einer arteriellen Hypertonie, in Veränderungen des hämatogenen Systems, in Müdigkeit und depressiver Verstimmung usw. (52, 56). Diagnostisch werden bei Verdacht als Screening-Verfahren der Cortisol-Speicheltest, der niedrig dosierte Dexamethason-Hemmtest oder die Bestimmung des freien Cortisols im 24h-Urin genutzt. Ein unterdrücktes Plasma-ACTH weist auf die adrenale Herkunft hin (42).

Das subklinische Cushing-Syndrom bezeichnet eine ACTH-unabhängige subklinische autonome Glukokortikoid-Übersekretion ohne die typischen klinischen Zeichen eines Hyperkortisolismus (57). Auch ein mäßiger Hyperkortisolismus kann jedoch metabolische Komplikationen mit Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ II, Übergewicht, arterieller Hypertonie und verminderter Knochendichte mit sich bringen (58-64). Di Dalmazi et al konnten aktuell eine Relation zwischen Schweregrad des Hyperkortisolismus und der Häufigkeit metabolischer und kardiovaskulärer Ereignisse aufzeigen (65).

Eine Schwierigkeit in der Definition besteht darin, dass oben genannte Symptome durchaus auch Teil des Cushing-Syndroms sind, sodass sich die Frage stellt, inwieweit „subklinisch“ als Bezeichnung zutrifft. Außerdem ist Vorsicht bei der Frage der Kausalität geboten, da auch bei Diabetes mellitus und Übergewicht eine Aktivierung der HPA-Achse einen erhöhten Cortisolspiegel verursacht (66), so dass die Unterscheidung zwischen autonomer Cortisolproduktion und vermehrter Cortisolproduktion per se essentiell ist (58, 67, 68). Aufgrund des kontinuierlichen Übergangs zwischen einer milden und teilweise nur intermittierenden Übersekretion und einer manifesten Autonomie gibt es für das subklinische

Cushing-Syndrom leider keine einheitlichen Diagnosekriterien, also keine festen Grenzwerte in den vorhandenen Tests (42, 58).

Die wenigen Studien zur Langzeitmorbidity und –mortality liefern keine einheitlichen Ergebnisse (42, 58, 59), der Übergang in ein manifestes Cushing-Syndrom ist insgesamt selten (69, 70). Auch zur Wahl der Therapie gibt es keine eindeutigen Empfehlungen, so dass die Entscheidung zwischen konservativer und operativer Therapie vom Einzelfall abhängt (42, 58). Bei den theoretischen Überlegungen sollte hierbei daran gedacht werden, dass weder die Kausalität der wohl bestehenden Korrelation von Nebenniereninzidentalomen und Insulinresistenz nachgewiesen wurde, noch ihre Richtung klar ist (59, 60, 71, 72).

1.2.3 Adrenale Hyperandrogenämie

Man unterscheidet mehrere Formen einer adrenalen Hyperandrogenämie, welche auftreten kann als funktionelle adrenale Hyperandrogenämie, bei adrenogenitalem Syndrom (AGS, kongenital oder erworben) oder bei Nebennierentumoren. Von einer ovariellen lässt sich die adrenale Hyperandrogenämie durch einen Dexamethason-Suppressionstest unterscheiden, bei welchem sich die Androgenproduktion unterdrücken lässt. Hohe DHEAS-Werte (>18,5 Mikromol/l) sprechen für einen adrenalen Tumor. Das AGS wird durch eine autosomal rezessiv vererbte Störung der Cortisol synthese, in der Regel durch einen 21-Hydroxylasedefekt, verursacht. Aufgrund der ungenügenden Cortisolproduktion kommt es zur kompensatorischen Nebennierenrinden-Hyperplasie mit Anreicherung von Steroidvorstufen, welche in Androgene umgewandelt werden, die eine Virilisierung und im Neugeborenenalter in 50% ein Salzverlustsyndrom nach sich ziehen. Im Falle des AGS kann durch die lebenslange Substitution von Glukokortikosteroiden kausal therapiert werden (56, 73).

1.2.4 Katecholaminexzess

Eine autonome Sekretion von Katecholaminen kommt vor allem bei Phäochromozytomen oder Paragangliomen vor. Seltene Ursachen einer gesteigerten Ausscheidung von Katecholaminen sind beispielsweise intrakranielle Läsionen wie Tumoren der hinteren Schädelgrube und Subarachnoidalblutungen oder auch eine Epilepsie (73).

Das Phäochromozytom ist ein seltener, in 90% der Fälle gutartiger Tumor aus chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks, die in drei Viertel der Fälle Katecholamine sezernieren. Histogenetisch und funktionell mit den chromaffinen Zellen eng verwandt sind die extraadrenalen Paraganglien; beide sind Teil des sympathoadrenalen neuroendokrinen

Systems. Das Phäochromozytom tritt in 90% der Fälle sporadisch auf, ansonsten häufig bilateral im Rahmen eines autosomal-dominant vererbten Syndroms: MEN II, Neurofibromatose von Recklinghausen, Von-Hippel-Lindau-Syndrom oder familiäres Paragangliom-Syndrom (21).

85% der Phäochromozytome befinden sich im NNM, der Rest liegt extraadrenal im Bereich des abdominellen oder thorakalen Grenzstrangs. Diese Paragangliome machen bei Kindern sogar ein Drittel der Fälle aus (56).

In einer größeren Autopsiestudie von 1981 wurden Phäochromozytome im Gesamtkollektiv in 0,13% gefunden. Damals wurde in 75% der Fälle diese Diagnose zu Lebzeiten nicht gestellt, obwohl sie möglicherweise bei bis zu 55% der Patienten zum Tode beigetragen hatte (74). Bei zufällig entdeckten Raumforderungen der Nebennieren (Inzidentalome) beträgt der Anteil von Phäochromozytomen etwa 5% (42, 75).

Der Verdacht auf ein Phäochromozytom ergibt sich aus Symptomen wie Bluthochdruck, Tachykardie, Palpitationen, Arrhythmien, Panikattacken, Kopfschmerz, Gewichtsverlust und Schwitzen. Je nach Studie sind allerdings etwa 12-20% der Patienten normotensiv und bis zu einem Drittel zeigt nur paroxysmale Bluthochdruckattacken (58, 59, 76, 77), sodass bei jedem Inzidentalom eine Labordiagnostik gerechtfertigt ist. Die Erkrankung kann durch die Induktion hypertensiver Krisen tödlich enden (42, 58).

Im laborchemischen Screening werden die Plasma-Metanephrine und zur Bestätigung bei 3-4fach erhöhten Werten die fraktionierten Metanephrine im angesäuerten 24h-Sammelurin genutzt. Die Therapie besteht in der heutzutage meist laparoskopisch durchgeführten Adrenalektomie. Zu beachten ist hierbei die Notwendigkeit einer 1-2 wöchigen Vorbehandlung mit alpha-Antagonisten und gegebenenfalls einer Tachykardie-Prävention mit beta-Blockern (42, 58, 78-82).

1.3 Pathologie der Nebennierenrinde

Im Folgenden wird der Versuch einer Einteilung von Auffälligkeiten der Nebennierenmorphologie unternommen. Allerdings ist eine konklusive Einteilung dadurch erschwert, dass morphologische Merkmale der diffusen und knotigen Hyperplasie und der Neoplasien gemeinsam in unterschiedlicher Kombination auftreten können und somit auch gemeinsame Entstehungsmechanismen in Betracht gezogen werden müssen. Die funktionelle Aktivität ist in der Regel von der morphologischen Veränderung nicht direkt abzuleiten.

Im Gegensatz zu Adenomen und Karzinomen der Nebenniere sind sowohl die diffuse als auch die knotige Nebennierenrinden-Hyperplasie polyklonal, also nicht auf eine einzelne entartete Zelle zurückzuführen. Eine Zwischenstellung mit beiderlei Anteilen nimmt wohl die makronoduläre ACTH-unabhängige Hyperplasie ein (83).

1.3.1 Diffuse Hyperplasie der Nebennierenrinde

Eine Lehrbuchdefinition der Nebennierenrinden-Hyperplasie beinhaltet eine „durch Parenchymzellvermehrung der Nebennierenrinde bedingte Übergewichtigkeit der beiden Nebennieren mit einem Gesamtgewicht von mehr als 15g im Sektionsgut und mehr als 12g im Operationsgut“ (21). Pathogenetisch kann sich eine Hyperplasie aus einer Regulationsstörung der HPA-Achse, einer vermehrten hypophysären/ektopen ACTH-Bildung, Enzymdefekten der Nebennierenrinde oder Stress ableiten (21).

Die Hyperplasien der Nebennierenrinde werden zunächst unterschieden in kongenitale und erworbene Hyperplasien. Die kongenitalen Formen lassen sich auf verschiedene Gendefekte von an der Kortikosteroidbiosynthese beteiligten Enzymen zurückführen. Durch vermehrte ACTH-Bildung aufgrund des entstehenden Glukokortikoidmangels kommt es zu einer verstärkten Produktion und Ansammlung von Kortisolvorstufen und zur diffusen Nebennierenrinden-Hyperplasie, die im 4. Lebensjahr Gewichte zwischen 27 und 41g erreicht (53).

Bei Morbus Cushing (s. Kap. 1.2.2) entwickelt sich durch die gesteigerte ACTH-Freisetzung eine hyperplastische Nebennierenrinde, die laut Saeger zu je einem guten Viertel diffus bzw. diffus und mikronodulär sein und die in 43% der Fälle auch größere Knoten bis zu 5mm beinhalten könne (54). Die Nebennieren verzeichnen dadurch keine starke Gewichtszunahme und die diffuse Hyperplasie zieht sich in wechselndem Ausmaß durch die Rinde (53). Diese morphologische Verteilung ist allerdings heute bei meist früherer Diagnose und spezifischer Therapie der Erkrankung wahrscheinlich nicht mehr gültig.

Der primäre Hyperaldosteronismus (s. Kap. 1.2.1) beruht je nach Quelle in etwa zwei Drittel der Fälle auf einer bilateralen Nebennierenhyperplasie mit diffuser und/oder nodulär hyperplastischer Zona glomerulosa (53).

1.3.2 Mikronoduläre Nebennierenhyperplasie

Die häufigste Form der Nebennierenrinden-Hyperplasie, die „normaktive mikronoduläre NNR-Hyperplasie“ mit Noduli bis zu 2mm im Durchmesser ohne gesteigerte Funktionalität, zeigt sich nach Saeger et al. in 53% aller Sektionen (84). Diese Noduli sollen laut Saeger bei Hypertonikern in größerer Zahl vorkommen und auf arterielle Durchblutungsstörungen des Rindenparenchyms zurückzuführen sein, die durch die Atrophie bestimmter Areale eine nodulär-hyperplastische Veränderung der noch gut versorgten Gebiete verursachen. Die Knoten bestünden „aus völlig ausgereiften monomorphen Rindenzellen vom zumeist spongiozytären [sic] Typ in einer nur wenig unregelmäßigen Anordnung“ (53). Teilweise vermehrtes fibrovaskuläres Stroma in den Zwischenräumen sowie eine scharfe Begrenzung ohne Abkapselung seien typisch.

Zur Abgrenzung des Knotens vom Adenom wird eine Reihe von Kriterien herangezogen. Die häufig multipel auftretenden Noduli messen für gewöhnlich weniger als 1cm im Durchmesser; sie zeigen nur teilweise einen leicht irregulären histologischen Aufbau mit monomorpher Zellstruktur; es handelt sich um meist spongiozytäre Zona fasciculata-Zellen. Das Bindegewebe bildet ein gleichförmiges Netzwerk zarter retikulärer Fasern; die angrenzende Nebennierenrinde wird meist nicht komprimiert (53).

Ein gutes Viertel der hyperplastischen Nebennierenrinde bei Morbus Cushing (s. Kap. 1.2.2) stellt sich diffus und mikronodulär dar (54). Die inmitten der diffusen Hyperplasie lokalisierten „Knoten sind aus kompakten oder spongiozytären Zellen vom Zona-fasciculata- oder Zona-reticularis-Typ aufgebaut“ (53).

Eine sehr seltene Hypophysen-unabhängige adrenale Form des Cushing-Syndroms ist die primäre pigmentierte noduläre adrenokortikale Erkrankung, auch als Mikroadenomatose der Nebennieren bezeichnet. Hierbei sind die Nebennieren insgesamt normal groß oder gar verkleinert und weisen 1-3mm große Knoten in intensiver brauner bis schwarzer Färbung auf. Es lässt sich eine erhöhte Aktivität steroidhormonbildender Enzyme in den Knoten (85) bei gleichzeitiger Atrophie der Zwischenräume nachweisen. Die Mikroadenomatose der Nebennieren tritt in der Regel im Rahmen eines Carney-Komplexes auf, kann aber auch isoliert

vorkommen. In beiden Fällen liegt eine Störung des cAMP/PKA-Signalweges durch Keimbahnmutation der PRKAR1A vor (86-89).

Die Morphe der bilateralen Nebennierenhyperplasie beim primären Hyperaldosteronismus (s. Kap. 1.2.1) beinhaltet in ihrem Spektrum von diffuser zu grobknotiger Veränderung auch kleinknotige Anteile der Zona glomerulosa (53).

1.3.3 Makronoduläre Nebennierenhyperplasie

Knoten bei M. Cushing (s. Kap. 1.2.2) wachsen mit der Dauer der Krankheit (54), sodass aus Mikronoduli Makronoduli entstehen können. Allerdings sind heute so lange Krankheitsverläufe, die diese morphologischen Veränderungen erlauben würden, ausgesprochen selten. In diesem Zusammenhang wurde die Möglichkeit postuliert, dass auf diese Weise Adenome mit zunehmender funktioneller Autonomie wie bei einem primären adrenalen Cushing-Syndrom entstehen könnten, die bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung sogar die ursprünglich erhöhten ACTH-Spiegel wieder normalisieren (90).

Eine weitere Form der Nebennierenrindenhyperplasie bei Hypercortisolismus, ob auf die oben genannte Weise entstehend oder nicht, ist die ACTH-unabhängige makronoduläre Hyperplasie(AIMAH), die offenbar zunehmend häufig diagnostiziert wird und als einzige der knotigen Nebennierenzellverbände sowohl polyklonale als auch monoklonale Anteile beinhaltet (83). Sie geht mit erheblichen Organvergrößerungen auf 25 bis 100g einher und beinhaltet zahlreiche Knoten verschiedener Größe, die sich durch eine zumeist intensive Gelbfärbung und unscharfe Begrenzung auszeichnen. Letztere gehen oft derart ineinander über, dass zwischen ihnen kaum mehr knotenfreies Gewebe bleibt. Sie bestehen hauptsächlich aus lipidreichen, teilweise aber auch lipidarmen, kompakten Rindenzellen ohne Atypien. Häufig sind auch lipomatöse oder myelolipomatöse Metaplasien, die bei größerer Ausdehnung Myelolipome vortäuschen können. Eine frühzeitige Diagnose wird voraussichtlich in Zukunft zumindest bei einem Teil der Fälle durch Testen auf ursächliche Mutationen möglich sein (53, 91, 92).

Der beinahe kontinuierliche Übergang zwischen den beiden morphologischen Hapterscheinungsformen des primären Hyperaldosteronismus (s. Kap. 1.2.1), der eine strikte pathologische und physiologische Trennung erschwert, beinhaltet unter anderem eine noduläre Hyperplasie mit auch größeren Knoten. Diese stellt in gewisser Weise ein Bindeglied

der verschiedenen Erscheinungsformen des Krankheitsbilds dar, das auf unilateralen sowie bilateralen oder zweifachen Aldosteron-produzierenden Adenomen beruhen kann, aber auch auf einer primären unilateralen Hyperplasie, einer bilateralen klein- oder großknotigen Hyperplasie oder auf Kombinationen (42, 46-51).

Die variable Morphologie macht die Abgrenzung gegenüber aldosteronbildenden Adenomen oft schwierig, da letztere beidseitig auftreten können und das paraadenomatöse Gewebe diffus aber auch mikronodulär hyperplastisch verändert sein kann. Letztlich gibt es keine bekannten verlässlichen Unterscheidungskriterien zwischen größeren Knoten und kleineren Adenomen (53).

1.3.4 *Adenome der Nebennierenrinde*

Nebennierenrindenadenome sind benigne, gut abgrenzbare, von adrenokortikalen Zellen ausgehende Tumoren, die stark in ihrer Größe variieren und beinahe immer unilateral und solitär auftreten. Während sie beim Conn-Syndrom teilweise nur 1cm im Durchmesser haben, können sie bei inaktiven oder androgen- und cortisolproduzierenden Adenomen mehrere Zentimeter groß und bis zu 100g schwer werden. Eine scharfe Abgrenzung ist durch die deutlich sichtbare fibröse Kapsel gegeben. Abhängig vom Lipid- und Pigmentgehalt zeigt sich ihre Schnittfläche gelblich, bräunlich oder bunt (21, 53).

Differenzialdiagnostische Schwierigkeiten bereitet vor allem bei kleineren Adenomen die Abgrenzung hyperplastischer Noduli. Für ein Adenom sprechen in diesem Zusammenhang laut Saeger eine Größe von meist über 1cm, solitäres Auftreten, eine deutlich irreguläre oder überhaupt von der üblichen Nebennierenrinde abweichende histologische Architektur, teilweise Pleomorphie, uneinheitliche, irreguläre Zelltypen und irreguläres Bindegewebe sowie ein meist komprimiertes angrenzendes Nebennierenrindengewebe (53).

Der allergrößte Anteil der zufällig entdeckten Nebennierenrindenraumforderungen ist hormonell inaktiv.

Nebennierenrindenadenome bei adrenalem Cushing-Syndrom treten fast ausschließlich singular auf, haben einen Durchmesser zwischen 2 und 8 cm und wiegen durchschnittlich 30-40g, selten mehr als 100g. Ihr Anschnitt zeigt eine gelbliche oder bräunliche Oberfläche, abhängig vom Lipofuszinpigmentgehalt. Sie bestehen histologisch aus meist lipidreichen Zellen, die im Vergleich zur normalen Zona-fasciculata-Zelle meist größer sind und über etwas pleomorphe, chromatin-verdichtete oder auch vesikuläre Kerne verfügen. Durch die

Regulation über die HPA-Achse sind der tumorfreie Anteil der ipsilateralen sowie die kontralaterale Nebenniere atrophiert (53).

Ein Adenom wird je nach Studie für ein oder zwei Drittel der Fälle mit primärem Hyperaldosteronismus (s. Kap. 1.2.1) verantwortlich gemacht. Besonderheit ist beim Conn-Syndrom im Vergleich zu anderen Adenomen, dass auch mehrere Adenome auftreten können und damit die Abgrenzung zur nodulären Hyperplasie erschwert wird (21)(s.a. Kapitel 1.3.3).

Es gibt noch einige weitere seltenere Formen der NNR-Adenome. Das pigmentierte Nebennierenrindenadenom ("black adenoma") zeichnet sich durch eine ausgeprägte Lipofuszin-Speicherung aus, die für die braun-schwarze Farbe verantwortlich ist. Funktionell gehört es meist zur Gruppe mit Hyperkortisolismus, selten produziert es Aldosteron.

Mit einem Gewicht von durchschnittlich 125g sind androgenbildende Nebennierenrindenadenome relativ groß. Der Anschnitt zeigt eine bräunliche, selten gelbliche Farbe; histologisch dominieren kompakte eosinophile Zellen in einer alveolären, soliden oder trabekulären Architektur gegenüber lipidreichen Zellen. Es können pleomorphe Kerne auftreten.

Eine wirkliche Seltenheit bilden östrogenbildende Nebennierenrindenadenome, welche strukturell den androgenbildenden Adenomen entsprechen, aber eine deutlich höhere maligne Potenz aufweisen und somit eine sorgfältige Abgrenzung zum NNR-Karzinom notwendig machen.

Eine inaktive Untergruppe bilden die onkozytären Nebennierenrindenadenome, mit einem Durchmesser von oft bis zu 15cm die größten unter den benignen Rindentumoren. Ihre Schnittfläche ist mahagonibraun, ihr Aufbau solide bis diffus, die Zellen groß und monomorph. Die kreisrunden Kerne enthalten mittelviel Chromatin, das Zytoplasma ist intensiv eosinophil; Lipideinschlüsse gibt es kaum (53).

Schon seit Jahrzehnten wird in anatomischen Studien und Sektionsreihen ein recht häufiges Auftreten von großen „Knoten“ der Nebenniere beobachtet (93-97). Inzwischen zeigen solche Untersuchungen eine Prävalenz von bis zu knapp 9% (42, 98, 99). Mit den Fortschritten der modernen Bildgebung können nun bereits am Lebenden in bis zu über 4% der Fälle sogenannte Inzidentalome gefunden werden. Hierbei handelt es sich um klinisch noch nicht in Erscheinung getretene, sich im Rahmen einer zufällig stattfindenden Diagnostik zeigende Tumore mit einer Größe >1cm (100-103). Die Inzidenz verringert sich, wenn die Diagnostik in

nicht spezialisierten radiologischen Zentren stattfindet (104). Gleichzeitig ist davon auszugehen, dass ein gewisser Teil der Nebennierentumoren auch heutzutage aufgrund seiner geringen Größe weder in MRT noch CT nachgewiesen werden kann (35, 44). Die Prävalenz ist dabei altersabhängig: Werden bei Patienten unter 30 Jahren noch weniger als 1% Inzidentalome gefunden, so sind es in der Gruppe der über 70-jährigen etwa 7% (105-107).

Nach einer zusammenfassenden Literaturanalyse liegt der Anteil der Patienten mit einem funktionslosen Adenom bei etwa 80% aller Inzidentalome; ca. 5% hätten ein subklinisches Cushing-Syndrom, 5% ein Phäochromozytom, 1% ein Aldosteronom. Weniger als 5% litten an einem Nebennierenrindenzinom und 2,5% an Metastasen. Die übrigen Inzidentalome waren Ganglioneurome, Myolipome oder benigne Zysten (42, 108, 109).

Pathogenetisch wurde die Entstehung von Nebennierentumoren beispielsweise als Folge des Alterns gesehen, möglicherweise durch einen Rindengewebeverlust bei fokaler Ischämie (110). Allerdings wurde für Adenome und Karzinome der Nebenniere gezeigt, dass sie in der Regel monoklonalen Ursprungs und somit Folge einer klonalen Ausbreitung nach einer somatischen onkogenen Mutation sind (83, 111, 112). Bei hypersekretorisch aktiven Tumoren, wie auch Nebennierenrindenzinomen und familiären endokrinen Syndromen, sind Schritte der Tumorentstehung und die dabei beteiligten Gene teilweise erforscht (83, 101, 113-118). Der genetische Hintergrund der inaktiven, meist monoklonalen, Nebennierentumoren ist hingegen weitgehend unbekannt (101, 111, 112).

Mehrere Studien weisen auf einen Zusammenhang des Auftretens von klinisch inaktiven Nebennierentumoren mit dem metabolischen Syndrom hin (57, 60, 75, 99, 108, 119, 120). In einer prospektiven Untersuchung von 13 aufeinanderfolgenden Patienten mit Nebenniereninzidentalom fanden Reincke et al. erhöhte Insulinspiegel im nüchternen Zustand wie auch nach Glucosegabe (71). Diese Verbindung könnte auf die zellwachstumsfördernde Wirkung von Insulin zurückzuführen sein (101). Sowohl Insulin- als auch IGF-Rezeptoren vermitteln die Insulinwirkung auf die Nebennierenrinde, in der es zur vermehrten Steroidbildung und Zellvermehrung kommt (121-123). Laborparametrisch ließen sich bei Inzidentalompatienten erhöhte Werte für D-Dimere (124), Interleukin-6, Adiponectin, TNF-alpha und MCP-1 nachweisen. Außerdem zeigten sich ein vermehrtes Vorkommen linksventrikulärer Herzhypertrophie und diastolischer Dysfunktion (125) sowie von atherosklerotisch veränderten Carotiden (126). Letztere waren außerdem mit erhöhten Cortisolwerten assoziiert. Damit liegt nahe, dass zumindest ein Teil der geschilderten Korrelationen auf eine Untergruppe mit dezenter autonomer Cortisolproduktion bei subklinischem Cushing-Syndrom zurückzuführen ist (59).

Das klinische Vorgehen bei Nachweis eines Inzidentaloms hat zum Ziel, Patienten herauszufiltern, die aufgrund einer (noch) subklinischen Hormonüberproduktion oder eines Malignitätsrisikos von einer - zumeist operativen – Therapie profitieren würden. Die Dignität wird zunächst mithilfe Kontrastmittel-unterstützter CT-Aufnahmen beurteilt; Screening-Tests zur endokrinen Aktivität beinhalten einen niedrig-dosierten Dexamethason-Hemmtest, die Bestimmung der Plasma-Metanephrine sowie bei hypertensiven Patienten einen Aldosteron-Renin-Quotient. Tumoren über 4cm, (subklinische) Phäochromozytome und Aldosteron-produzierende Adenome sollten operiert werden. Die Entscheidung zwischen einer chirurgischen oder medikamentösen Behandlung eines subklinischen Cushing-Syndroms ist vom Einzelfall abhängig. Besteht keine Indikation zur sofortigen Adrenalektomie, so werden jährliche Laborkontrollen für die nächsten fünf Jahre und bei Größenzunahme die Erwägung einer Adrenalektomie empfohlen (58). Das Risiko für eine Vergrößerung des Tumors nach 1,2 bzw. 5 Jahren beträgt dabei 6%, 14% bzw. 29%, das einer neu auftretenden hormonellen Aktivität 17%, 29% bzw. 47% (42, 69).

1.3.5 Nebennierenrindenzarzinome

Nebennierenrindenzarzinome wiegen regelhaft mehr als 50g, meist über 100g. Ihre meist mit Nekrosen und Einblutungen durchsetzte Schnittfläche zeigt sich grau-gelb oder grau-braun. Schon makroskopisch lässt sich häufig eine Infiltration der Kapsel erkennen, histologisch ist das Gewebe meist diffus, selten solide oder trabekulär aufgebaut. Die häufig sinusoidalen Gefäße weisen oft ein defektes Endothel auf. Die Zellen erinnern eher an die kompakten als die lipidreichen Rindenzellen oder lassen sich gar nicht zuordnen. Ihre Kerne zeigen sich oft vergrößert, chromatinreich und pleomorph, die Nukleolen deutlich. Häufig gelingt der Nachweis von Kapselinfiltraten, vom ursprünglichen Nebennierenrindengewebe sind oft nur geringe Reste erkennbar. Für die weniger eindeutigen Fälle steht zur wichtigen Abgrenzung gegenüber gutartigen Tumoren ein diagnostischer Algorithmus zur Verfügung (53).

1.3.6 Andere Raumforderungen der Nebennierenrinde

Myelolipome sind gutartige Tumoren aus reifen Fettzellen und Knochenmarkszellen, die mit einem Gewicht zwischen wenigen Gramm und 5kg überwiegend in der Nebenniere, teilweise auch in ektopem Nebennierengewebe, auftreten. Sie werden meist zufällig bei radiologischen oder sonographischen Untersuchungen von Patienten mittleren bis höheren Alters entdeckt. Typisch sind die scharfe Begrenzung und eine gelbliche Schnittfläche mit rötlichen und rot-braunen Herden. In Autopsiestudien treten Myelolipome mit etwa 5% auf (127), in

Adrenalektomiepräparaten von Nierentumorpatienten sogar – unabhängig von der endokrinen Funktion - mit bis zu 18%. Unklar bleibt bisher, ob sich die Fettzellen aus Nebennierenrindenzellen oder aus Histozyten transformieren. Auch für die Histogenese der Knochenmarkszellen gibt es unterschiedliche Thesen; vermutet wird, dass es sich um choristomartige Herde hämatopoetischer Stammzellen aus der Fetalzeit oder um Knochenmarksembolien handelt (53).

Nebennierenmetastasen treten fast ausschließlich als Teil einer ausgedehnten Metastasierung, also nicht isoliert, auf. Ihre Primärtumoren sind nach Saeger et al. Bronchialkarzinome (in 23%), kolorektale Karzinome und Pankreaskarzinome (je 13%), Mamma- und Prostatakarzinome (je 11%), Magenkarzinome (7%) sowie Harnblasen- und Ovarialkarzinome (je 4%). In über der Hälfte der Fälle sind beide Seiten betroffen (53).

1.4 Pathologie des Nebennierenmarks

Ausgehend entweder von den chromaffinen Zellen oder von den Sympathikusganglienzellen können sich im Nebennierenmark entsprechend Phäochromozytome oder Neuroblastome bilden. Sehr selten kommen *Neurofibrome*, *Schwannome* oder *Melanome* vor (21, 128).

1.4.1 Neuroendokrine Tumoren: Phäochromozytom

Die teils kleinen, teils bis zu 3kg wiegenden Tumoren zeigen eine braun-graue Schnittfläche in einer kapselartigen Umgrenzung, in der manchmal Hämorrhagien und Zysten als Zeichen der Regression auftreten (21). Der Anteil an den Nebenniereninzidentalomen beträgt etwa 5% (42, 75). Näheres zum Krankheitsbild ist in Kapitel 1.2.4 nachzulesen.

1.4.2 Neurale Tumoren: Neuroblastom

Neurale Tumoren ahmen histologisch Ganglien des embryofetalen sympathischen Grenzstrangs nach, welcher einen neuronalen Anteil sowie die endokrin aktiven Paraganglien aufweist. Der zweithäufigste maligne solide Tumor des Kindesalters, das Neuroblastom, ist damit ein embryonaler Tumor, der sich selten aus sympathischen Neuroblasten bildet, die noch bei etwa 1% der Neugeborenen in Form kleiner Haufen in den Nebennieren vorhanden sind. In etwa 50% der Fälle tritt der Tumor außerhalb der Nebenniere auf. Je nach

Differenzierungsgrad weisen Neuroblastome eine sehr unterschiedliche Morphologie auf. Gering differenzierte Tumoren bestehen aus weichen, oft hämorrhagisch durchsetzten Knoten, wohingegen die besser differenzierten grau-weiß und fest sein können und im Anschnitt Zysten und Verkalkungen zeigen. Histologisch sind Neuroblastome häufig „klein-, blau- und rundzellig“ , der Aufbau lobulär „mit dünnen fibrovaskulären Septen und läppchenzentralen Nekrosen, die häufig verkalken“ (21).

Das Schwann-Stroma-arme Neuroblastom weist je nach Differenzierungsgrad mehrere Subtypen auf; diese Gliederung lässt sich fortsetzen in Richtung der ehemaligen Neuroblastome, die sich schrittweise durch Differenzierung und Reifung ihrer malignen Eigenschaften entledigt haben und sich zu *Ganglioneuroblastomen* (Schwann-Stroma-reich) und *Ganglioneuromen* (Schwann-Stroma-dominant) entwickelt haben (21).

Das Neuroblastom zeigt keine charakteristische Symptomatik: Je nach Ursprung kommt es zu lokalen Auffälligkeiten, im metastasierten Stadium überwiegen Allgemeinsymptome. Der Nachweis gelingt laborchemisch durch die erhöhte Ausscheidung von Katecholaminmetaboliten. Die Therapie richtet sich nach dem Stadium und wird im Rahmen von Studien durchgeführt (129, 130).

1.5 Fragestellung der Arbeit

Bei gerichtlichen Sektionen in der Rechtsmedizin München wird routinemäßig mindestens ein Schnitt durch die Nebenniere gelegt, um dort gravierende pathomorphologische Veränderungen auszuschließen. Durch jahrelang gesammelte Erfahrung ergab sich hierbei der Eindruck, dass bei Patienten mit Bluthochdruck gehäuft eine kleinknotige Veränderung der Nebennierenrinde zu bemerken war. Eine Literaturrecherche ergab widersprüchliche Ergebnisse zur Korrelation von Nebennierenknoten und kardiovaskulären Parametern; außerdem fiel auf, dass die in der Vergangenheit untersuchten Knoten einerseits nicht einheitlich definiert waren und andererseits in ihrer Prävalenz nicht zu den eigenen Beobachtungen passten. Folglich entstand die Idee einer wissenschaftlichen Überprüfung der subjektiven Erfahrung vor dem Hintergrund, dass die Nebennieren einen entscheidenden und nicht vollständig geklärten Einfluss auf den Bluthochdruck und damit das kardiovaskuläre Risiko haben. Speziell durch die „Renaissance“ des primären Hyperaldosteronismus wurde der Blickpunkt der Forschung in den letzten Jahrzehnten auf die Nebenniere gelenkt und somit stellte sich die Frage, ob kleinknotige Veränderungen in der Nebenniere an sich als funktionell im Sinne beispielsweise einer Glukokortikoid- oder Mineralkortikoidproduktion anzusehen seien oder ob sie möglicherweise eine Vorstufe hin zu weitergehenden Veränderungen sein könnten. Eine klinische Relevanz könnte sich ergeben, wenn die Nebennieren in bisher nicht geahntem Ausmaß oder auf noch nicht bekannte Art und Weise einen Einfluss auf die Entstehung von Bluthochdruck nehmen und somit noch weiter in den therapeutischen Fokus rücken würden.

Es ergab sich also die primäre Fragestellung, ob eine Analyse der erhebbaren Nebennierenknotenparameter bzw. des Nebennierengewichts mit den erhobenen kardiovaskulären Parametern die Annahme eines Zusammenhangs stützen würde.

2 Material und Methoden

2.1 Material und Datenerhebung

2.1.1 Fallauswahl

Nebennieren, Blutserum und Daten wurden bei 209 gerichtlichen Sektionen in der Rechtsmedizin München zwischen September 2009 und Februar 2010 gewonnen. Auswahlkriterien waren hierbei (1) die Anwesenheit an der Studie Beteiligter während der Obduktionszeit und damit technische Durchführbarkeit, (2) Volljährigkeit des Verstorbenen sowie (3) von Fäulnis freie Nebennieren. Das Fallkollektiv stellt damit einen weitgehend repräsentativen Schnitt des rechtsmedizinischen Sektionsgutes in München dar. Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission befürwortet.

2.1.2 Nebennierenschnitte

Die Nebennieren wurden wie alle Organe bei der gerichtlichen Sektion standardisiert aufgesucht und auf beiden Seiten samt umgebendem Fettgewebe intakt oder mit einem einzelnen diagnostischen Anschnitt vollständig entnommen und für den Transport ins Labor in 6% phosphatgepufferter Formaldehydlösung aufbewahrt. Dort wurden sie vom umgebenden Fett befreit und gewogen. Anschließend wurden sie senkrecht zur Längsachse in 3mm dicke Scheiben geschnitten und pro Nebenniere in gleichmäßigen Abständen 4 repräsentative Schnitte ausgewählt, die photographisch dokumentiert wurden. Pro Fall standen hiermit 8 Schnitte zur Verfügung.



Abbildung 1: Beispiel für Anschnitte der Nebennieren

Je 4 Anschnitte der rechten und linken NN pro Fall

2.1.3 Serum

Nach der Eröffnung des Herzbeutels wurden per Einschnitt 20ml Vollblut aus der Vena cava inferior entnommen. Diese wurden anschließend in einer Eppendorf Zentrifuge 5702 bei 4400U/min für 10min verarbeitet. Das gewonnene Serum wurde zur Aufbewahrung für spätere Analysen eingefroren.

2.1.4 Datenerhebung aus Sektionsprotokollen

Zu jeder gerichtlichen Sektion wird ein Protokoll erstellt, in welchem standardisiert bestimmte Daten festgehalten und Befunde beschrieben werden.

Für die vorliegende Studie wurden aus diesen Protokollen allgemeine Merkmale wie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht erfasst sowie zusätzlich das standardmäßig erhobene Herzgewicht.

Außerdem werden regelhaft die Koronararterien beschrieben. Abhängig vom Stand der Angehörigen- und ggf. Arztbefragung durch die Polizeibeamten bis zum Zeitpunkt der Obduktion sind in diesen Protokollen auch teilweise relevante Vorerkrankungen und regelmäßig eingenommene Medikamente aufgeführt. In 122 von 209 Fällen war dadurch auch eine Information über die Anwesenheit einer arteriellen Hypertonie erhältlich.

Zusätzlich wurden das Lebergewicht, welches standardmäßig in den Protokollen aufgeführt wird, sowie die Beschreibung des Leberanschnitts (vorhanden in 131 von 209 Fällen) erhoben.

2.2 Methoden

2.2.1 Knoten der Nebennierenrinde

Die Knotenzählung wurde anhand der Photos der makroskopischen Schnitte durchgeführt. Durch Suchen entlang der gesamten Rindenzirkumferenz sowie im Mark wurde auf Unregelmäßigkeiten geachtet. Es wurden gemäß der im Folgenden aufgeführten Kriterien die Knoten bestimmt, deren Anzahl im Anschluss für jeden Patienten aufsummiert wurde. Waren in Ausnahmefällen keine acht Schnitte verfügbar, wurde die ermittelte Anzahl relativ auf acht Schnitte extrapoliert.

Die Knotendurchmesser wurden mit Hilfe des Programms GIMP 2.6 (GNU Image Manipulation Program, freie Software innerhalb des GNU-Projekts) an der Stelle der größten Ausdehnung gemessen. Als Referenzwert diente hierzu die Größe der jeweils mit abgebildeten Einbettkassette, deren Innenbereich mit 31mm konstant groß war. Für die Auswertung

festgehalten wurden der größte gemessene Knotendurchmesser für jeden Fall sowie die Summe aller gemessenen Knotendurchmesser pro Fall.

Knoten wurden definiert als im Regelfall aus dem restlichen Rindengewebe klar seitlich hervortretende, ansonsten eindeutig farblich und im Aufbau scharf abgrenzbare, in sich geschlossene Areale rundlich-ovaler Begrenzung von 0,5mm bis in Ausnahmefällen über 20mm Durchmesser. Farblich unterschiedlich imponierende Areale, deren vermeintliche Andersartigkeit durch eine Überlappung von restlichem Umgebungsfettgewebe vorgetäuscht wurde, konnten durch den Vergleich mehrerer Photos mit unterschiedlicher Belichtung identifiziert werden.

Außerhalb der Kapsel liegende Knoten, die als ausgestülpte „Extrusion“ aus der Kapsel getreten sind und unter Umständen im Anschnitt nicht den verbindenden Hals aufweisen, dürfen dabei nicht mit losgelösten kugelförmigen Teilen der Rinde verwechselt werden, die bei der normalen NNR auftreten und an ihrem sehr regelmäßigen Aufbau erkennbar sind (110).

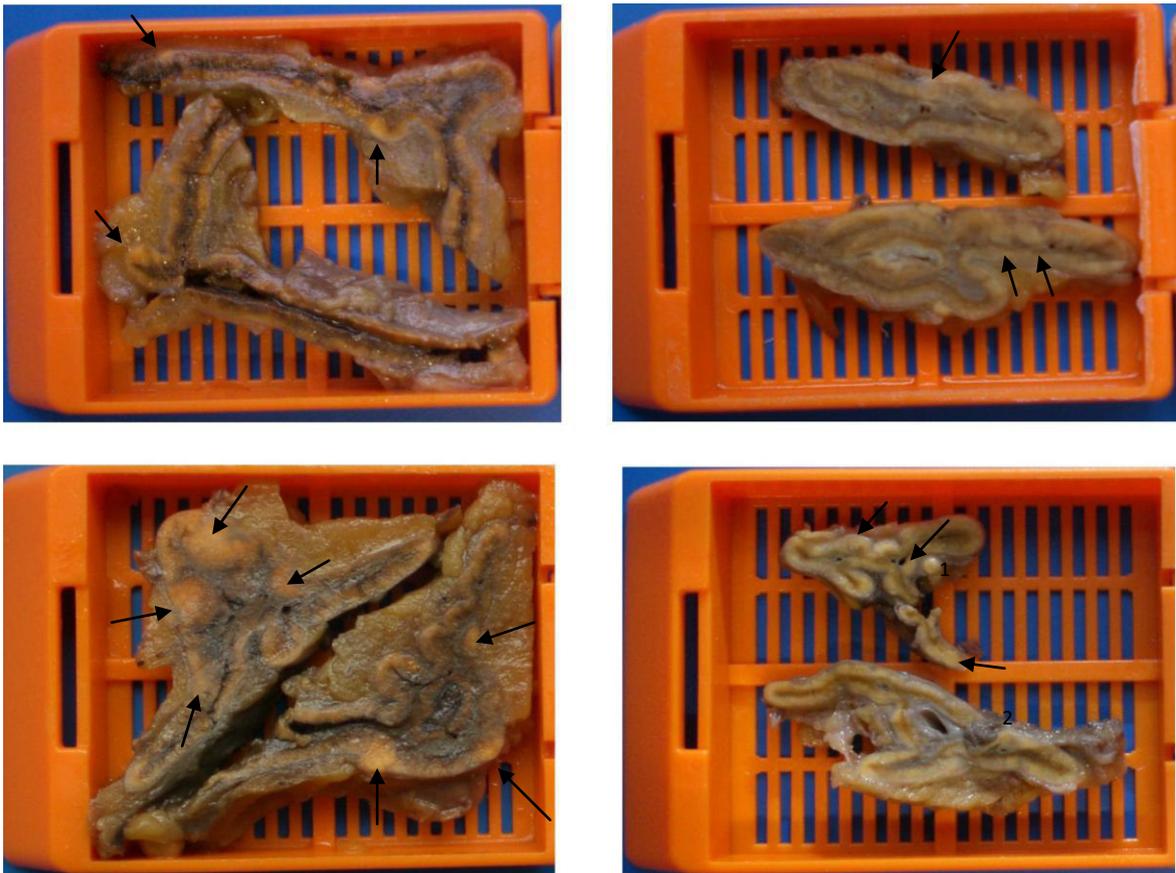


Abbildung 2: Beispiele für Knoten der Nebennierenrinde

Anschnitte verschiedener Nebennieren; bei der Zählung wurden die Knoten von acht Anschnitten addiert. Typische Knoten sind mit Pfeilen kenntlich gemacht.
Rechts unten: 1) Losgelöster kugelförmiger Teil der normalen Rinde. 2) Beispiel für einen

vorgetäuscht drastischen Kontrast durch überdeckendes Fett- bzw. Bindegewebe

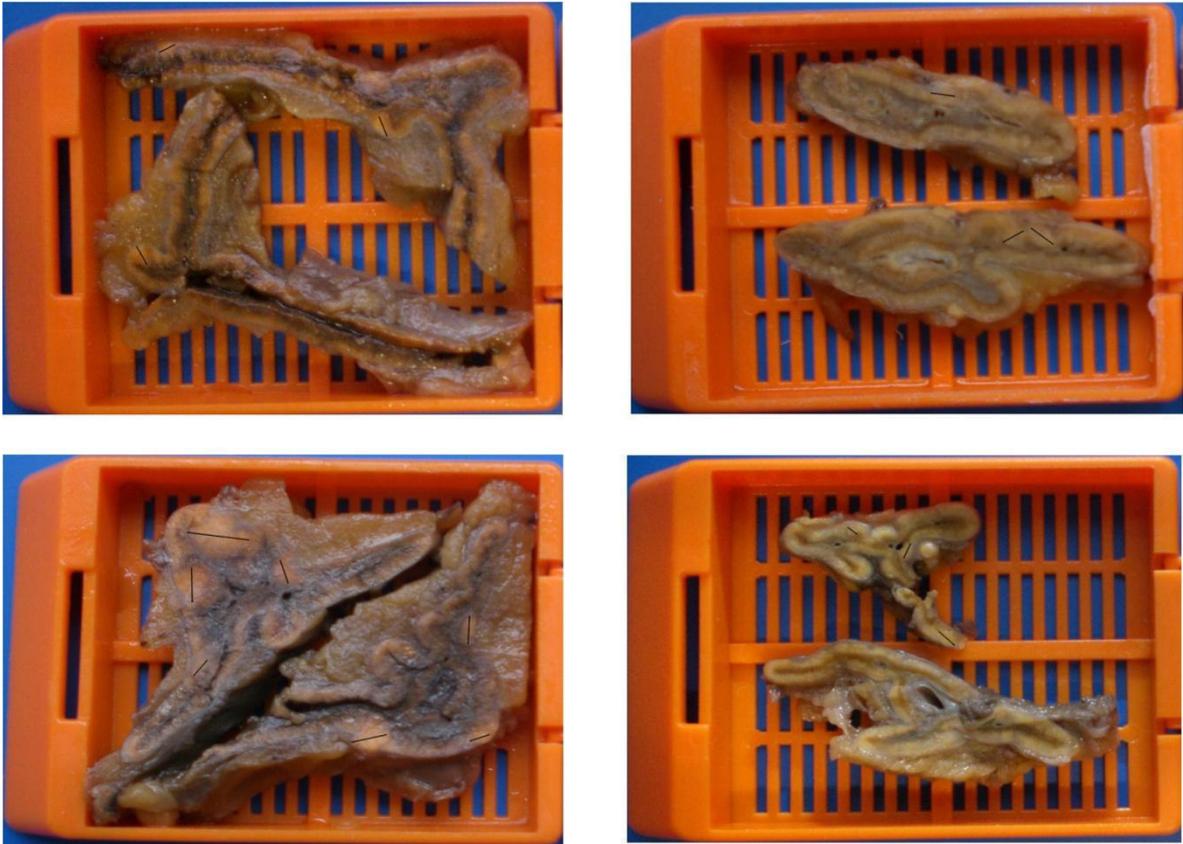


Abbildung 3: Markierte Durchmesser typischer NN-Knoten

Anschnitte verschiedener Nebennieren; die Durchmesser aller Knoten eines Falles mit i.d.R. 8 Anschnitten wurden zur Durchmesser-Summe addiert; ausgewertet wurde ebenfalls die Länge des größten Durchmessers.

2.2.2 Nebennieren-Gewicht

Zur Bestimmung des Gewichts der Nebennierenpaare wurde die schon in Formalin fixierte Nebenniere in feiner Präparation des umliegenden Fetts entledigt und vor der Schnittherstellung gewogen. Diese Messwerte waren nach Daten-Abschluss von 98 Fällen verfügbar.

2.2.3 Serum-Aldosteronmessung

Aus den gewonnenen Blutseren wurde in einem standardisierten, im endokrinologischen Forschungslabor der Medizinischen Klinik Innenstadt der LMU München entwickelten Verfahren mithilfe von Kaninchen-Antikörpern das Aldosteronlevel bestimmt (131).

2.2.4 Arterielle Hypertonie und deren mögliche klinische Parameter

Wie bereits erwähnt konnte in 122 Fällen aufgrund anamnestischer Hinweise eine Entscheidung zum Vorliegen eines anamnestischen Bluthochdrucks gefällt werden. Abgesehen davon stellte sich die Frage, inwiefern standardisiert erhobene Daten als Parameter bzw. Hinweise für das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie bzw. einer Gefäßerkrankung herangezogen werden könnten. Hierzu wurden das Herzgewicht und die im Sektionsprotokoll beschriebene Koronarsklerose erhoben. Letztere wurde dem Schema in Tabelle 1a eingeteilt. Für die statistische Auswertung durch Regressionsanalysen wurde aufgezeigte Einteilung zu einer binären Variable abgeändert und hierfür eine Grenze zwischen Grad 1 und 2 gezogen (Tabelle 1).

Grad	Beschreibung der Koronargefäße	Regressionsanalysegrad
0	Zarte Wände	0
1	Einlagerung weicher Beete	0
2	Einlagerung kalkharter Plaques	1
3	Einengende Koronarsklerose	1
4	Stark bis komplett einengende Koronarsklerose	1

Tabelle 1: Einteilung der Koronarsklerose

2.2.5 Lebergewicht und -verfettung als Parameter des Lebensstils

Ein weiterer standardisierter Parameter war das Lebergewicht, welches aufgrund seiner Beeinflussung durch den Lebensstil mit erhoben wurde. Die in 131 Fällen vorhandene Beschreibung des makroskopischen Leberanschnitts wurde verwendet, um eine Einteilung des Leberzustands vorzunehmen, die in Tabelle 2 beschrieben ist. Wie im Falle der Koronarsklerose wurde auch hier für Regressionsanalysen eine alternative binäre Einteilung vorgenommen; hierbei wurde die Grenze zwischen Grad 0 als unauffälligem Parenchym und Grad 1 als beginnende Veränderung gezogen.

Grad	Beschreibung des Leberanschnitts
0	Keine Verfettung
1	Leichte Verfettung/beim Anschneiden sichtbare Fettschlieren
2	Fettleber
3	Leberzirrhose

Tabelle 2: Einteilung des Leberparenchymzustands

2.2.6 Statistische Auswertung

Die Statistische Auswertung wurde größtenteils in Form von Regressionsanalysen mit der Statistiksoftware SAS (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) durchgeführt. Zur Verwendung kam hierbei im Falle der metrischen Zielparameter (wie z.B. Herzgewicht und NN-Parameter) die lineare Regression, bei der die Zielgröße Y bei gegebener Einflussgröße X durch eine lineare Gleichung $y = a + bx$ vorhergesagt wird. Für die binären Zielgrößen Bluthochdruck und Coronarsklerose wurde die logistische Regression genutzt, wobei die Funktion mithilfe des Logits, also des Logarithmus des Odds, moduliert wird:

Odds = Wahrscheinlichkeit p durch Gegenwahrscheinlichkeit 1-p = $p/(1-p)$

Logit = $\ln [p/(1-p)]$

In der Umkehrung: $p = e^L/(1+e^L)$

Für die Wahrscheinlichkeit des Ereigniseintritts ergibt sich:

$$P(Y = 1|X_i = x_i) = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_n X_n)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_n X_n)}$$

Sämtliche Abbildungen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS 22 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen) entwickelt. Sofern Mittelwerte in Balkendiagrammen dargestellt wurden, wurden Fehlerbalken mit der einfachen Standardabweichung nach oben mit abgebildet.

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst die erhobenen Daten allgemein beschrieben und im Anschluss die univariaten und multivariaten Analysen dargestellt.

3.1 Deskription der erhobenen Daten

3.1.1 Kollektiv nach Alter und Geschlecht

Das Kollektiv bestand aus 209 Fällen im Alter zwischen 18 und 97 Jahren, der Altersdurchschnitt betrug 60 Jahre. Der Anteil der Männer machte mit 152 Fällen 73% aus. Abbildung 4 zeigt die Häufigkeitsverteilung abhängig von Alter und Geschlecht. Die Verteilung ergibt sich aus den Sektionsanordnungen der Staatsanwaltschaft.

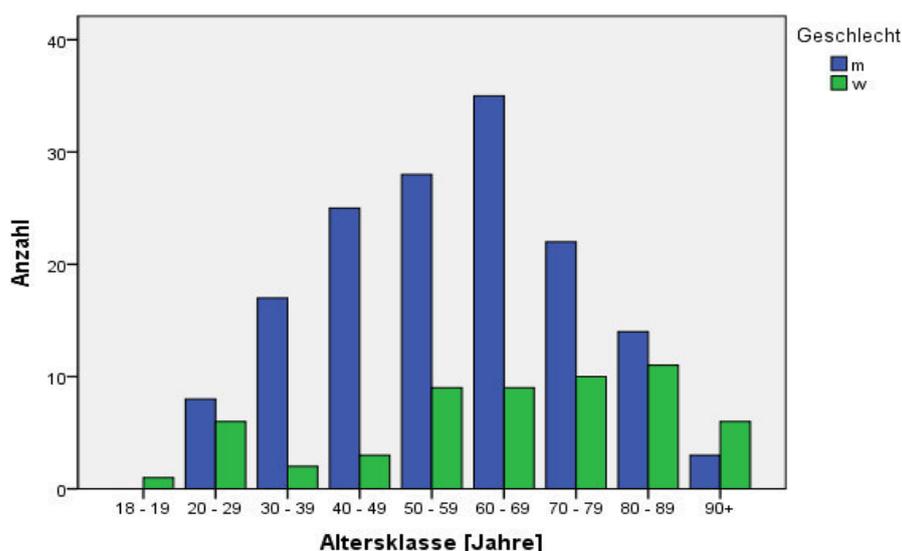


Abbildung 4: Verteilung von Alter und Geschlecht im Gesamtkollektiv

Annähernd normalverteilte Häufigkeit der Männer. Überwiegen der männlichen Fälle mit 73% Anteil.

Die Todesursache war in 88 Fällen kardiovaskulär bedingt, davon 33 Fälle infolge myokardialer Ischämie und 31 weitere Fälle von Herztod. Große Anteile der nicht gefäßbedingten Todesfälle machten 30 Suizide, 34 Fälle von traumatischer oder sonstiger äußerer Einwirkung sowie 10 Infektionen aus. In 9 Fällen ließ sich keine eindeutige Todesursache finden, wobei nicht in allen Fällen chemisch-toxikologische Untersuchungen erfolgten.

	Fälle	Prozent
Myokardinfarkt	33	15,8
Plötz. Herztod	30	14,4
Lungenembolie	14	6,7
Vaskulär, sonst.	11	5,3
Trauma/Mord	34	16,3
Suizid	30	14,4
Intoxikation	31	14,8
Infektion	10	4,8
Sonstige	7	3,3
Unbekannt	9	4,3
Gesamt	209	100,0

Tabelle 3: Todesursachen des Gesamtkollektivs

3.1.2 Morphologische Parameter der Nebenniere im Altersverlauf

Die Anzahl der gezählten Knoten reichte von 0 bis 56; im Schnitt wies jeder Fall 14 ± 11 Knoten auf. Die untenstehenden Abbildungen geben einen Hinweis auf die Häufigkeitsverteilung der Knotenanzahl und deren Vorkommen in unterschiedlichen Altersklassen. Hierbei schien sich eine Zunahme der Knoten im Altersverlauf mit einem Rückgang ab der neunten Lebensdekade zu zeigen. Eine Abhängigkeit vom Geschlecht imponierte auf den ersten Blick nicht. Bei nur 11 ließen sich keine Nebennierenknoten nachweisen. Die Knotenprävalenz lag damit bei 95%.

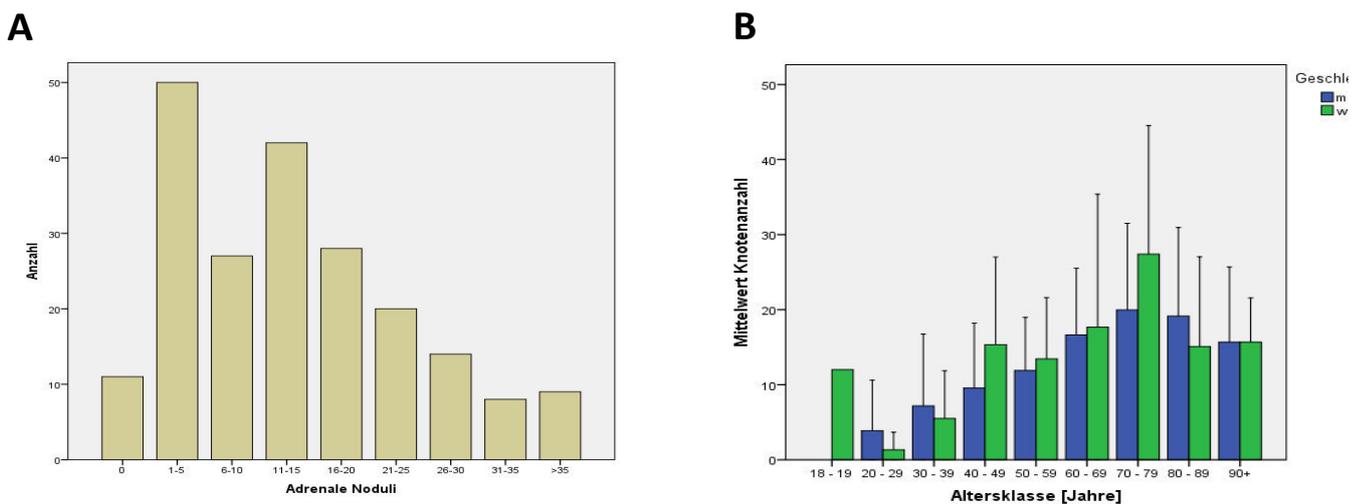
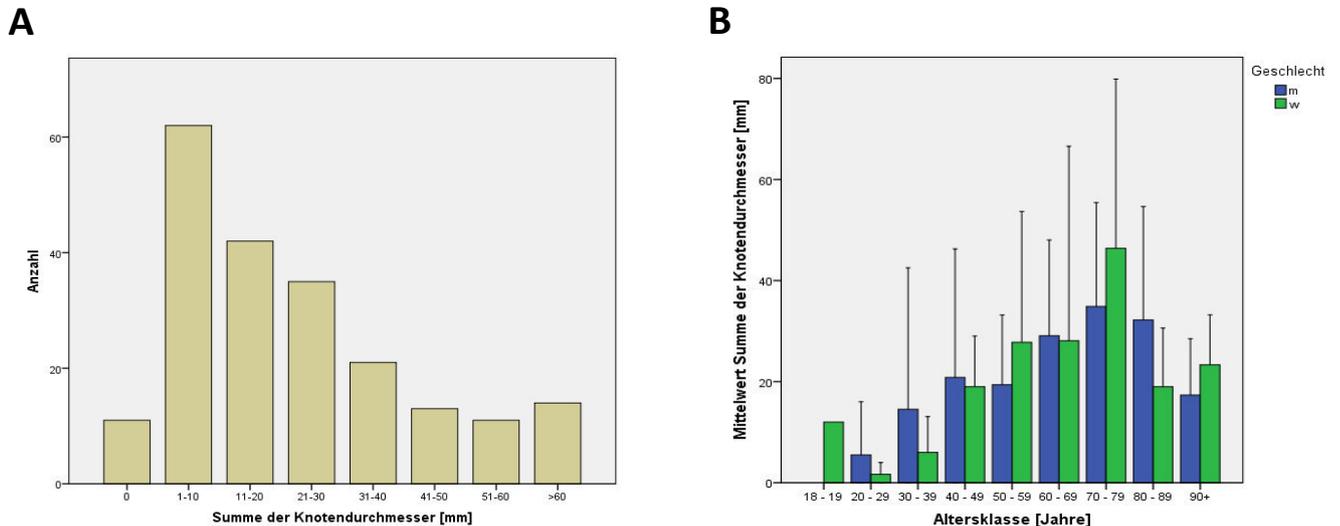


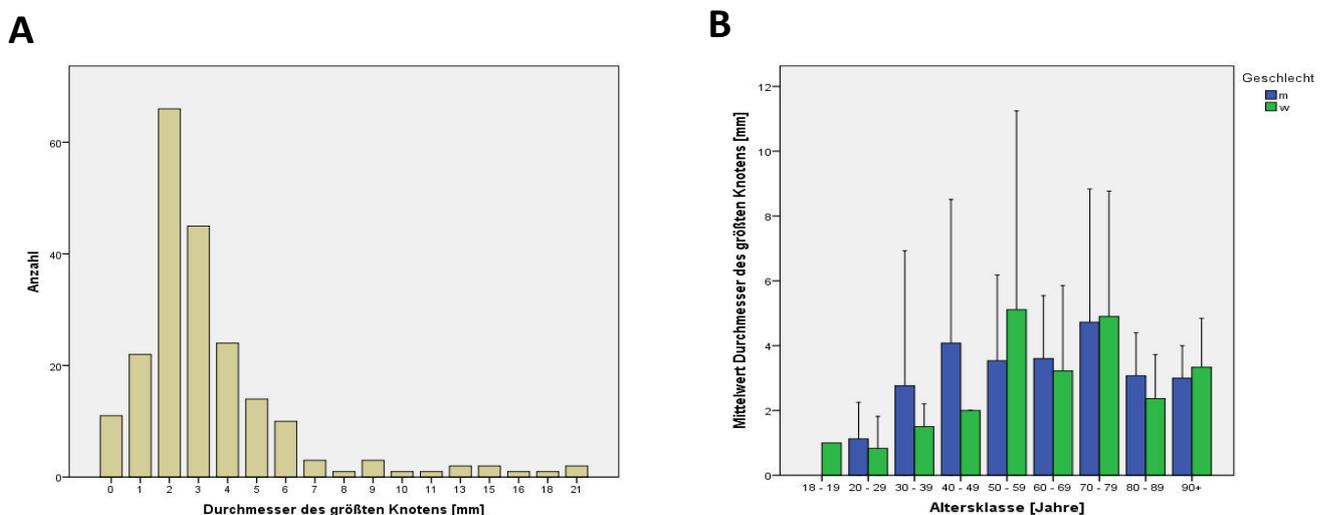
Abbildung 5: Verteilung der Knotenanzahl (A) Knotenanzahl im Altersverlauf und nach Geschlecht (B)

Die Summe der Knotendurchmesser aller 8 Schnitte eines Falles ergab durchschnittlich 24 ± 23 mm. Der höchste Wert belief sich auf 125 mm, zu 90% lag die Summe unter 55 mm. Ein Unterschied zwischen den Geschlechtern wurde nicht auffällig; allerdings zeigte sich auch hier eine Zunahme mit dem Alter, die etwa ab dem 80. Lebensjahr rückläufig schien.



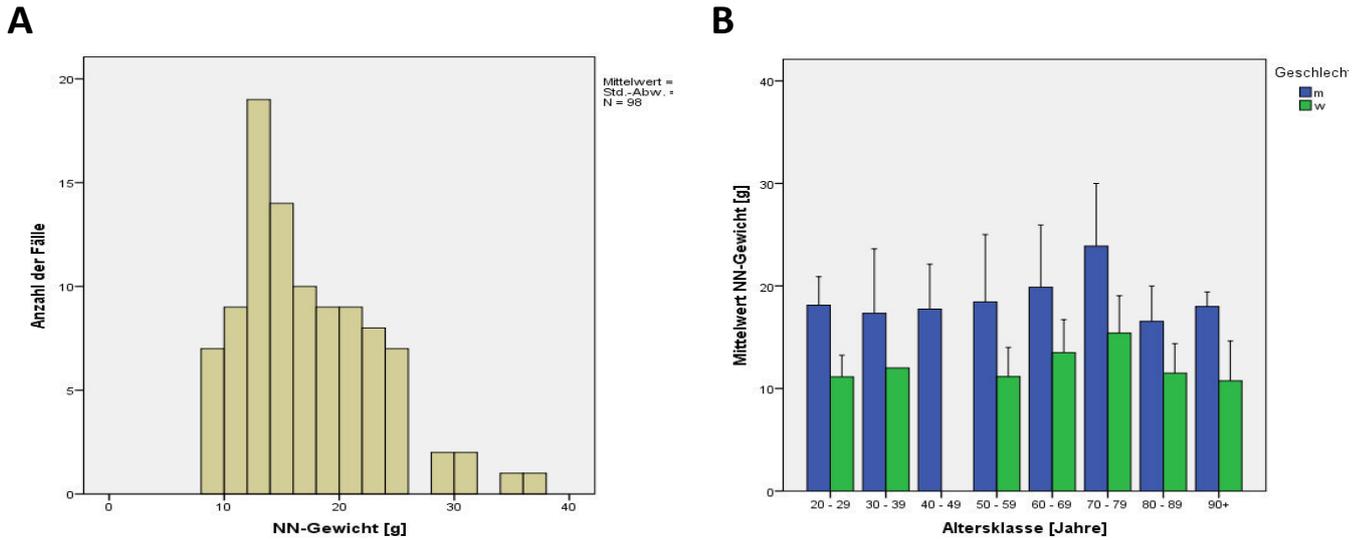
**Abbildung 6: Verteilung: Summe der Knotendurchmesser [in mm] (A)
Knotendurchmessersumme [in mm] im Altersverlauf und nach Geschlecht (B)**

Der jeweils größte Knotendurchmesser zeigte im Mittel Werte von $3,5 \pm 3,3$ mm. Der Maximalwert betrug 21 mm; 90% der Fälle lagen bei 6 mm oder darunter. Ein Anstieg mit zunehmendem Alter schien hier weniger eindrücklich. Es zeigte sich kein eindeutiger Geschlechtseinfluss.



**Abbildung 7: Verteilung der größten Knotendurchmesser [in mm] (A)
Größte Knotendurchmesser [in mm] im Altersverlauf und nach Geschlecht (B)**

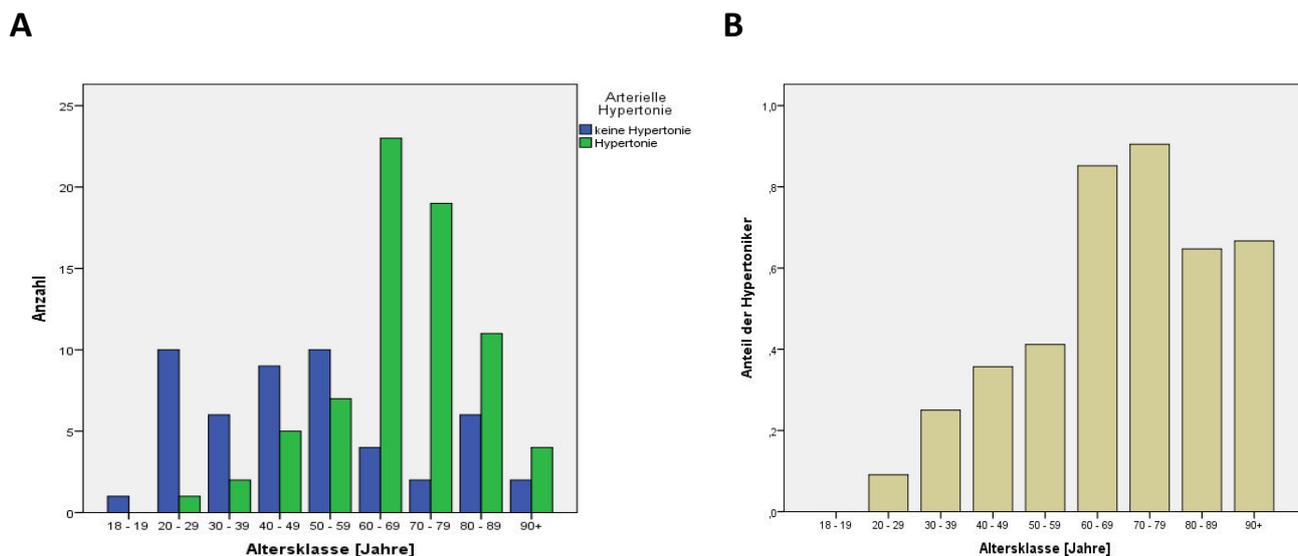
Das Nebennierengewicht lag bei einem Mittelwert von $17 \pm 6g$ in den meisten Fällen zwischen 8 und 25 Gramm. Auf den ersten Blick präsentierte sich hier ein klarer Unterschied zwischen Männern und Frauen mit einem im Mittel höheren Nebennierengewicht bei Männern ($19 \pm 6g$) gegenüber Frauen ($12 \pm 3g$). Das Gewicht der Organe zeigte sich hingegen kaum abhängig vom Lebensalter. Ein leichter Anstieg in den 60ern und 70ern schien möglich, allerdings war diese Tendenz im höheren Alter wieder aufgehoben.



**Abbildung 8: Verteilung: NN-Gewicht [in g] (A)
NN-Gewicht [in g] im Altersverlauf und nach Geschlecht (B)**

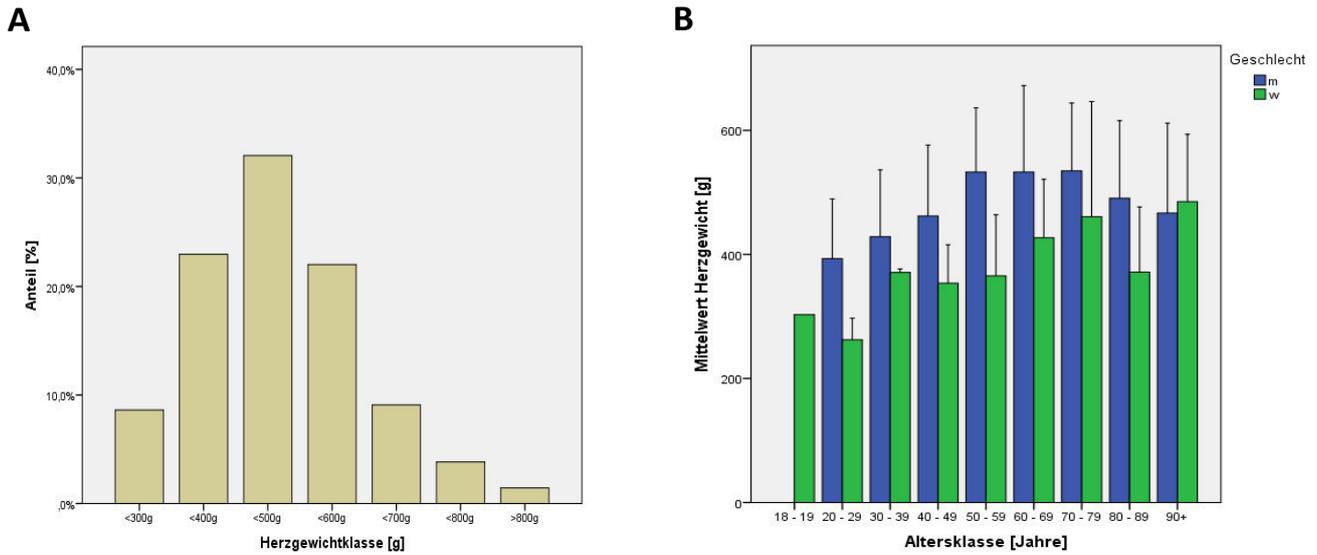
3.1.3 Parameter des Herz-Kreislauf-Status

Die Betrachtung der in 122 Fällen vorliegenden Anamnese bzgl. arterieller Hypertonie im Altersverlauf zeigte ein Überwiegen der Fälle ohne Bluthochdruckanamnese in den jüngeren Jahren bei umgekehrtem Verhältnis im höheren Alter. Die Altersklasse der 50-59jährigen wies mit 10 bzw. 7 Fällen ein recht ausgewogenes Verhältnis auf.



**Abbildung 9: Anamnese Arterielle Hypertonie im Altersverlauf (A)
 Anteil der Hypertoniker im Altersverlauf (B)**

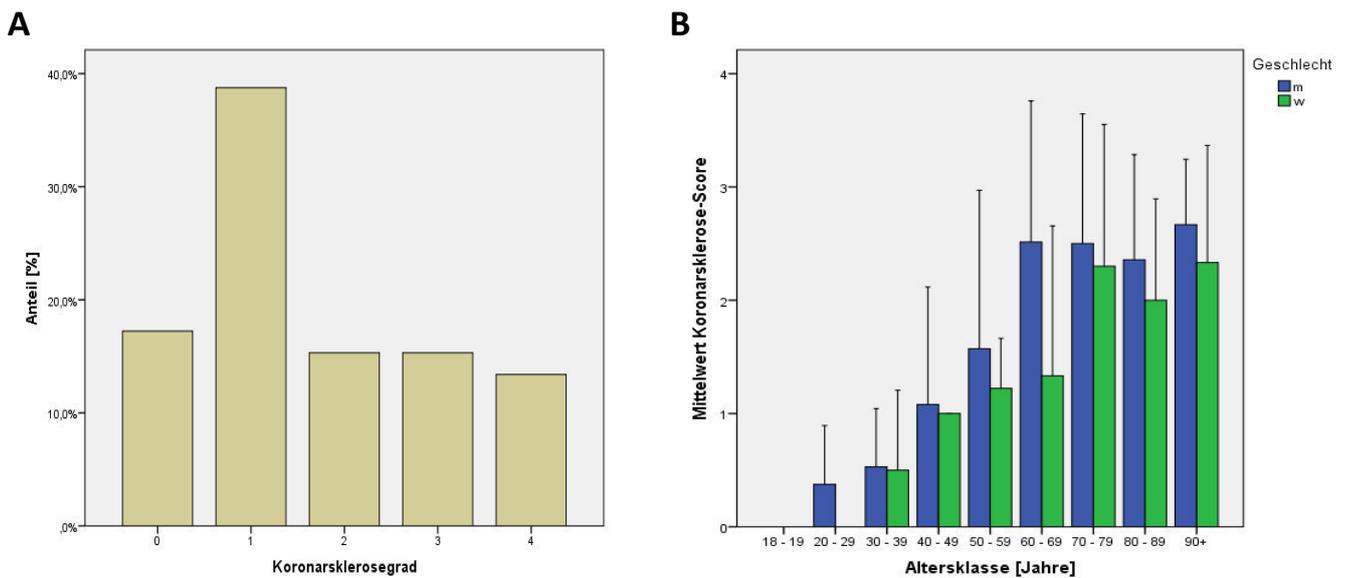
Das Herzgewicht betrug im Mittel 469g, die Werte reichten von 120 bis zu 963g. Abbildung 10 zeigt die Häufigkeitsverteilung und deutet auf ein höheres Gewicht der männlichen Herzen hin. Eine Zunahme des Herzgewichts ab etwa dem 40. Lebensjahr wird mit über 100g vor allem bei den männlichen Fällen deutlich.



**Abbildung 10: Klassifizierung des Herzgewichts [Anteil in %]
Herzgewicht [in g] im Altersverlauf und nach Geschlecht**

Zunahme des Herzgewichts im mittleren Lebensalter, vor allem bei den männlichen Fällen. Deutlicher Geschlechtsunterschied, nicht um das Körpergewicht korrigiert.

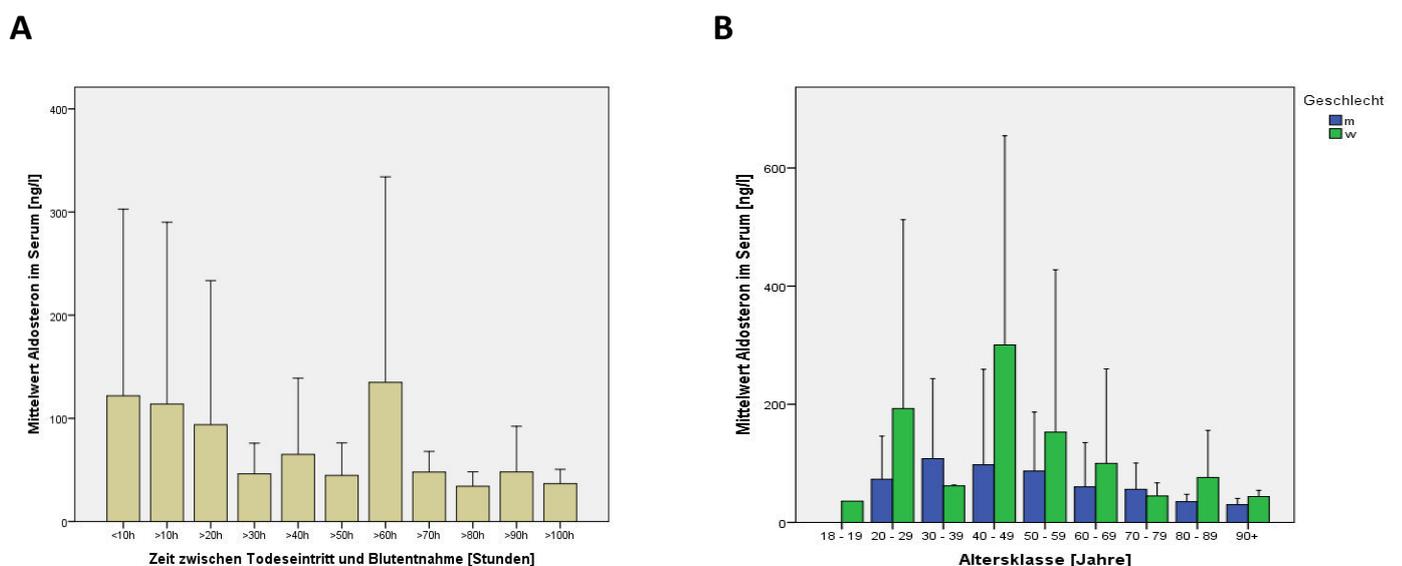
Die Koronarsklerose nahm im Altersverlauf zu. Hierbei war ein sprunghafter Anstieg im mittleren Lebensalter zu verzeichnen, der bei den Männern ein gutes Jahrzehnt vor den Frauen einsetzte.



**Abbildung 11: Häufigkeit der Koronarsklerosegrade
Koronarsklerose-Score im Altersverlauf und nach Geschlecht**

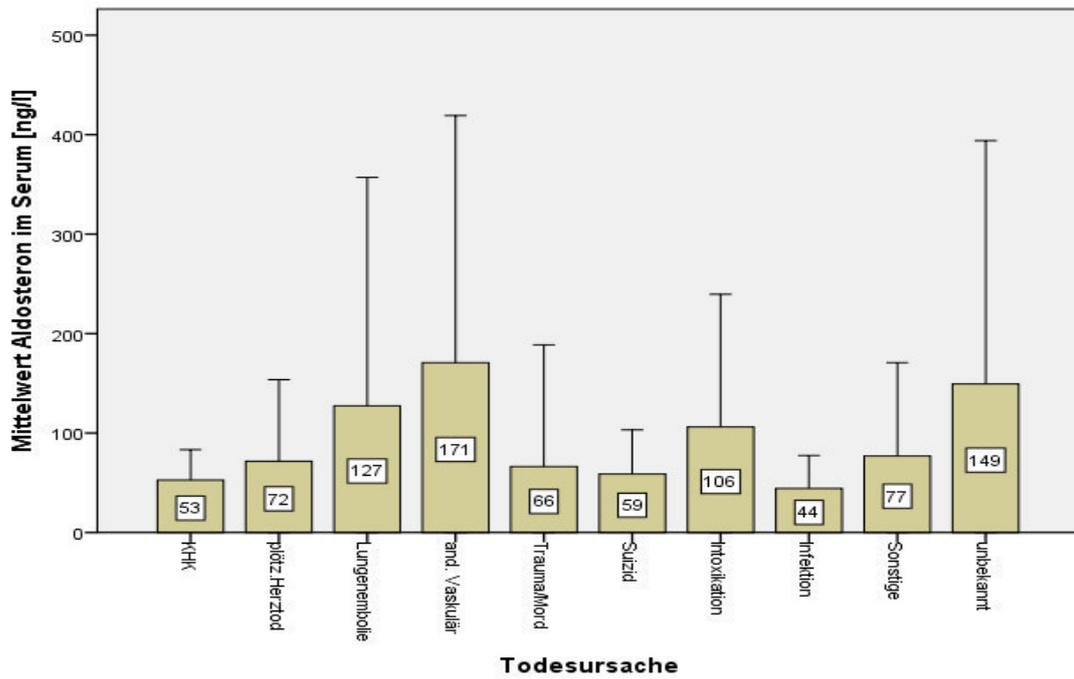
3.1.4 Aldosteron

Die gemessenen Aldosteronwerte im Blutserum zeigten ein Maximum von 882ng/l, der Mittelwert lag bei 83ng/l. 90% der Werte lagen zwischen 12 und 306 ng/l, 80% zwischen 26 und 145ng/l. Die Werte nahmen mit zunehmendem Abstand zwischen Todeszeitpunkt und Serumentnahme ab (Abb.12A). Das weibliche Geschlecht schien mit $107\pm 183\text{ng/l}$ höhere Aldosteronwerte als das männliche aufzuweisen ($74\pm 101\text{ng/l}$), dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant ($p=0,107$) (Abb.12B). Die Sortierung nach Todesursache zeigte zwar Unterschiede, ließ aber keinen Schluss auf beispielsweise einen besonderen Einfluss prämortalen Stresses ziehen (Abb. 13A). Abbildung 13 veranschaulicht sowohl den Zusammenhang mit einer Leberzirrhose als auch exemplarisch die Abhängigkeit von kardiovaskulären Parametern, hier der Coronarsklerose. Auf diese wird im Kapitel 3.2.6 näher eingegangen.

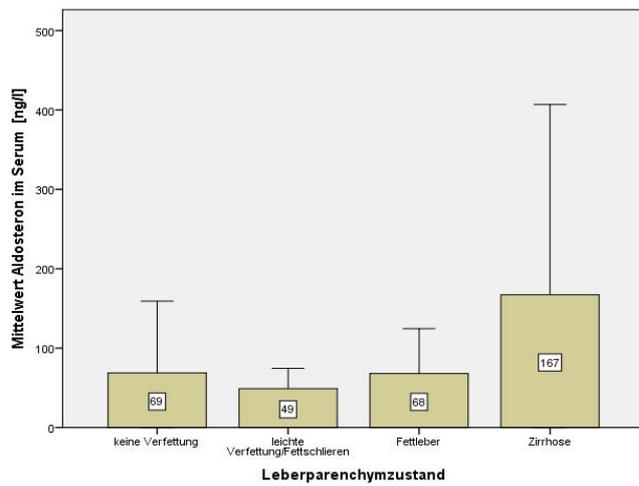


**Abbildung 12: Aldosteronwerte in Abhängigkeit vom Abstand zwischen Todeszeitpunkt und Probenentnahme (A)
Aldosteron in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht (B)**

A



B



C

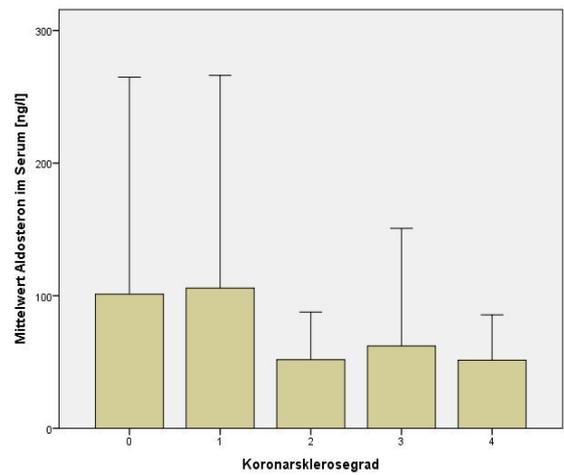
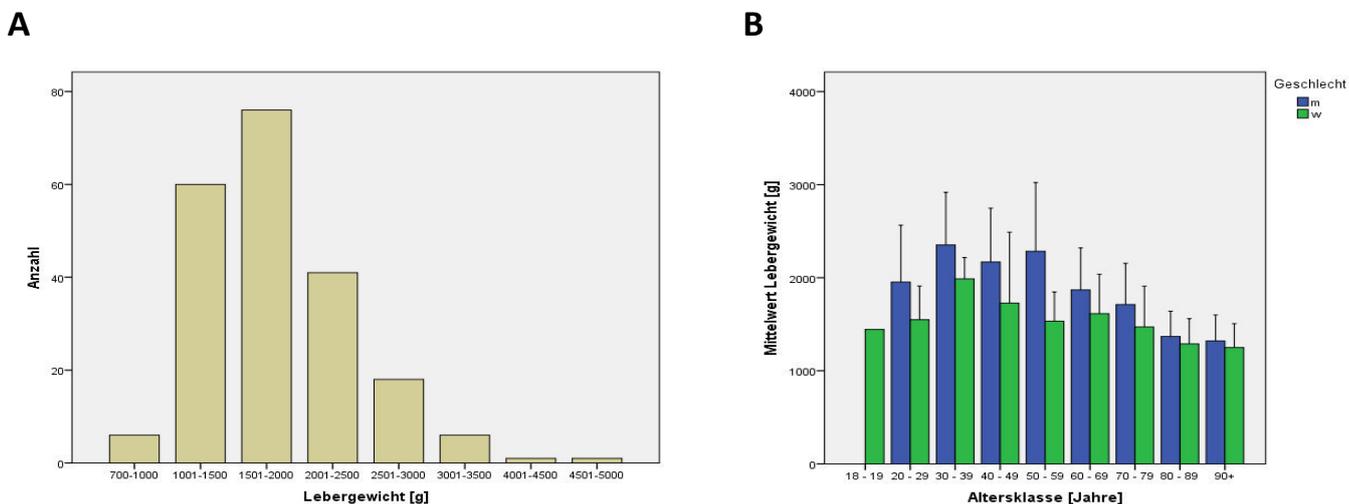


Abbildung 13: Aldosteronwerte in Abhängigkeit von der Todesursache (A), vom Leberparenchymzustand (B) und Koronarsklerosegrad (C)

3.1.5 Lebergewicht und -verfettung

Das Lebergewicht betrug im Mittel 1840g und reichte vom Minimalwert von 726g bis hin zu 4570g. Lebern von männlichen Verstorbenen wogen ohne Korrektur gegen das Körpergewicht tendentiell mehr, die Entwicklung mit dem Alter erweckte den Anschein eines Rückgangs des Lebergewichts ab der 4. Lebensdekade.



**Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung Lebergewicht (A)
Lebergewicht in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht (B)**

Das Leberparenchym zeigte mit 68 von 131 Fällen in etwa der Hälfte einen unauffälligen Zustand. Die Abbildung 15 lässt recht eindrücklich den Zusammenhang des Parenchymszustands mit dem Lebergewicht erkennen.

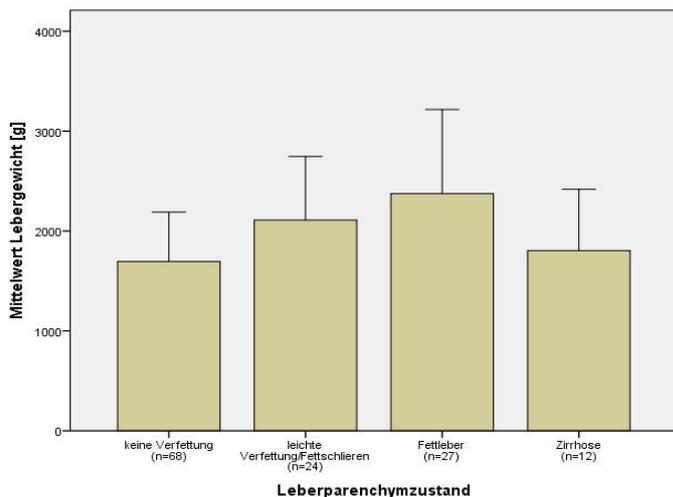


Abbildung 15: Leberparenchym

3.2 Univariatanalyse

Im Folgenden werden univariate Zusammenhänge in Abhängigkeit von der jeweiligen Zielgröße beschrieben. Hierbei werden zunächst die kardiovaskulären Zielgrößen und im Anschluss die Nebennierenparameter und der Aldosteronserumspiegel vorgestellt. Die Tabellen mit den Ergebnissen der Regressionsanalysen in den folgenden Kapiteln werden Markierungen der p-Werte aller auf einem 5% Niveau signifikanten Einflussfaktoren enthalten. Zusätzliche Markierungen sollen auf bestimmte Auffälligkeiten aufmerksam machen. Die Abkürzung RR steht in dieser Darstellung der Übersicht halber stellvertretend für eine positive Bluthochdruckanamnese.

3.2.1 Bluthochdruck

In der univariaten logistischen Regressionsanalyse zeigte sich die positive Bluthochdruckanamnese (RR+) hochgradig korreliert mit den zu untersuchenden Faktoren Knotenanzahl, Knotendurchmessersumme, größter Knoten sowie Nebennierengewicht ($p < 0,01$). Als weitere relevante Einflussfaktoren zeigten sich Alter, BMI (Gewicht) und Coronarsklerose.

Einflussfaktor	N von 209	Bluthochdruckanamnese			
		RR+	p-Wert	Odds-Ratio	95% Konf.-Intervall
Knotenanzahl	122	72	0,0005	1,45 pro 5 Knoten	1,18 – 1,79
Durchm.summe	122	72	0,0013	1,42 pro 10mm	1,15 – 1,77
Größter Knoten	122	72	0,0094	1,31 pro 1mm	1,07 – 1,61
NN-Gewicht	72	38	0,0019	1,71 pro 3g	1,22 – 2,40
Alter	122	72	<0,0001	1,74 pro 10a	1,37 – 2,22
Gewicht	121	71	0,0239	1,26 pro 10kg	1,03 – 1,54
BMI	121	71	0,0020	1,80 pro 5kg/m ²	1,02 – 2,63
Leberparenchym	74	47	0,3039	1,65 pro Einheit	0,63 – 4,31
Lebergewicht	122	72	0,3048	1,20 pro 500g	0,85 – 1,69
Geschlecht	122	72	0,7605	0,89	0,42 – 1,90
Coronarsklerose	122	72	<0,0001	9,29	3,79 – 22,75

Tabelle 4: Logistische Regression: Univariatanalyse mit Zielparameter Bluthochdruck
Durchm.summe: Knotendurchmessersumme

3.2.2 Coronarsklerose

Die logistische Regression mit dem Zielparameter Coronarsklerose ergab eine signifikante Korrelation mit der Knotenanzahl ($p=0,01$) sowie eine diesbezügliche Tendenz für die Knotendurchmessersumme ($p=0,06$). Auch hier imponierte ein starker Zusammenhang mit Alter und Bluthochdruck ($p<0,0001$). Weitere Vorhersageparameter waren das Körpergewicht ($p<0,05$) sowie das Lebergewicht mit einer negativen Korrelation ($p=0,0001$).

Einflussfaktor	N von 209	Coronarsklerose				
		CS+	p-Wert	Odds-Ratio	95% Konf.-Intervall	
Knotenanzahl	209	92	0,0120	1,18 pro 5 Knoten	1,04 – 1,332	
Durchm.summe	209	92	0,0696	1,12 pro 10mm	0,99 – 1,268	
Größter Knoten	209	92	0,5133	1,03 pro 1mm	0,95 – 1,119	
NN-Gewicht	98	46	0,3087	1,12 pro 3g	0,90 – 1,371	
Alter	209	92	<0,0001	2,46 pro 10a	1,90 – 3,13	
Gewicht	207	92	0,0467	0,86 pro 10kg	0,74 – 1,00	
BMI	207	92	0,2097	0,85 pro 5kg/m ²	0,66 – 1,10	
Leberparenchym	131	53	0,8619	0,94 pro Einheit	0,47 – 1,89	
Lebergewicht	209	92	0,0001	0,58 pro 500g	0,44 – 0,76	
Geschlecht	209	92	0,7329	0,90	0,49 – 1,66	
RR	122	54	<0,0001	9,29	3,79 – 22,75	

Tabelle 5: Logistische Regression: Univariatanalyse mit Zielparameter Coronarsklerose

CS+: Anzahl der Patienten mit verkalkter bzw. einengender Coronarsklerose

Durchm.summe: Knotendurchmessersumme

3.2.3 Herzgewicht

Das Herzgewicht korrelierte in der linearen Regressionsanalyse signifikant mit Knotenanzahl, Knotendurchmessersumme ($p<0,01$) und NN-Gewicht ($p<0,0001$). Eine ähnliche Tendenz ergab sich für den größten Knotendurchmesser mit $p=0,06$. Allerdings lag das Bestimmtheitsmaß für alle Knotenparameter unter 4%. Des weiteren zeigten sich in der Univariatanalyse diverse weitere Vorhersageparameter, die teilweise hochsignifikante Zusammenhänge mit hohen Bestimmtheitsmaßen aufwiesen. Vorrangig zu nennen sind hier BMI bzw. Körpergewicht ($R^2>30\%$), Leberparenchym ($R^2=12\%$), Geschlecht ($R^2=12\%$) und Bluthochdruck ($R^2=19\%$). (jeweils $p<0,0001$) (s.Tabelle 6)

Einflussfaktor	N von 209	Herzgewicht			
		R ²	p-Wert	Regressions-Koeff.	95% Konf.-Intervall
Knotenanzahl	209	0,039	0,0042	2,3g pro Knoten	0,74 – 3,88
Durchm.summe	209	0,037	0,0054	1,1g pro mm	0,33 – 1,88
Größter Knoten	209	0,017	0,0578	5,4g pro mm	-0,18 – 10,88
NN-Gewicht	98	0,254	<0,0001	12,7g pro g	8,31 – 17,14
Alter	209	0,049	0,0012	1,6g pro a	0,64 – 2,55
Größe	209	0,080	<0,0001	41,6g pro 10cm	22,24 – 61,10
Gewicht	207	0,339	0,0010	3,9g pro kg	3,17 – 4,68
BMI	207	0,301	<0,0001	13,2g pro kg/m ²	10,44 – 15,99
Leberparenchym	131	0,118	<0,0001	88,4g pro Einheit	46,19 – 130,56
Lebergewicht	209	0,144	<0,0001	0,1g pro g	0,06– 0,11
Geschlecht	209	0,123	<0,0001	-104,0g	-142,05 – -65,88
RR	122	0,186	<0,0001	125,7g	78,21 – 173,23
Coronarsklerose	209	0,050	0,0011	59,5g	23,91 – 95,03

Tabelle 6: Lineare Regression: Univariatanalyse mit Zielparameter Herzgewicht

Durchm.summe: Knotendurchmessersumme

3.2.4 Morphologische Nebennierenparameter

Zum besseren Verständnis der Zusammenhänge wird in diesem Kapitel sowie dem entsprechenden zur multivariaten Analyse untersucht, durch welche Parameter die Knotenparameter am besten vorherzusagen sind, um mögliche wechselseitige Abhängigkeiten zu erkennen.

3.2.4.1 Knotenanzahl

Die Knotenanzahl korrelierte wie zu erwarten mit den weiteren NN-Parametern, welche deshalb untereinander auch in den multivariaten Analysen nicht weiter miteinander kombiniert wurden. Als weitere Einflussparameter zeigten sich nach steigendem p-Wert sortiert Alter, Bluthochdruck, Gewicht, Coronarsklerose und das Leberparenchym ($p < 0,05$). Durch ein hohes Bestimmtheitsmaß (R^2 -Wert) imponierten die hochgradig korrelierte Knotendurchmessersumme, die 75% der Variabilität erklären konnte, sowie Alter (18%), größter Knotendurchmesser (15%) und Bluthochdruck (11%). Es ergab sich kein Anhalt für einen Zusammenhang mit dem Geschlecht.

Einflussfaktor	N von 209	Knotenanzahl			
		R ²	p-Wert	Regressions-Koeff.	95% Konf.-Intervall
Durchm.summe	209	0,748	<0,0001	0,43 pro mm	0,39 – 0,46
Größter Knoten	209	0,154	<0,0001	1,37 pro mm	0,93 – 1,81
NN-Gewicht	98	0,046	0,0338	0,36 pro g	0,03 – 0,68
Alter	209	0,179	<0,0001	0,26 pro a	0,18 – 0,34
Größe	209	0,012	0,1150	-1,38 pro 10cm	-0,31 – 0,03
Gewicht	207	0,001	0,6748	0,02 pro kg	-0,06 – 0,09
BMI	207	0,008	0,2110	0,18 pro kg/m ²	-0,10 – 0,46
Leberparenchym	131	0,031	0,0439	3,84 pro Einheit	0,11 – 7,58
Lebergewicht	209	0,001	0,6242	-0,06 pro 100g	-0,32 – 0,19
Geschlecht	209	0,007	0,2401	2,07	-1,40 – 5,54
RR	122	0,114	0,0001	8,16	4,05 – 12,27
Coronarsklerose	209	0,032	0,0100	4,05	0,98 – 7,12

Tabelle 7: Lineare Regression: Univariatanalyse mit Zielparameter Knotenanzahl

Durchm.summe: Knotendurchmessersumme

3.2.4.2 Summe der Knotendurchmesser

Für die Knotendurchmessersumme ließen sich in der univariaten Analyse neben den anderen Nebennierenparametern das Alter ($p < 0,0001$) und der Bluthochdruck ($p = 0,0005$) als Vorhersagefaktoren herausstellen. Eine Tendenz in diese Richtung zeigte sich für das Leberparenchym und die Coronarsklerose. Weder das Geschlecht noch das Körpergewicht schien mit der Summe der Knotendurchmesser assoziiert zu sein.

Einflussfaktor	N von 209	Knotendurchmessersumme			
		R ²	p-Wert	Regressions-Koeff.	95% Konf.-Int.
Größter Knoten	209	0,509	<0,0001	5,05mm pro mm	4,37 – 5,73
NN-Gewicht	98	0,131	0,0003	1,26mm pro g	0,60 – 1,92
Alter	209	0,090	<0,0001	0,37mm pro a	0,21 – 0,54
Größe	209	0,001	0,7493	-0,57mm pro 10cm	-4,08 – 2,94
Gewicht	207	0,002	0,5135	0,05mm pro kg	-0,11 – 0,21
BMI	207	0,004	0,3786	0,26mm pro kg/m ²	-0,32 – 0,83
Leberparenchym	131	0,024	0,0745	6,93mm pro Einheit	-0,70 – 14,55
Lebergewicht	209	0,000	0,8765	0,04mm pro 100g	-0,48 – 0,57
Geschlecht	209	0,000	0,8417	0,72mm	-6,35 – 7,79
RR	122	0,097	0,0005	14,32mm	6,42 – 22,22
Coronarsklerose	209	0,016	0,0658	5,90mm	-0,39 – 12,20

Tabelle 8: Lineare Regression: Univariatanalyse mit Zielparameter Knotendurchmessersumme

3.2.4.3 Größter Knotendurchmesser

Außer für Bluthochdruck ($p < 0,005$) und die anderen NN-Parametern zeigten sich univariat keine signifikanten Korrelationen mit dem maximalen Knotendurchmesser. Nur für das Alter ließ sich eine diesbezügliche Tendenz vermerken. Selbst für den Bluthochdruck erschien das Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,06$ vergleichsweise gering.

Einflussfaktor	N von 209	Größter Knoten			
		R^2	p-Wert	Regressions-Koeff.	95% Konf.-Interv.
NN-Gewicht	98	0,181	<0,0001	1,18mm pro g	0,11 – 0,26
Alter	209	0,017	0,0624	0,02mm pro a	-0,00 – 0,05
Größe	209	0,005	0,3122	0,25mm pro 10cm	-0,24 – 0,75
Gewicht	207	0,001	0,6405	0,01mm pro kg	-0,02 – 0,03
BMI	207	0,000	0,9935	-0,00mm pro kg/m^2	-0,08 – 0,08
Leberparenchym	131	0,010	0,2607	0,65mm pro Einheit	-0,49 – 1,78
Lebergewicht	209	0,004	0,3802	0,03mm pro 100g	-0,04 – 0,11
Geschlecht	209	0,002	0,5534	-0,30mm	1,30 – 0,70
RR	122	0,064	0,0048	1,42mm	0,44 – 2,40
Coronarsklerose	209	0,002	0,5136	0,30mm	-0,60 – 1,19

Tabelle 9: Lineare Regression: Univariatanalyse mit Zielparameter Größter Knoten

3.2.5 Nebennierengewicht

Zusätzlich zu den vorhandenen Korrelationen mit anderen Nebennierenparametern zeigten sich in der linearen Regression mit Zielparameter NN-Gewicht relevante Einflussfaktoren mit Körpergewicht und Geschlecht ($p < 0,0001$, $R^2 = 19$ bzw. 29%) sowie Körpergröße, BMI und Bluthochdruck ($p < 0,001$; R^2 je $> 10\%$). Ein weniger eindeutiger, jedoch signifikanter Zusammenhang zeigte sich für das Lebergewicht mit $p < 0,01$. Die Untersuchung bezüglich der Todesursache Suizid ließ auf keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Nebennierengewicht schließen.

Einflussfaktor	N von 209	Nebennierengewicht			
		R^2	p-Wert	Regressions-Koeff.	95% Konf.-Interv.
Alter	98	0,000	0,8425	0,01g pro a	-0,05 – 0,07
Größe	98	0,140	0,0002	2,47g pro 10cm	1,23 – 3,71
Gewicht	98	0,195	<0,0001	0,13g pro kg	0,08 – 0,19
BMI	98	0,114	0,0007	0,36g pro kg/m^2	0,16 – 0,56
Leberparenchym	62	0,022	0,2477	1,60g pro Einheit	-1,14 – 4,33
Lebergewicht	98	0,078	0,0055	1,45g pro 500g	0,09 – 0,49
Geschlecht	98	0,292	<0,0001	-6,71g	-8,82 – -4,59
RR	72	0,157	0,0006	4,40g	1,97 – 6,82
Coronarsklerose	98	0,011	0,3103	1,21g	-1,14 – 3,56
Suizid	98	0,025	0,1213	-2,80g	-6,35 – 0,75

Tabelle 10: Lineare Regression: Univariatanalyse mit Zielparameter Nebennierengewicht

3.2.6 Aldosteron

Die Messung des Aldosteronwertes im Leichenserum hatte eher experimentellen Charakter, so dass in einer univariaten Analyse untersucht werden sollte, ob die gefundenen Werte mit anderen erhobenen Parametern in Zusammenhang standen, um ihre Plausibilität zu prüfen. Tatsächlich ergab sich eine negative Korrelation des postmortalen Aldosteronwertes nicht nur mit dem zeitlichen Abstand zwischen Todeszeitpunkt und Serumgewinnung, sondern auch mit dem Alter des Patienten und interessanterweise der Bluthochdruckanamnese, der Coronarsklerose und dem Herzgewicht. Außerdem zeigte sich, dass ein schlechterer Leberparenchymzustand mit einem erhöhten Aldosteronwert einherging. Kein Zusammenhang zeigte sich für das Geschlecht, den BMI, das Lebergewicht sowie alle NN-Parameter. Bemerkenswert war, dass in allen Fällen einer vorhandenen Korrelation das Bestimmtheitsmaß stets unter 4% blieb, also bei keinem der Parameter von einer sehr starken Verbindung mit dem postmortalen Aldosteronwert ausgegangen werden kann. Auf weitere Untersuchungen wurde verzichtet, da im Rahmen dieser Arbeit keine neuen Erkenntnisse zu erwarten waren. (Tabelle 11)

Einflussfaktor	N von 209	Aldosteron			
		R ²	p-Wert	Regressions-Koeff.	95% Konf.-Intervall
Alter	205	0,037	0,006	-1,347ng/l pro a	-2,296 - -0,399
Geschlecht	205	0,013	0,107	32,796ng/l	-7,149 – 72,742
Zeitabstand Tod	204	0,019	0,047	-0,619ng/l pro h	-1,230 – -0,008
BMI	203	0,007	0,234	-1,950ng/l pro kg/m ²	-5,172 – 1,272
Lebergewicht	205	0,000	0,819	0,003ng/l pro g	-0,026 – 0,033
Leberparenchym	130	0,030	0,049	17,262ng/l pro Einh.	0,101 – 34,422
RR	119	0,036	0,039	-53,863ng/l	-104,891 – -2,835
Coronarsklerose	205	0,026	0,020	-16,047ng/l pro Einh.	-29,518 – -2,575
Herzgewicht	205	0,036	0,0054	-0,187ng/l pro g	-0,318 – -0,056
Knotenanzahl	205	0,0003	0,7979	0,203ng/l pro Kn	-1,360 – 1,767
Durchm.summe	205	0,0023	0,4957	-0,266ng/l pro mm	-1,033 – 0,502
Größter Knoten	205	0,0081	0,1985	-3,530ng/l pro mm	-8,924– 1,865
NN-Gewicht	94	0,0228	0,1460	-2,919 ng/l pro g	-6,872– 1,035

Tabelle 11: Lineare Regression: Univariatanalyse mit Zielparameter Aldosteron

In diesem Fall wurden für die Faktoren Leberparenchym und Coronarsklerose die ursprünglichen Einteilungen und nicht die binäre Form verwendet.

Zeitabstand Tod: min. Zeitraum zwischen Todeszeitpunkt und Blutentnahme

Durchm.summe: Knotendurchmessersumme

3.3 Multivariatanalyse

Das Vorgehen bei der Multivariatanalyse orientierte sich zunächst an dem Modell, das die Zielgröße ohne Beteiligung der Nebennierenparameter bestmöglich beschrieb. Dieses Modell zeigte unter Beteiligung der NN-Parameter die Relevanz letzterer im Gesamtmodell. Mithilfe von Zwischenschritten konnten dann wechselseitige Abhängigkeiten genauer ermittelt werden. Aufgrund dieses Vorgehens werden im Folgenden nicht alle durchgeführten Analysen im Detail vorgestellt, sondern nur die im Rahmen der diskutierten Argumentationskette wesentlichen Anteile. Die Reihenfolge der aufgeführten Tabellen und deren Beschreibung folgt dem Ablauf der Diskussion. Dementsprechend werden geringe, für das Verständnis notwendige, aber eigentlich diskutierende Anteile in diese Kapitel vorgezogen, wodurch auch die Übersichtlichkeit des folgenden Diskussionsteiles besser gewährleistet wird. Die Kapitel zu den Nebennierenparametern als Zielgrößen dienen vor allem dem Zweck, mögliche Abhängigkeiten von kardiovaskulären Parametern besser zu verstehen, um sie anschließend diskutieren zu können.

3.3.1 Bluthochdruck

In der logistischen Regressionsanalyse des Zielparameters Bluthochdruck wurden zunächst die in der univariaten Analyse identifizierten wesentlichen Einflussfaktoren **Alter**, **BMI** und **Coronarsklerose** in verschiedenen Kombinationen untersucht, um ein möglichst gutes Modell zu finden.

Einflussfaktor	N von 209		RR			
			RR+	p-Wert	Odds-Ratio	95% Konf.-Intervall
Alter	122		72	<0,0001	1,74 pro 10a	1,37 – 2,22
BMI	121		71	0,0020	1,80 pro 5kg/m ²	1,02 – 2,63
Coronarsklerose	122		72	<0,0001	9,29	3,79 – 22,75
Alter BMI	121		71	<0,0001 0,0004	1,93 pro 10a 2,33 pro 5kg/m ²	1,47 – 2,52 1,46 – 3,74
Alter Coronarsklerose	122		72	0,0160 0,0036	1,40 pro 10a 4,67	1,06 – 1,825 1,66 – 13,17
Koronarsklerose BMI	121		71	<0,0001 0,0003	17,26 2,62 pro 5kg/m ²	5,85 – 50,93 1,57 – 4,39
Alter BMI Coronarsklerose	121		71	0,0143 0,0002 0,0008	1,47 pro 10a 2,80 pro 5kg/m ² 7,96	1,08 – 2,00 1,63 – 4,83 2,38 – 26,66

Tabelle 12: Logistisches Regressionsmodell mit Zielparameter Bluthochdruck (RR) – wesentliche Einflussfaktoren ohne NN-Parameter

RR+: Anzahl der Patienten mit positiver Bluthochdruck-Anamnese

Tabelle 12 zeigt die Kombination der drei Einflussfaktoren als sehr signifikantes Vorhersagemodell für den Parameter Bluthochdruck. Unteranalysen in Zweierkombinationen ergaben, dass sich Alter und Coronarsklerose in ihrer Signifikanz und ihrem Wirkungsgrad gegenseitig beeinträchtigten und damit eine Abhängigkeit voneinander nahelegten. Die Faktoren Alter und BMI bzw. Coronarsklerose und BMI hingegen verstärkten ihren Einfluss in Kombination.

Ausgehend vom Modell der drei Einflussfaktoren wurde eine Regressionsanalyse mit den in der univariaten Analyse signifikant zusammenhängenden NN-Knotenparametern durchgeführt.

Einflussfaktor	N von 209		RR			
			RR+	p-Wert	Odds-Ratio	95% Konf.-Intervall
Knotenanzahl	121		71	0,2925	1,14 pro 5 Knoten	0,89 – 1,47
Alter				0,1147	1,33 pro 10a	0,93 – 1,90
BMI				0,0004	2,66 pro 5kg/m ²	1,55 – 4,59
Coronarsklerose				0,0006	8,76	2,53 – 30,31
Durchm.summe	121		71	0,2195	1,16 pro 10mm	0,91 – 1,47
Alter				0,0592	1,37 pro 10a	0,99 – 1,90
BMI				0,0003	2,71 pro 5kg/m ²	1,57 – 4,65
Coronarsklerose				0,0007	8,44	2,46 – 28,93
Größter Knoten	121		71	0,1110	1,15 pro 1mm	0,97 – 1,37
Alter				0,0251	1,44 pro 10a	1,05 – 1,97
BMI				0,0003	2,77 pro 5kg/m ²	1,60 – 4,79
Coronarsklerose				0,0009	8,10	2,36 – 27,77

Tabelle 13: Logistisches Regressionsmodell mit Zielparameter Bluthochdruck (RR) – wesentliche Einflussfaktoren mit NN-Knoten-Parametern

RR+: Anzahl der Patienten mit positiver Bluthochdruck-Anamnese
Durchm.summe: Knotendurchmessersumme

Das multivariate Modell in Tabelle 13 ergibt eine Relativierung des im univariaten Modell aufgezeigten Einflusses der Faktoren Knotenanzahl ($p=0,29$; $OR=1,14$ pro 5 Knoten), Summe der Knotendurchmesser ($p=0,22$; $OR=1,16$ pro 10mm) und größter Knotendurchmesser ($p=0,11$; $OR= 1,15$ pro mm). Im Vergleich zum Modell ohne NN-Eigenschaften in Tabelle 16 zeigt sich auch eine verringerte Signifikanz des Faktors Alter, hinweisend auf eine Abhängigkeit dieses Faktors und der NN-Parameter. Um den aufgehobenen Zusammenhang von Knotenparametern mit dem Endpunkt Bluthochdruck zu verstehen, wurden noch weitere Untersuchungen mit verschiedenen Kombinationen vorgenommen. Die Annahme, dass vorrangig eine Interaktion der Faktoren Alter und Knoten verantwortlich zu machen sein könnte, wurde untersucht, indem diese beiden ohne weitere Variablen bzw. alle Variablen ohne das Alter getestet wurden. Letztere Variante ergab ein Modell, in welchem nicht nur BMI und Coronarsklerose als hochsignifikante Einflussfaktoren auftraten ($p<0,001$), sondern auch Knotenzahl ($p=0,034$) und Knotendurchmessersumme ($p=0,046$) einen signifikanten Beitrag

leisteten und der größte Knoten mit $p=0,065$ die gleiche Tendenz aufwies. (s. Tab. 14) Die Kombination der Einflussfaktoren Alter und Knotenparameter führte zu einem geringfügig verminderten Einfluss des Alters und zu einer hochgradig verringerten Wirkung der Faktoren Knotenanzahl ($p=0,16$), Knotendurchmessersumme ($p=0,12$) und in etwas geringerem Maße größter Knoten ($p=0,08$). (s. Tab. 15)

Einflussfaktor	N von 209	RR			
		RR+	p-Wert	Odds-Ratio	95% Konf.-Intervall
Knotenanzahl	121	71	0,0343	1,27 pro 5 Knoten	1,020 – 1,581
BMI			0,0006	2,47 pro 5kg/m ²	1,476 – 4,130
Coronarsklerose			<0,0001	14,56	4,816 – 44,012
Durchm.summe	121	71	0,0462	1,26 pro 10mm	1,00 – 1,55
BMI			0,0004	2,54 pro 5kg/m ²	1,51 – 4,26
Coronarsklerose			<0,0001	15,28	5,04 – 46,38
Größter Knoten	121	71	0,0651	1,18 pro 1mm	0,99 – 1,41
BMI			0,0004	2,57 pro 5kg/m ²	1,52 – 4,37
Coronarsklerose			<0,0001	16,57	5,47 – 50,24

Tabelle 14: Logistisches Regressionsmodell mit Zielparameter Bluthochdruck (RR) – Einflussfaktoren BMI, Coronarsklerose und NN-Knoten-Parameter

RR+: Anzahl der Patienten mit positiver Bluthochdruck-Anamnese

Durchm.summe: Knotendurchmessersumme

Einflussfaktor	N von 209	RR			
		RR+	p-Wert	Odds-Ratio	95% Konf.-Intervall
Knotenanzahl	122	72	0,1587	1,18 pro 5 Knoten	0,94 – 1,48
Alter			0,0009	1,58 pro 10a	1,21 – 2,06
Durchm.summe	122	72	0,1223	1,18 pro 10mm	0,95 – 1,47
Alter			0,0003	1,61 pro 10a	1,24 – 2,08
Größter Knoten	122	72	0,0794	1,17 pro 1mm	0,98 – 1,39
Alter			<0,0001	1,68 pro 10a	1,32 – 2,16

Tabelle 15: Logistisches Regressionsmodell mit Zielparameter Bluthochdruck (RR) – Einflussfaktoren Alter und NN-Knoten-Parameter

RR+: Anzahl der Patienten mit positiver Bluthochdruck-Anamnese

Durchm.summe: Knotendurchmessersumme

Zu anderen Ergebnissen führten die Untersuchungen mit dem Parameter Nebennierengewicht. Hier zeigte die multivariate Analyse im Modell mit allen drei weiteren Einflussfaktoren einen hochsignifikanten Einfluss von Nebennierengewicht ($p=0,003$; OR=2,17 pro 3g vs. OR=1,71 pro 3g in der Univariateanalyse) und Coronarsklerose ($p=0,002$) bei im Vergleich zum Modell ohne Nebennierengewicht stark verminderter Beteiligung von Alter ($p=0,109$ vs 0,014) und BMI ($p=0,0495$ vs 0,0002; OR=2,22 vs. 2,80 pro 5kg/m²). Bivariate Analysen ergaben, dass eine direkte Interdependenz vor allem zwischen Nebennierengewicht und BMI vorlag, wohingegen

die Schwächung des Faktors Alter erst durch das Hinzufügen des Elements Coronarsklerose hervortrat. (s.Tab.16)

Einflussfaktor	N von 209	RR			
		RR+	p-Wert	Odds-Ratio	95% Konf.-Intervall
NN-Gewicht	72	38	0,0033	2,17 pro 3g	1,30 – 3,65
Alter			0,1090	1,52 pro 10a	0,91 – 2,55
BMI			0,0495	2,22 pro 5kg/m ²	1,00 – 4,91
Coronarsklerose			0,0021	20,53	3,00 – 140,37
NN-Gewicht	72	38	0,0011	2,10 pro 3g	1,35 – 3,28
Alter			0,0001	2,12 pro 10a	1,44 – 3,13
NN-Gewicht	72	38	0,0086	1,60 pro 3g	1,13 – 2,27
BMI			0,1258	1,50 pro 5kg/m ²	0,89 – 2,54
NN-Gewicht	72	38	0,0015	2,09 pro 3g	1,33 – 3,28
Coronarsklerose			<0,0001	36,22	7,56 – 173,61
NN-Gewicht	72	38	0,0033	1,96 pro 3g	1,25 – 3,06
Alter			0,0002	2,28 pro 10a	1,48 – 3,52
BMI			0,0719	1,88 pro 5kg/m ²	0,95 – 3,77
NN-Gewicht	72	38	0,0015	2,23 pro 3g	1,36 – 3,65
Alter			0,1512	1,40 pro 10a	0,89 – 2,18
Coronarsklerose			0,0022	16,59	2,75 – 100,06
NN-Gewicht	72	38	0,0038	1,98 pro 3g	1,25 – 3,14
BMI			0,0702	2,04 pro 5kg/m ²	0,94 – 4,42
Coronarsklerose			<0,0001	50,01	8,64 – 289,63

Tabelle 16: Logistisches Regressionsmodell mit Zielparameter Bluthochdruck (RR) – Einflussfaktoren Alter, BMI, Coronarsklerose und NN-Gewicht

RR+: Anzahl der Patienten mit positiver Bluthochdruck-Anamnese

3.3.2 Coronarsklerose

Für die multivariate logistische Regression mit Zielvariable **Coronarsklerose** wurde zunächst wieder aus den univariat signifikant zusammenhängenden Faktoren das bestmögliche Modell ohne Nebennierenparameter gesucht. Eine multivariate Gleichung mit Einflussfaktoren Alter, Bluthochdruck, Körpergewicht und Lebergewicht erwies sich mit p-Werten von 82% im Falle des Körpergewichts und 27% beim Lebergewicht als unbrauchbar. Beide Variablen konnten sich auch einzeln in Kombination mit Bluthochdruck und Alter nicht als verwertbar darstellen. (Tab.17, Block 2) Folglich blieb als aussagekräftigstes Modell ein bivariates mit **Alter** ($p < 0,0001$) und **Bluthochdruck** ($p = 0,0020$) als Einflussfaktoren, die sich durch ihre Kombination auch im Vergleich zur univariaten Analyse in ihrem Einfluss stärkten (Tab.17, Block 3). Weitere Analysen konnten zeigen, dass sowohl Körpergewicht als auch Lebergewicht eine sinnvolle Ergänzung in der Modellierung mit nur dem Bluthochdruck darstellten, aber durch die

Kombination mit dem Faktor Alter stets ihren Einfluss verloren, dass also eine Abhängigkeit von diesem vorliegen muss (s.Tab.17, Block 4).

Einflussfaktor	N von 209	Coronarsklerose			
		CS+	p-Wert	Odds-Ratio	95% Konf.-Intervall
Knotenanzahl	209	92	0,0120	1,18 pro 5 Knoten	1,04 – 1,33
Durchm.summe	209	92	0,0696	1,12 pro 10mm	0,99 – 1,27
Alter	209	92	<0,0001	2,46 pro 10a	1,89 – 3,13
Gewicht	207	92	0,0467	0,86 pro 10kg	0,74 – 1,00
Lebergewicht	209	92	0,0001	0,58 pro 500g	0,44 – 0,76
RR	122	54	<0,0001	9,29	3,79 – 22,75
Alter	121	54	<0,0001	2,37 pro 10a	1,55 – 3,61
RR			0,0012	7,45	2,21 – 25,13
Gewicht			0,8165	1,04 pro 10kg	0,77 – 1,40
Lebergewicht			0,2705	0,70 pro 500g	0,37 – 1,32
Alter	121	54	<0,0001	2,52 pro 10a	1,68 – 3,81
RR			0,0016	6,73	2,06 – 22,05
Gewicht			0,6668	0,94 pro 10kg	0,73 – 1,22
Alter	122	54	<0,0001	2,26 pro 10a	1,51 – 3,42
RR			0,0010	7,17	2,21 – 23,29
Lebergewicht			0,2155	0,72 pro 500g	0,42 – 1,21
Alter	122	54	<0,0001	2,52 pro 10a	1,72 – 3,71
RR			0,0020	5,76	1,90 – 17,50
Alter	207	92	<0,0001	2,50 pro 10a	1,93 – 3,25
Gewicht			0,9922	1,00 pro kg	0,98 – 1,02
Alter	209	92	<0,0001	2,41 pro 10a	1,82– 3,16
Lebergewicht			0,7420	0,95 pro 500g	0,68– 1,31
RR	121	54	<0,0001	13,71	5,14 – 36,57
Gewicht			0,0136	0,76 pro 10kg	0,61 – 0,94
RR	121	54	<0,0001	14,22	5,22 – 38,71
Lebergewicht			0,0004	0,44 pro 500g	0,28 – 0,69

Tabelle 17: Logistisches Regressionsmodell mit Zielparameter Coronarsklerose – Einflussfaktoren Alter, RR, Gewicht und Lebergewicht

CS+: Anzahl der Patienten mit verkalkter bzw. einengender Coronarsklerose
 Durchm.summe: Knotendurchmessersumme

Im nächsten Schritt wurde das Logit-Modell mit den Einflussfaktoren **Alter** und **Bluthochdruck** um die Faktoren **Knotenanzahl** bzw. **Knotendurchmessersumme** ergänzt, deren Werte ebenfalls einen Zusammenhang mit dem Zielparameter nahegelegt hatten. Hier zeigte sich, dass in Kombination der Knotenparameter mit den anderen Einflussfaktoren der ursprünglich aufgezeigte Zusammenhang nicht mehr nachzuweisen war. Die Ausrichtung der Odds-Ratio war mit Werten von < 1 im Gegensatz zur univariaten Analyse inkonsistent. Dieses Problem der Kollinearität zeigte sich auch in Kombination der Knotenparameter mit nur dem Alter; die Kombination mit dem Bluthochdruck alleine zeigte zwar eine Odds-Ratio > 1, aber ebenfalls

eine Aufhebung des nachweisbaren Einflusses durch die Knotenparameter, mit nunmehr p-Werten von 0,40 (Knotenanzahl) bzw. 0,24 (Knotendurchmessersumme) (s.Tab.18).

Einflussfaktor	N von 209		Coronarsklerose			
			CS+	p-Wert	Odds-Ratio	95% Konf.-Intervall
Knotenanzahl	122		54	0,0600	0,80 pro 5 Knoten	0,64 – 1,01
Alter				< 0,0001	2,94 pro 10a	1,91 – 4,57
Bluthochdruck				0,0012	7,18	2,18 – 23,61
Durchm.summe	122		54	0,5224	0,93 pro 10mm	0,74 – 1,16
Alter				< 0,0001	2,59 pro 10a	1,74 – 3,87
Bluthochdruck				0,0018	6,17	1,97 – 19,32
Knotenanzahl	209		92	0,2179	0,90 pro 5 Knoten	0,77 – 1,06
Alter				< 0,0001	2,59 pro 10a	1,97 – 3,43
Durchm.summe	209		92	0,4698	0,94 pro 10mm	0,81 – 1,11
Alter				< 0,0001	2,50 pro 10a	1,93 – 3,25
Knotenanzahl	122		54	0,3975	1,08 pro 5 Knoten	0,90 – 1,29
Bluthochdruck				< 0,0001	8,29	3,28 – 20,95
Durchm.summe	122		54	0,2432	1,12 pro 10mm	0,92 – 1,36
Bluthochdruck				< 0,0001	8,13	3,25 – 20,35

Tabelle 18: Logistisches Regressionsmodell mit Zielparameter Coronarsklerose – Einflussfaktoren Alter, Bluthochdruck und Knotenparameter

CS+: Anzahl der Patienten mit verkalkter bzw. einengender Coronarsklerose

Durchm.summe: Knotendurchmessersumme

Man beachte die inkonsistente Ausrichtung der Odds-Ratio, auch im Vergleich zur univariaten Analyse

3.3.3 Herzgewicht

Für ein multivariates Modell mit dem Zielparameter **Herzgewicht** wurde zunächst die beste lineare Regression ohne Knotenparameter gesucht. Um die in der Univariatanalyse noch zahlreich vorhandenen maßgeblichen Einflussparameter einzugrenzen, wurde als erstes gezeigt, dass die Variablen Körpergröße, Lebergewicht und Leberparenchym in der Kombination mit dem Körpergewicht ihre vorher starke Einflusstendenz einbüßten, sodass in

der Folge auf deren weitere Verwendung verzichtet und von ihrer weitgehenden Abbildung durch das Körpergewicht ausgegangen wurde (s.Tab. 19 Block 1). Aus den restlichen Einflussfaktoren wurde nun ein Modell mit entweder **Körpergewicht oder BMI** erstellt, um sich für die weitergehenden Analysen für eine der beiden Möglichkeiten zu entscheiden. Hierbei wurde nach Vergleich der Bestimmtheitsmaße und p-Werte in diesem aufgeführten wie auch zahlreichen anderen Beispielen auf eine Überlegenheit des Faktors **Körpergewicht** geschlossen, der allerdings gleichzeitig den Parameter Geschlecht in seiner Wirkung beeinträchtigte. Aufgrund der weitgehenden Abbildbarkeit des Faktors Coronarsklerose durch den Bluthochdruck wurde außerdem auf ersteren verzichtet (s.Tab. 19, Block 2). Hiermit ergab sich ein recht stabiles Modell mit den Einflussfaktoren **Geschlecht, Körpergewicht, RR und Alter** (alle $p < 0,05$, $R^2 = 55,9\%$), welches sich in der weiteren Untersuchung als nur unwesentlich schwächer herausstellte, wenn man zusätzlich den Faktor Geschlecht entfernte (alle $p < 0,04$, $R^2 = 54,4\%$). Mit einem ähnlich starken R^2 imponierte das Modell aus Geschlecht, Gewicht und Alter, wenn man dieses für die gleichen Fälle ($N=121$) ausführte. Da allerdings hier der p-Wert für das Geschlecht auf $>0,06$ anstieg, wurde von diesem Modell Abstand genommen (s.Tab. 19, Block3). In einem weiteren Schritt wurde bei Anpassung des Kollektivs auf die 121 zuvor untersuchten Fälle festgestellt, dass auch der Faktor Bluthochdruck nur mit weniger als 2% Unterschied in das Bestimmtheitsmaß einging, sodass sich als das wesentliche Kernmodell dasjenige mit den Einflussfaktoren **Körpergewicht und Alter** herauskristallisierte ($R^2 = 52,7\%$) (Tab.19, Block 3). Zu beachten ist jedoch, dass auch das Gewicht gepaart mit dem Faktor RR ein recht gutes Modell mit $R^2 = 47,7\%$ ergab (Tab.19, Block 4). Es ist noch darauf hinzuweisen, dass der Bluthochdruck als kausaler Einflussfaktor sicherlich leichter zu erklären ist als das Alter, welches auch in einem Modell nur dieser beiden Faktoren seine Schwäche zeigt. Da der Faktor Alter aber noch weitere beeinflussende Faktoren in sich zu vereinigen scheint, ermöglicht er ein besseres Vorhersagemodell (Tabelle 19, Block 4). Da es in dieser Arbeit nicht in erster Linie um eine Vorhersage des Herzgewichts geht, sondern um eine Integration von Nebennierenparametern in ein stabiles Modell, wird in der Folge mit dem Modell aus Gewicht und Alter gearbeitet, da RR größtenteils an diese beiden gekoppelt ist und damit keinen großen Mehrwert für die Aussagekraft des Modells liefert.

Es beeindruckt außerdem die gegenseitige Stärkung der Faktoren Alter und Gewicht durch ihre Kombination ($R^2 = 0,46$ (Alter und Gewicht) vs. $0,05$ (Alter) und $0,34$ (Gewicht)). Diese ist möglicherweise durch die eben angedeutete Vorhersagbarkeit des Faktors RR durch diese beiden erklärt.

Einflussfaktor	N von 209	R ²	Herzgewicht		
			p-Wert	Regress.-Koeff.	95% Konf.-Interv.
Gewicht	207	0,340	<0,0001	4,08g pro kg	3,19 – 4,98
Größe			0,5067	-0,66g pro cm	-2,62 – 1,30
Gewicht	207	0,339	<0,0001	3,90g pro kg	2,91 – 4,90
Lebergewicht			0,9570	0,00g pro cm	-0,03 – 0,03
Leberparenchym	130	0,472	0,1313	27,13g	-8,22 – 62,48
Gewicht			<0,0001	3,80g pro kg	2,99 – 4,61
Gewicht	130*	0,463	<0,0001	4,02g pro kg	3,26 – 4,78
Geschlecht	121	0,527	<0,0001	-83,22g	-122,90 – -43,54
BMI			<0,0001	12,26g pro kg/m ²	8,88 – 15,65
RR			0,1029	38,90g	-7,97 – 85,76
Alter			0,0334	1,37g pro a	0,11 – 2,62
CorSkI			0,1645	34,77g	-14,47 – 84,01
Geschlecht	121	0,568	0,0728	-37,55g	-78,63 – 3,53
Gewicht			<0,0001	4,11g pro kg	3,12 – 5,11
RR			0,1063	36,57g	-7,93 – 81,08
Alter			0,0025	1,90g pro a	0,68 – 3,12
CorSkI			0,1363	35,62g	-11,41 – 82,64
RR	122	0,191	<0,0001	114,81g	60,78 – 168,84
CorSkI			0,4008	22,78g	-30,71 – 76,28
Geschlecht	121	0,559	0,0466	-41,58g	-82,53 – -0,63
Gewicht			<0,0001	4,01g pro kg	3,02 – 4,99
RR			0,0294	47,26g	4,83 – 89,69
Alter			<0,0001	2,33g pro a	1,25 – 3,41
Gewicht	121	0,544	<0,0001	4,41g pro kg	3,50 – 5,33
RR			0,0390	45,46g	2,33 – 88,19
Alter			<0,0001	2,29g pro a	1,19 – 3,38
Geschlecht	207	0,485	0,0019	-51,49g	-83,73 – -19,24
Gewicht			<0,0001	3,97g pro kg	3,24 – 4,71
Alter			<0,0001	2,66g pro a	1,92 – 3,39
Geschlecht	121*	0,541	0,0626	-39,46g	-81,04 – 2,11
Gewicht			<0,0001	4,37g pro kg	3,42 – 5,32
Alter			<0,0001	2,94g	1,99 – 3,89
Gewicht	121*	0,527	<0,0001	4,739g pro kg	3,867 – 5,612
Alter			<0,0001	2,877g pro a	1,922 – 3,831
Gewicht	207	0,460	<0,0001	4,42g pro kg	3,72 – 5,12
Alter			<0,0001	2,55g pro a	1,81 – 3,30
Gewicht	121	0,477	<0,0001	3,78g pro kg	2,86 – 4,70
RR			<0,0001	91,06g	51,72 – 130,39
RR	122	0,191	<0,0001	116,08g	62,74 – 169,42
Alter			0,4300	0,55g pro a	-0,82 – 1,91

Tabelle 19: Lineares Regressionsmodell mit Zielparameter Herzgewicht – Entwicklung des besten Modells ohne Knotenparameter

RR = Bluthochdruck

Man beachte die teilweise variablen N-Werte. Für die bessere Vergleichbarkeit wurde das Kollektiv in manchen Fällen aneinander angepasst, um nicht wegen „missing values“ zu falschen Interpretationen zu gelangen.

*N=121: hier nur für Patienten, für die eine RR-Anamnese vorlag

*N=130: hier nur für Patienten, für die auch ein Leberparenchymwert vorlag

Die Kombination des gefundenen „besten“ Modells aus **Körpergewicht** und **Alter** mit **Knotenanzahl** bzw. **Knotendurchmessersumme**, welche wieder mit der vollen Fallzahl vorgenommen wurde, zeigte eine äußerst geringe Steigerung des Bestimmtheitsmaßes ($R^2=0,461$ bzw. $R^2=0,463$ vs. $0,460$) sowie hohe p-Werte ($0,63$ bzw. $0,29$). Auch der größte Knoten ließ sich mit einem p-Wert von $0,21$ und einem ΔR^2 von $0,4\%$ kaum als zusätzlicher Einflussfaktor werten, auch wenn er sich bei verkleinertem Kollektiv mit $\Delta R^2=1,9\%$ und $p<0,03$ deutlicher bemerkbar machte (Tab.20, Block3). Diese Instabilität des Modells lässt eher darauf schließen, dass es sich bei der Signifikanz des zweiten Modells um ein zufälliges Selektionsphänomen handelt. Das Einbeziehen des Nebennierengewichtes steigerte den erklärten Anteil der Variabilität hingegen beträchtlich auf $R^2=0,62$ bei einem p-Wert von $0,0024$ (Tab. 20).

Einflussfaktor	N von 209	Herzgewicht			
		R ²	p-Wert	Regressions-Koeff.	95% Konf.-Interv.
Knotenanzahl	209	0,039	0,0042	2,31g pro Knoten	0,74 – 3,88
Durchm.summe	209	0,037	0,0054	1,10g pro mm	0,33 – 1,88
Größter Knoten	209	0,017	0,0578	5,35g pro mm	-0,18 – 10,88
NN-Gewicht	98	0,254	<0,0001	12,72g pro g	8,31 – 17,1411
Gewicht	207	0,460	<0,0001	4,42g pro kg	3,72 – 5,12
Alter			<0,0001	2,55g pro a	1,81 – 3,30
Knotenanzahl	207	0,461	0,6328	0,33g pro Knoten	-1,02 – 1,67
Gewicht			<0,0001	4,40g pro kg	3,69 – 5,10
Alter			<0,0001	2,47g pro a	1,64 – 3,30
Durchm.summe	207	0,463	0,2885	0,33g pro mm	-0,28 – 0,95
Gewicht			<0,0001	4,38g pro kg	3,67 – 5,08
Alter			<0,0001	2,42g pro a	1,64 – 3,20
Größter Knoten	207	0,464	0,2070	2,68g pro mm	-1,49 – 6,84
Gewicht			<0,0001	4,39g pro kg	3,69 – 5,09
Alter			<0,0001	2,49g pro a	1,74 – 3,24
NN-Gewicht	98	0,619	0,0024	5,64g pro g	2,06 – 9,23
Gewicht			<0,0001	4,73g pro kg	3,62 – 5,84
Alter			<0,0001	2,93g pro a	1,97 - 3,89
Größter Knoten	121	0,546	0,0287	7,428g pro mm	0,788 – 14,068
Gewicht			<0,0001	4,596g pro kg	3,728 – 5,464
Alter			<0,0001	2,620g pro a	1,654 – 3,587
Gewicht	121	0,527	<0,0001	4,739g pro kg	3,867 – 5,612
Alter			<0,0001	2,877g pro a	1,922 – 3,831

Tabelle 20: Lineares Regressionsmodell mit Zielparameter Herzgewicht – Einflussfaktoren Gewicht, Alter und Knotenparameter
Durchm.summe: Knotendurchmessersumme

Weitere Analysen ergaben, dass vor allem die Kombination aus Gewicht und Alter für den Einflussverlust der Knoten verantwortlich zu machen war. Denn die Kombination Gewicht und RR verdrängte den Einfluss der Knotenparameter nicht in diesem Ausmaß und ließ für die

Knotendurchmessersumme und den größten Knoten sogar signifikante p-Werte stehen ($p=0,026$ bzw. $0,020$), auch wenn das lineare Regressionsmodell durch die Knotenparameter nur in geringem Maße verbessert wurde ($\Delta R^2 < 0,02$). Das Nebennierengewicht büßte seine Signifikanz in diesem Modell trotz weiterhin starken Einflusses auf das Bestimmtheitsmaß ein, womit die Abhängigkeit von diesen beiden Faktoren gut veranschaulicht wurde (Tab. 21, Block 1). Das Modell mit Alter und RR war insgesamt mit einem $R^2 < 0,23$ wenig aussagekräftig und wies aufgrund der gegenseitigen Beeinträchtigung von Alter und RR hohe p-Werte für das Alter auf, welches wiederum in dieser Kombination seinen abwertenden Einfluss auf die Knotenparameter nicht in diesem Ausmaß geltend machen konnte. Somit war hier im Fall des größten Knotens ein signifikanter, wenn auch geringer ($R^2=0,02$) Einfluss nachweisbar (Tab. 21, Block 2). Diese Interpretationen müssen allerdings im Gesamtzusammenhang mit Vorsicht betrachtet werden, da es sich hier um Modelle mit einem anderen Fallkollektiv handelt (Tab.21).

Einflussfaktor	N von 209	Herzgewicht			
		R ²	p-Wert	Regressions-Koeff.	95% Konf.-Interv.
Gewicht	121	0,477	<0,0001	3,78g pro kg	2,86 – 4,70
RR			<0,0001	91,06g	51,72 – 130,39
Knotenanzahl	121	0,489	0,1023	1,42g pro Knoten	-0,290 – 3,13
Gewicht			<0,0001	3,81g pro kg	2,89 – 4,72
RR			0,0002	79,70g	38,32 – 121,07
Durchm.summe	121	0,499	0,0255	0,99g pro mm	0,12 – 1,86
Gewicht			<0,0001	3,77g pro kg	2,86 – 4,67
RR			0,0002	77,30g	36,81 – 117,80
Größter Knoten	121	0,501	0,0195	8,33g pro mm	1,36 – 15,30
Gewicht			<0,0001	3,73g pro kg	2,82 – 4,63
RR			0,0001	79,61g	39,84 – 119,37
NN-Gewicht	72	0,660	0,0899	4,09g pro g	-0,65 – 8,83
Gewicht			<0,0001	4,82g pro kg	3,55 – 6,09
RR			0,0005	87,00g	39,42 – 134,58
RR	122	0,191	<0,0001	116,08g	62,74 – 169,42
Alter			0,4300	0,55g pro a	-0,82 – 1,91
Knotenanzahl	122	0,196	0,3865	1,02g pro Knoten	-1,31 – 3,35
Alter			0,7414	0,25g pro a	-1,27 – 1,77
RR			<0,0001	112,89g	58,99 – 166,78
Durchm.summe	122	0,211	0,0864	1,00g pro mm	-0,15 – 2,14
Alter			0,8453	0,14g pro a	-1,29 – 1,57
RR			<0,0001	108,95g	55,41 – 162,48
Größter Knoten	122	0,221	0,0349	9,40g pro mm	0,68 – 18,12
Alter			0,5749	0,38g pro a	-0,97 – 1,74
RR			0,0002	105,60g	52,14 – 159,06
NN-Gewicht	72	0,424	<0,0001	13,41g pro g	7,67 – 19,15
Alter			0,0171	2,06g pro a	0,38 – 3,74
RR			0,1992	47,37g	-25,55 – 120,28

Tabelle 21: Lineares Regressionsmodell mit Zielparameter Herzgewicht – Einflussfaktoren in Zweierkombination plus Knotenparameter: Gewicht, RR, Alter

RR = Bluthochdruck; Durchm.summe: Knotendurchmessersumme

In Tabelle 22 lässt sich erkennen, dass der Einfluss des Alters durch die Zunahme von Knotenparametern in seiner Wirkung beeinträchtigt wird und umgekehrt auch das Alter den Großteil des Einflussverlustes der Knotenparameter ausmacht, somit also eine starke Abhängigkeit nahelegt. Die Kombination aus Gewicht und Knotenparametern führt hingegen zu einer Stärkung beider Faktoren im Modell.

Das Nebennierengewicht konnte stets als sehr starker Einflussfaktor mit einer Zunahme von R^2 um je 15-20% bestätigt werden und zeigte lediglich in der Kombination mit Gewicht und RR einen verhältnismäßig hohen p-Wert von $p=0,09$. (Tab. 21)

Einflussfaktor	N von 209		Herzgewicht			
			R^2	p-Wert	Regressions-Koeff.	95% Konf.-Interv.
Alter	209		0,049	0,0012	1,59g pro a	0,64 – 2,55
Knotenanzahl	209		0,062	0,0923	1,47g pro Knoten	-0,24 – 3,19
Alter				0,0243	1,21g pro a	0,16 – 2,26
Durchm.summe	209		0,067	0,0529	0,79g pro mm	-0,01 – 1,59
Alter				0,0111	1,30g pro a	0,30 – 2,30
Größter Knoten	209		0,060	0,1265	4,26g pro mm	-1,21 – 9,72
Alter				0,0025	1,50g pro a	0,53 – 2,46
NN-Gewicht	98		0,327	<0,0001	12,58g pro g	8,37 – 16,80
Alter				0,0018	2,00g pro a	0,77 – 3,23
Gewicht	207		0,339	0,0010	3,92g pro kg	3,17 – 4,68
Knotenanzahl	207		0,370	0,0019	2,08g pro Knoten	0,77 – 3,38
Gewicht				<0,0001	3,89g pro kg	3,15 – 4,63
Durchm.summe	207		0,365	0,0042	0,94g pro mm	0,30 – 1,57
Gewicht				<0,0001	3,87g pro kg	3,13 – 4,61
Größter Knoten	207		0,352	0,0450	4,63g pro mm	0,10 – 9,16
Gewicht				<0,0001	3,90g pro kg	3,15 – 4,65
NN-Gewicht	98		0,469	0,0013	6,96g pro g	2,79 – 11,14
Gewicht				<0,0001	3,96g pro kg	2,69 – 5,23

Tabelle 22: Lineares Regressionsmodell mit Zielparameter Herzgewicht – Einflussfaktoren Alter bzw. Gewicht mit Nebennierenparametern
Durchm.summe: Knotendurchmessersumme

3.3.4 Knotenparameter

In den folgenden Kapiteln werden die Nebennierenparameter als Zielgrößen für lineare Regressionsmodelle verwendet, um eine Übersicht über die Abhängigkeiten mit den kardiovaskulären Parametern zu schaffen, welche die Diskussion vereinfachen soll. Auf die Abhängigkeiten der Nebennierenparameter untereinander wird nicht eingegangen, da diese als selbstverständlich vorausgesetzt wird.

3.3.4.1 Knotenanzahl

Untenstehende Tabelle zeigt zunächst die Kombination aller vier univariat relevanten Einflussfaktoren in einer linearen Regressionsanalyse mit Zielparameter Knotenanzahl sowie die schrittweise Reduktion der Faktoren um die Coronarsklerose und den Bluthochdruck, die in einem Modell aus **Alter** und **Leberparenchym** endet, welches die Variabilität kaum minder gut erklärt als das Ausgangsmodell und zudem nur mehr p-Werte von $<0,0001$ (Alter) und $0,0014$ (Leberparenchym) enthält. Zu beachten sind die letzten beiden Zeilen der Tabelle, in welchen die Analyse des gleichen Modells mit verschiedener Fallzahl durchgeführt wurde. Zur besseren Vergleichbarkeit mit den Modellen, die den Faktor Bluthochdruck einschließen, wurden die für RR fehlenden Werte durch die Variante N=74 (vorletzte Zeile) berücksichtigt. Wurde in der Folge das Kollektiv auf die Anzahl der vorhandenen Fälle erweitert, so sank das Bestimmtheitsmaß deutlich von $R^2=0,34$ auf $R^2=0,23$ (Tabelle 23).

Einflussfaktor	N von 209	Knotenanzahl			
		R ²	p-Wert	Regressions-Koeff.	95% Konf.-Intervall
Alter	209	0,179	<0,0001	0,26 pro a	0,18 – 0,34
Leberparenchym	131	0,031	0,0439	3,84	0,11 – 7,58
RR	122	0,114	0,0001	8,16	4,05 – 12,27
Coronarsklerose	209	0,032	0,0100	4,05	0,98 – 7,12
Alter CorSkl RR Leberparenchym	74	0,374	<0,0001 0,1315 0,1385 0,0044	0,32 pro a -4,21 3,84 6,41	0,18 – 0,47 -9,71 – 1,29 -1,27 – 8,95 2,06 – 10,75
Alter RR Leberparenchym	74	0,352	<0,0001 0,2743 0,0025	0,27 pro a 2,73 6,83	0,14 – 0,40 -2,21 – 7,68 2,48 – 11,18
Alter Leberparenchym	74*	0,341	<0,0001 0,0014	0,30 pro a 7,18	0,19 – 0,42 2,88 – 11,49
Alter Leberparenchym	131	0,230	<0,0001 0,0166	0,27 pro a 4,10	0,18 – 0,37 0,76 – 7,45

Tabelle 23: Lineares Regressionsmodell mit Zielparameter Knotenanzahl – Einflussfaktoren Alter, Leberparenchym, Bluthochdruck und Coronarsklerose

Entwicklung des stabilsten Modells; zu beachten ist die unterschiedliche Selektion (Spalte 2), entstehend durch „missing values“ im Bereich der Variablen RR und Leberparenchym; RR=Bluthochdruck

*N=74: hier nur für Patienten, für die RR-Anamnese und Leberparenchymwert vorlag

3.3.4.2 Summe der Knotendurchmesser

Ausgehend von den relevanten Einflussfaktoren der Univariateanalyse wurde auch hier zunächst ein multivariates Modell mit Alter, Coronarsklerose, RR und Leberparenchym erstellt, welches ein Bestimmtheitsmaß von 29% bei sehr unterschiedlichen p-Werten erreichte. Durch Wegnahme des Faktors Coronarsklerose büßte das Modell nichts von seiner Erklärungskraft ein. (Tab. 24, Block 2) Ein mit $R^2=0,27$ ähnliches Niveau an Variabilitätserklärung wies das Modell aus **Alter** und **Leberparenchym** auf, dem durch den Faktor RR bei $p=0,11$ nur $\Delta R^2=2,6\%$ hinzugefügt werden konnte. (Tab. 24, Block 3) Zu beachten ist, dass diese vergleichenden Untersuchungen unter Angleichung der Fallzahl gemäß der „missing values“ durchgeführt wurden und dass die entstehenden Werte durch Änderung der Fallzahl stark verändert wurden. (s. Tab. 24, Block 4)

Einflussfaktor	N von 209	Knotendurchmessersumme			
		R ²	p-Wert	Regr.-Koeff.	95% Konf.-Interv.
Alter	209	0,090	<0,0001	0,37mm pro a	0,21 – 0,54
Leberparenchym	131	0,024	0,0745	6,93mm	-0,70 – 14,55
RR	122	0,097	0,0005	14,32mm	6,42 – 22,22
Coronarsklerose	209	0,016	0,0658	5,90mm	-0,39 – 12,20
Alter CorSkl RR Leberparenchym	74	0,293	0,0138 0,9637 0,1320 0,0029	0,37mm pro a 0,25mm 7,83mm 13,51mm	0,08 – 0,66 -10,78 – 11,29 -2,42 – 18,08 4,80 – 22,22
Alter RR Leberparenchym	74	0,293	0,0046 0,1110 0,0025	0,37mm pro a 7,90mm 13,49mm	0,12 – 0,62 -1,86 – 17,65 4,91 – 22,06
Alter RR	74*	0,194	0,0145 0,0524	0,33mm pro a 10,13mm	0,07 – 0,60 -0,11 – 20,36
RR Leberparenchym	74	0,207	0,0042 0,0076	13,85mm 12,38mm	4,52 – 23,18 3,39 – 21,36
Alter Leberparenchym	74*	0,267	0,0002 0,0012	0,45mm pro a 14,50mm	0,22 – 0,69 5,91 – 23,08
Alter Leberparenchym	131	0,153	<0,0001 0,0434	0,45mm pro a 7,36mm	0,25 – 0,65 0,22 – 14,49
Alter RR	122	0,192	0,0003 0,0948	0,41mm pro a 7,15mm	0,19 – 0,62 -1,26 – 15,56
Alter	122*	0,173	<0,0001	0,49mm pro a	0,30 – 0,68
RR	74*	0,123	0,0022	15,39mm	5,72 – 25,07

Tabelle 24: Lineares Regressionsmodell mit Zielparameter Knotendurchmessersumme – Einflussfaktoren Alter, Leberparenchym, Bluthochdruck und Coronarsklerose

Entwicklung des stabilsten Modells; zu beachten ist die unterschiedliche Selektion (Spalte 2), entstehend durch „missing values“ im Bereich der Variablen RR und Leberparenchym; RR=Bluthochdruck

*N=74: hier nur für Patienten, für die RR-Anamnese und Leberparenchymwert vorlag

*N=122: hier nur für Patienten, für die eine RR-Anamnese vorlag

3.3.4.3 Größter Knotendurchmesser

Ausgehend von den schon gemachten Erfahrungen wurde zur Erstellung des multivariaten linearen Modells mit Zielparameter größter Knotendurchmesser auch der Parameter Leberparenchym mit einbezogen, der univariat nur eine geringe Tendenz in Richtung Beeinflussung gezeigt hatte. Aus dem dadurch entstehenden Modell mit Alter, **RR** und **Leberparenchym** ($R^2=0,22$) wurde in einem zweiten Schritt ein mit $R^2=0,21$ fast ebenbürtiges Modell ohne den Faktor Alter gewonnen, welches unter den untersuchten als das stabilste imponierte ($p<0,01$) (Tabelle 25).

Einflussfaktor	N von 209	Größter Knoten			
		R ²	p-Wert	Regressions-Koeff.	95% Konf.-Interv.
Alter	209	0,017	0,0624	0,02mm pro a	-0,00 – 0,05
Leberparenchym	131	0,010	0,2607	0,65mm	-0,49 – 1,78
RR	122	0,064	0,0048	1,42mm	0,44 – 2,40
Alter	74	0,220	0,2976	0,02mm pro a	-0,02 – 0,05
RR			0,0370	1,42mm	0,09 – 2,75
Leberparenchym			0,0039	1,75mm	0,58 – 2,92
RR	74	0,208	0,0063	1,71mm	0,50 – 2,92
Leberparenchym			0,0049	1,70mm	0,53 – 2,87
Alter	122	0,076	0,2265	0,02mm pro a	-0,01 – 0,05
RR			0,0458	1,11mm	0,02 – 2,21
Alter	74*	0,120	0,4569	0,01mm pro a	-0,02 – 0,05
RR			0,0165	1,71mm	0,32 – 3,10
Leberparenchym	74*	0,119	0,0026	1,90mm	0,68 – 3,11
RR	74*	0,114	0,0033	1,92mm	0,66 – 3,18

Tabelle 25: Lineares Regressionsmodell mit Zielparameter Größter Knoten –Einflussfaktoren Alter, Leberparenchym und Bluthochdruck

Entwicklung des stabilsten Modells; zu beachten ist die unterschiedliche Selektion (Spalte 2), entstehend durch „missing values“ im Bereich der Variablen RR und Leberparenchym; RR=Bluthochdruck

*N=74: hier nur für Patienten, für die RR-Anamnese und Leberparenchymwert vorlag

3.3.5 Nebennierengewicht

Um zu einer möglichst stabilen linearen Modellierung des Nebennierengewichts zu kommen, die die wichtigsten Abhängigkeiten verdeutlichen würde, wurde zunächst versucht, das Feld der univariat relevanten Einflussfaktoren zu verkleinern. Das **Körpergewicht** wurde bei aussagekräftigerem p-Wert und Bestimmtheitsmaß dem BMI vorgezogen. Außerdem wurde

die weitgehende Abbildung der Faktoren Lebergewicht und Größe durch das Körpergewicht gezeigt, die in jeweiliger Kombination das Bestimmtheitsmaß des univariaten Modells mit Faktor Gewicht kaum erhöhten ($R^2=20\%$ bzw. 22% im Vergleich zu 20% , s. Tab.30, Block 2). Dies wurde in weiteren, hier nicht aufgeführten Analysen bestätigt.

Das Bestimmtheitsmaß des Modells aus Gewicht, RR und Geschlecht betrug 49% und wurde durch die vereinfachte Variante mit den Einflussfaktoren **RR** und **Geschlecht** mit $R^2=47\%$ bei p-Werten $<0,0001$ ebenfalls fast erreicht (Tabelle 26).

Einflussfaktor	N von 209	NN-Gewicht			
		R^2	p-Wert	Regressions-Koeff.	95% Konf.-Intervall
Größe	98	0,14	0,0002	2,47g pro 10cm	1,23 – 3,71
Gewicht	98	0,195	<0,0001	0,13g pro kg	0,08 – 0,19
BMI	98	0,114	0,0007	0,36g pro kg/m^2	0,16 – 0,56
Lebergewicht	98	0,078	0,0055	1,45g pro 500g	0,09 – 0,49
Geschlecht	98	0,292	<0,0001	-6,71g	-8,82 – -4,59
RR	72	0,157	0,0006	4,40g	1,97 – 6,82
Gewicht Lebergewicht	98	0,198	0,0003 0,5469	0,15g pro kg -0,42g pro 500g	0,07 – 0,23 -1,78 – 0,95
Gewicht Größe	98	0,219	0,0025 0,0884	0,10g pro kg 0,12g pro cm	0,04 – 0,17 -0,02 – 0,27
Gewicht RR Geschlecht	72	0,485	0,1107 0,0002 <0,0001	0,05g pro kg 3,93g -5,55	-0,01 – 0,10 1,95 – 5,92 -7,86 – -3,24
Gewicht RR	72	0,310	0,0002 0,0037	0,11g pro kg 3,41g	0,06 – 0,17 1,15 – 5,68
Gewicht Geschlecht	98	0,337	0,0126 <0,0001	0,07g pro kg -5,31g	0,02 – 0,13 -7,64 – -2,98
Gewicht Geschlecht	72*	0,367	0,0182 0,0002	0,08g pro kg -5,06g	0,01 – 0,14 -7,58 – -2,53
RR Geschlecht	72	0,465	<0,0001 <0,0001	4,33g -6,45g	2,38 – 6,27 -8,50 – -4,41

Tabelle 26: Lineares Regressionsmodell mit Zielparameter NN-Gewicht – Einflussfaktoren Gewicht, RR und Geschlecht

Man beachte die unterschiedliche Selektion (Spalte 2), entstehend durch „missing values“ im Bereich der Variablen RR und Leberparenchym; RR=Bluthochdruck

*N=72: hier nur für Patienten, für die RR-Anamnese und NN-Gewicht vorlag

4 Diskussion

In diesem Kapitel werden aufgrund der Komplexität der Untersuchungen zunächst die wesentlichen Ergebnisse dieser Arbeit zusammenfassend herausgestellt und interpretiert. Im Verlauf wird der Bezug zu in der Vergangenheit erstellten Studien ähnlicher Zielsetzung hergestellt. Abschließend wird auf etwaige Limitationen des Projekts eingegangen.

4.1 Interpretation der eigenen Ergebnisse

Für die Darstellung der Ergebnisse soll nochmals explizit darauf hingewiesen werden, dass die erstellten multivariaten Modelle nicht in erster Linie dem Zweck der kausalen Erklärung der kardiovaskulären Zielgröße dienten, sondern ein möglichst aussagekräftiges, aber einfaches Modell liefern sollten, um einen potentiellen zusätzlichen Nutzen der Nebennierenparameter untersuchen zu können.

Deskription

Mit einer durchschnittlichen Knotenanzahl von 14, einer Spannweite von 0 bis 56 Knoten pro Fall und einer Prävalenz von 95% aller Fälle wurden in der vorliegenden Studie Knoten der Nebenniere in einem sehr hohen Ausmaß detektiert. Die Knotenanzahl war hochsignifikant mit dem Alter korreliert ($p < 0,0001$). Diese Zunahme mit dem Alter zeigte sich allerdings über das 8. Lebensjahrzehnt hinaus rückläufig.

Auch die Summe der Knotendurchmesser mit durchschnittlich 24mm zeigte sich hochsignifikant mit dem Alter korreliert ($p < 0,0001$) und zeigte eine rückläufige Tendenz nach dem 80. Lebensjahr. Ein Unterschied zwischen den Geschlechtern wurde weder für die Anzahl noch die Durchmessersumme der Knoten nachgewiesen.

Der größte Knotendurchmesser, der durchschnittlich Werte von 3,5mm bei einem Maximum von 21mm annahm, ließ ebenfalls keinen Geschlechtsunterschied erkennen, auch der Einfluss des Alters zeigte sich hier mit $p = 0,06$ geringer ausgeprägt.

Das Nebennierengewicht mit meist Werten zwischen 8 und 25 Gramm zeigte sich als klar vom Geschlecht abhängig ($p < 0,0001$), aber unbeeinflusst vom Alter.

Bluthochdruck

Für die untersuchten Parameter Knotenanzahl, Summe der Knotendurchmesser und größter Knotendurchmesser ergaben sich in der univariaten Analyse Hinweise auf hochgradige Zusammenhänge mit dem Zielparameter Bluthochdruck, die sich allerdings unter Berücksichtigung der weiteren erhobenen Einflussfaktoren Alter, BMI und Coronarsklerose im

Rahmen einer multivariaten Regressionsanalyse relativierten. Dieser Widerspruch war in erster Linie auf den Störfaktor Alter zurückzuführen, welcher hochgradig sowohl mit den Nebennierenknotenparametern als auch mit dem Auftreten von Bluthochdruck in der untersuchten Kohorte korrelierte. Diese Korrelation scheint am schwächsten ausgeprägt mit dem größten Knotendurchmesser vorzuliegen; dies mag darauf zurückzuführen sein, dass große Knoten u.a. das Vorhandensein von Adenomen am deutlichsten wiedergeben, die nicht notwendigerweise erst im hohen Alter auftreten und teilweise einen funktionellen Einfluss haben. Möglicherweise ist die Größe eines Knotens im Gegensatz zum gehäuften Vorkommen auch weniger Ausdruck eines degenerativen Geschehens und damit nicht in gleichem Maße vom Alter abhängig.

Einen sich in der multivariaten Analyse bestätigenden großen Einfluss hatte der Faktor Nebennierengewicht, der sich nicht allein durch die Korrelation mit dem BMI bzw. Körpergewicht erklären ließ, sondern über diese bei weitem hinausging.

Coronarsklerose

Die in der Univariateanalyse vorhandenen Anhaltspunkte für eine signifikante bzw. angedeutete Korrelation von Knotenanzahl bzw. Knotendurchmessersumme mit dem Zielparameter Coronarsklerose ließen sich in der multivariaten logistischen Regression unter Einbeziehung der Faktoren Alter und Bluthochdruck nicht reproduzieren. Gleiches galt auch schon für die Kombination mit nur entweder Alter oder Bluthochdruck. Dies weist auf einen Zusammenhang der Knotenparameter sowohl mit dem Alter als auch mit dem Bluthochdruck hin, ließe sich aber möglicherweise auch durch die gegenseitige Abhängigkeit der Faktoren Alter und Bluthochdruck erklären, wenn der Zusammenhang tatsächlich nur mit einem der beiden bestünde. Sowohl der größte Knoten als auch das Nebennierengewicht hatten schon in der Univariateanalyse keinen Zusammenhang mit der Coronarsklerose angedeutet.

Herzgewicht

Die Univariateanalyse mit Zielparameter Herzgewicht hatte die Knotenanzahl, die Knotendurchmessersumme ($p < 0,01$), den größten Knotendurchmesser ($p = 0,058$) und das Nebennierengewicht ($p < 0,0001$) als unterschiedlich starke Einflussfaktoren im Modell identifiziert.

In der Kombination mit dem Modell aus Gewicht und Alter ließ sich der Hinweis auf einen Zusammenhang für die Knotenanzahl, die Knotendurchmessersumme und den größten Knoten nicht reproduzieren. In weiteren Analysen konnte gezeigt werden, dass dies aller

Wahrscheinlichkeit nach durch die starke Abhängigkeit der Knotenparameter vom Faktor Alter bedingt war (Tab. 29). Nicht außer Acht zu lassen ist dabei, dass für letzteren wiederum eine sehr starke Verknüpfung mit der Anwesenheit einer Hypertension gezeigt wurde.

Das Nebennierengewicht konnte sich auch im multivariaten Modell als sehr wesentlicher Einflussfaktor etablieren. Seine Hinzunahme ging zu Lasten der Signifikanz des Bluthochdrucks im Modell, so dass hier von einer Abhängigkeit ausgegangen werden kann, allerdings ließ sich ein hohes Bestimmtheitsmaß nur durch die Kombination beider erreichen. Auch in diesem Fall unterstützen die vorhandenen Daten also die Annahme eines Zusammenhangs von Nebennierengewicht und Bluthochdruck.

Knotenparameter

Wurden die Knotenparameter als Zielgröße verwendet, ließen sich für die Knotenanzahl und die Knotendurchmessersumme unter den untersuchten Faktoren das Alter und der Zustand des Leberparenchyms als wichtigste Vorhersageparameter etablieren, wenn auch mit recht niedrigem Bestimmtheitsmaß ($R^2=23$ bzw. 15%). Das Ausmaß des größten Knotens wurde am besten durch ein Modell aus Bluthochdruck und Leberparenchym erklärt, wiederum mit einem R^2 von nur rund 20%. Die hier wie im univariaten Modell auffallenden Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang mit dem Bluthochdruck könnten mit dem Einschluss von Adenomen in die Studie erklärt werden.

Ins Auge stach vor allem die Bedeutung des Faktors Leberparenchym, der bisher nicht in diesem Maße in Erscheinung getreten war.

Nebennierengewicht

Ein mit zwei Faktoren und einem Bestimmtheitsmaß von $R^2=47\%$ erstelltes Modell zur Vorhersage des Nebennierengewichts wies die Parameter Bluthochdruck und Geschlecht als den anderen überlegen aus.

Aldosteron

Die Untersuchung des postmortalen Aldosteronwertes im Serum ergab Werte, deren Größe im Vergleich zur Messung bei Lebenden vergleichbar und damit plausibel war. Eine Abnahme mit zunehmendem zeitlichem Abstand der Blutentnahme vom Todeszeitpunkt, die sich als eher gering herausstellte, war erwartet worden, selbst wenn Aldosteron als Steroidhormon auch postmortal eine recht lange Halbwertszeit aufweist. Sämtliche gefundenen Zusammenhänge

stellten sich bei niedrigem Bestimmtheitsmaß als nicht sehr bedeutend dar. Allerdings zeigte sich konsistent eine negative Korrelation mit dem Alter und sämtlichen kardiovaskulären Parametern. Hierbei sollte wie in den folgenden Kapiteln auch beachtet werden, dass eine hohe Interdependenz aller dieser Faktoren besteht. Außerdem ergab sich ein Zusammenhang für die Diagnose einer Leberzirrhose mit hohen Aldosteronwerten.

Vor dem Hintergrund, dass Abb. 12a keinen Hinweis auf prämortalen Stress als überragenden Einflussfaktor liefert, könnte man beispielsweise hypothetisch folgern, dass eine verringerte Aldosteronkonzentration eine kompensatorische Reaktion auf einen Bluthochdruck anderer Genese darstellt. Aufgrund der Unsicherheit dieser nicht etablierten Messung ist dies allerdings als spekulativ einzustufen. Dennoch sollten diese Ergebnisse nicht unerwähnt bleiben, um mögliche zukünftige Analysen zu erleichtern, auch wenn der gemessene Aldosteronwert offensichtlich für die vorgenommenen Untersuchungen der Nebennieren nicht hilfreich war.

Zusammenfassung:

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in univariaten Analysen bis auf wenige Ausnahmen stets signifikante Hinweise auf Zusammenhänge zwischen Knotenparametern und kardiovaskulären Parametern zu erkennen waren, die sich allerdings ausnahmslos durch die Kombination mit weiteren Einflussfaktoren relativierten bzw. nicht mehr als signifikant nachweisbar darstellten. Hierbei stellte sich als größter Störfaktor bzgl. der Knotenparameter das Alter heraus. Offen blieb allerdings, ob dieser Störfaktor als Confounder den Zusammenhang in der univariaten Analyse nur vortäuschte, oder ob das Alter so viel stärker mit der jeweiligen Zielgröße korrelierte, dass der geringere Einfluss der ebenfalls mit dem Alter korrelierten Knotenparameter dadurch überdeckt wurde. Nicht zuletzt aufgrund der Abhängigkeiten sämtlicher benutzter kardiovaskulärer Parameter untereinander ließen sich einzelne Zusammenhänge nur schwer isolieren und nachweisen.

Anders stellte sich die Situation bei der Analyse des Nebennierengewichts dar. Trotz offensichtlicher Abhängigkeiten von BMI und Bluthochdruck behauptete sich der Faktor Nebennierengewicht in den Analysen mit Zielgröße RR und Herzgewicht als hochsignifikanter Einflussfaktor im Modell. Hingegen zeigte sich schon in der univariaten Analyse kein Zusammenhang mit der Coronarsklerose.

Die zusätzlich durchgeführten Analysen mit den Nebennierenparametern als Zielgröße bestätigten die oben genannten Hauptstörfaktoren. Zusätzlich zeigte sich interessanterweise das Leberparenchym als relevanter Prädiktor der Knotenparameter. Hiermit ergibt sich ein

Hinweis darauf, dass das Auftreten von Knoten in der Nebenniere mit dem Lebensstil zusammenhängen könnte. Ursächlich wäre ein Hyperinsulinismus als Folge von kohlenhydratreicher Ernährung in Betracht zu ziehen, wie es beispielsweise von Reincke et al. postuliert wurde (71).

Die Ergebnisse lassen vermuten, dass eine gegenseitige Beeinflussung von Nebennierenknoten und Bluthochdruck bzw. kardiovaskulären Parametern nur in recht geringem Maße vorhanden ist, auch wenn in univariaten Analysen zunächst signifikante Korrelationen ins Auge stechen mögen. Die für den größten Knoten etwas verstärkte Tendenz könnte sich durch den Einschluss von hormonell aktiven Adenomen in diese Studie erklären lassen. Damit drängt sich die Spekulation auf, dass knotige Veränderungen der Nebenniere eine Folge des Alterns in „ungesundem“ Lebensstil mit der Folge eines metabolischen Syndrom einschließlich einer endothelialen Dysfunktion darstellen könnten, auch wenn die Nebennierenknotenparameter dieser Arbeit keine Korrelation mit dem BMI aufwiesen.

Die in verschiedensten Modellen signifikant nachgewiesene Verknüpfung von Nebennierengewicht und Bluthochdruck bzw. Herzgewicht erfordert Erklärungsmodelle. Eine Verbindung dürfte die Nebennierenrinden-Hyperplasie darstellen, die in ihrer diffusen Ausprägung wie auch als ACTH-unabhängige makronoduläre Hyperplasie mit verwaschenen Knotengrenzen bei Hypercortisolismus in dieser Arbeit nur durch das Nebennierengewicht erfasst wird. Geht man davon aus, dass die Zona fasciculata den größten Teil der Nebennierenrinde ausmacht und somit den größten Einfluss auf das Nebennierengewicht durch Hyperplasie bzw. Hypertrophie hat, müssen ursächlich ACTH-abhängige oder Insulin- bzw. IGF-abhängige Mechanismen in Betracht gezogen werden. Einen weiteren Einflussfaktor könnten funktionelle Adenome darstellen, die je nach Größe u.U. auch vom Parameter Gewicht erfasst werden dürften, sofern nicht eine reaktive Hypotrophie des Restgewebes vorliegt.

Aus radiologischen Studien ist außerdem bekannt, dass sich das Nebennieren-Volumen im Rahmen verschiedener Erkrankungen erhöht: Korrelationen mit erhöhtem Nebennieren-Volumen wurden beispielsweise gefunden für maligne Erkrankungen durch vermutete reaktive Hyperplasie (132), für Typ 2 Diabetes mellitus und vermehrtes viszerales Fett (133), in zwei von drei Fall-Kontroll-Studien für unipolare Depression (134) und für somatische Symptome bei Depression (135). Die Verbindung zur Depression ist im Zusammenhang mit dieser Arbeit nicht

uninteressant, da diese gerne als Risikofaktor für eine arterielle Hypertonie gesehen wird (136). Wenig überraschend fand sich auch eine Korrelation für das ACTH-abhängige Cushing-Syndrom (137) und die bilaterale Hyperplasie bei primärem Hyperaldosteronismus (138). Nougaret et al. zeigten ein fast verdoppeltes Nebennieren-Volumen bei Sepsis-Patienten, wobei das Ausbleiben dieser Organvergrößerung mit einer erhöhten Sterblichkeit einherging (139, 140). Allerdings ist bei einer Sepsis die Nebenniere schon makromorphologisch so verändert (Anschwellung; fehlende Abgrenzbarkeit von Mark und Rinde; Verfärbung), dass deren Gewicht oder Volumen nur als extrem grober Parameter bezeichnet werden kann.

4.2 Vergleich mit bisherigen Studien

Es gab in der Vergangenheit mehrfach Versuche, einen Zusammenhang zwischen knotigen Nebennierenveränderungen und kardiovaskulären Parametern im Rahmen von Obduktionsstudien zu untersuchen. Diese wurden allerdings nach 1970 selten, so dass es nur drei Studien neueren Datums (Tracy/White; Saeger bzw. Reinhard et al.) gibt, von denen zwei auf dem gleichen Datensatz beruhen und auf welche im Folgenden bevorzugt eingegangen wird (84, 141, 142). Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Ergebnisse bisheriger Untersuchungen etwa so vielfältig sind wie die Anzahl der Studien. So gibt es kaum zwei Veröffentlichungen, die sich in allen Hauptaussagen gegenseitig stützen. Bezüglich eines Zusammenhangs knotiger Veränderungen der Nebennierenrinde und Bluthochdruck gibt es allerdings mehr befürwortende Studien (84, 95, 143-146) als widersprechende (93, 97).

Ein Kritikpunkt, den schon einige Autoren dieser Obduktionsstudien zu den jeweils früheren Studien anbringen, ist die uneinheitliche Definition sowohl der Nebennieren-Knoten bzw. der knotigen Nebennieren-Hyperplasie als auch der Kriterien für die kardiovaskuläre Einteilung (110, 141, 145), da beispielsweise für die Annahme einer arteriellen Hypertonie entweder Patientenakten zu Rate gezogen wurden (95) oder aber das Herzgewicht interpretiert wurde (96). Eine Auswahl der unterschiedlichen Terminologie liefern Reinhard et al.: „Nodular hyperplasia“, „adenomatous hyperplasia“, „microadenoma“, „micronodular hyperplasia“ oder „macronodular hyperplasia“ (141).

Außerdem kritisiert Dobbie, dass Vorgängerstudien in der Regel mit nur einem Schnitt durch das Organ gearbeitet hätten (110). Tracy et al. wiederum arbeiteten beispielsweise mit einer Diagnose per Blickvergleich, die die Nebennieren in unterschiedliche Knoten-Kategorien einteilte (142). Dies erschwert einen konkreten Vergleich alter Studien und führte zur Absicht,

in der vorliegenden Arbeit die Knoten objektiv nachvollziehbar zu quantifizieren. Durch eine Zählung der Knoten entfällt auch die Versuchung, nur Anwesenheit und Abwesenheit von Knoten abzugrenzen und damit widersprüchliche Ergebnisse zu erreichen (84, 141). Dies wäre bei einer Knotenprävalenz von etwa 95% allerdings ohnehin nicht sinnvoll erschienen. Da auch eine makroskopische eindeutige Differenzierung von Adenom und „Knoten“ gewagt erscheint, wurde in der vorliegenden Untersuchung außerdem jeder Knoten einschließlich derer im Nebennierenmark, die meist geweblich Rindenparenchym entsprechen dürften, erfasst, um klare Definitionen zu behalten und beispielsweise im Mark liegende große Knoten oder Adenome zu berücksichtigen. Durch die Kategorie „größter Knotendurchmesser“ wurde versucht, funktionell möglicherweise aktiven Nebennierenadenomen Rechnung zu tragen.

Eine Auswahl von 17 älteren Studien aus den 1930er bis frühen 1960er Jahren zum Zusammenhang der Nebennierenrindenhyperplasie mit Bluthochdruck bespricht Russell (145). Er unterstellt technische Mängel bei den Studien, die keinen Zusammenhang von Nebennierenrinden-Alterationen mit Bluthochdruck herstellen (97, 147-152), und stellt eine Mehrzahl an Studien vor, die einen Zusammenhang von Bluthochdruck mit entweder Nebennierengewicht oder kortikalem Lipidüberschuss bzw. von Bluthochdruck mit einer Nebennierenrinden-Pathologie herstellen. Einige dieser Arbeiten beschreiben einen Zusammenhang von Bluthochdruck und einer „nodulären Hyperplasie“ (95, 153-157). Russell selbst kritisiert das vordergründige Problem aller dieser Studien, denen es an klaren Definitionen und einer eindeutigen Nomenklatur mangelte (145). So werden keine klaren bzw. gar keine Grenzen gezogen zwischen unterschiedlichen Formen der Nebennierenrinden-Hyperplasie, so dass aus der Menge der Studien letztlich nur eine vage „Nebennierenrinden-Veränderung“ als gemeinsames Kriterium herausgelesen werden kann.

Hinzu kommt, dass einige veröffentlichte Arbeiten ausschließlich retrospektiv erhobene Daten von Sektionen interpretieren und somit in diesen Fällen keine fokussierte Untersuchung der Nebennieren stattgefunden hat (97, 144, 145).

Dies mag auch einer der Gründe für die sehr geringe Prävalenz der Nebennieren-Knoten in früheren Untersuchungen sein, die gerne auch unter 1% lag (145). Erst Reinhard et al. konnten das Auftreten von knotigen Veränderungen in über 50% der Fälle beschreiben (141). Dieses vermehrte Auffinden von Knoten der Nebennierenrinde im Zeitverlauf lässt sich vermutlich durch die gesteigerte Aufmerksamkeit für diese Veränderungen bzw. die Nebenniere an sich und unterschiedliche Definitionen erklären. Da die vermeintliche Zunahme an Knoten allerdings vor allem in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts stattfand, könnte man auch auf den Gedanken einer Lebensstil-induzierten Knotenbildung kommen, der sich auch mit der

Korrelation von Knotenparametern und Leberparenchymalteration in der vorliegenden Arbeit in Einklang bringen ließe und im Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom auch an anderer Stelle schon beschrieben wurde. Ein vorstellbarer Mechanismus ist die Induktion knotiger Veränderungen durch einen gestörten Glucosestoffwechsel mit Hyperinsulinismus (71).

Eine weitere Möglichkeit, das vermehrte Auftreten von Nebennieren-Knoten zu erklären, wäre die demographische Veränderung hin zu einer älteren Bevölkerung. Allerdings gibt es auch diesbezüglich unterschiedliche Ergebnisse. Einige Autoren beschreiben eine **Zunahme der Knoten im Altersverlauf** (94, 110, 142, 145, 158), andere hingegen konnten dies nicht nachweisen (141, 152). Ein Großteil der Veröffentlichungen berücksichtigt das Alter überhaupt nicht (95, 144, 159). In der vorliegenden Studie ließ sich eine klare Korrelation von Alter und Nebennierenknoten nachweisen. Fraglich ist, ob hier ein direkter kausaler Zusammenhang vorliegt oder ob dies auf eine Korrelation des Alters mit sowohl Knoten als auch mit diesen kausal zusammenhängenden Faktoren zurückzuführen ist. Es gibt hierbei mehrere vorstellbare Möglichkeiten der Verbindung. Erstens gab es die Ansicht, Knotenbildung sei ein „**natürlicher Prozess des Alterns**“ (160). Zweitens ist der Faktor Zeit auch wesentlich für die Entstehung von **Mutationen**, die sich in einer veränderten Morphologie äußern können. Drittens führt eine längere Lebenszeit zu einer **Anhäufung beispielsweise kardiovaskulärer Risikofaktoren** und metabolischer Veränderungen, die außerdem mit steigendem Alter über eine entsprechend längere Zeit bestehen und sich demnach in höherem Maße auswirken können. Eine beliebte These hierzu stellt die **Arteriosklerose** in den Mittelpunkt der Überlegungen. Dobbie fand eine vermehrte lokale Arteriopathie bei nodulärer Hyperplasie der Nebennierenrinde und spekulierte, dass in der nodulären Hyperplasie die Reaktion auf eine ischämische Atrophie bei Gefäßveränderungen zu sehen sei (110). Umgekehrt sah Wexler, der ähnliche Beobachtungen an Ratten machte, wie die meisten Zeitgenossen die knotigen Veränderungen als ursächlich für die Arteriosklerose, (161). Sasano konnte außerdem das Beieinanderliegen nodulärer und atrophischer Foci bei älteren Personen mit stenosierender Arteriosklerose nachweisen (162). Dobbie führte es auch auf die verminderte Durchblutung und die damit verringerte ACTH-Versorgung zurück, dass trotz in-vitro nachgewiesener Funktionalität hyperplastischer Knoten (141, 160, 163-165) kein Überschuss an Steroiden gebildet wird (110). Aus dieser fehlenden funktionellen Relevanz schlussfolgerten Reinhard et al. 1996, dass es sich bei kleinen Knoten der Nebennierenrinde um eine harmlose strukturelle Variante handle (141). Ferrari und Mantero beschrieben 2005 nicht nur eine höhere Cortisol/DHEAS-Rate und eine verringerte Dicke der Zona reticularis mit zunehmendem Alter, sondern stellten die Hypothese auf, dass

im Alter vermehrt auftretende mikrohämorrhagische Ereignisse für die Zunahme an meist hormonell inaktiven Nebennierenknoten verantwortlich sein könnten (17).

Im Folgenden soll versucht werden, einen kleinen **chronologischen Überblick** über die Ergebnisse einiger bisheriger Studien zum Zusammenhang von Knoten der Nebennierenrinde und kardiovaskulären Parametern zu geben. Dabei sollte nicht vergessen werden, dass die Definitionen der „Knoten“ durchaus variieren können. Vorausgeschickt sei ein weiterer Kritikpunkt, da in der Regel nur sehr einfache statistische Verfahren wie der Chi-Quadrat-Test zur Nutzung kamen, die keinerlei Rückschlüsse auf die Stärke eventuell vorhandener Korrelationen zulassen. Außerdem waren die verwendeten statistischen Mittel gewöhnlich nicht in der Lage, Confounder zuverlässig zu identifizieren. Letztere wurden allerdings vor allem in den älteren Studien meist sowieso nicht berücksichtigt.

Holmes et al. fanden 1951 bei Männern mit normalem Herzgewicht in 21% noduläre Nebennierenrinde im Vergleich zu 49% bei vergrößerten Herzen. Außerdem zeigte die „Knotengruppe“ in 44% eine kapsuläre Arteriosklerose, wohingegen die Normalgruppe letztere nur in 21% aufwies (159).

Wilens et al. konnten 1962 in einer Untersuchung von 1000 konsekutiven Autopsien bei einer Knoten-Prävalenz von 11% zeigen, dass eine knotige Nebennierenrinde ähnlich stark wie Bluthochdruck mit einer vermehrten Arteriosklerose der Aorta vergesellschaftet war und dass die Kombination der beiden Faktoren eine Gefäßveränderung besser vorhersagte als beide jeweils einzeln (155).

Shamma et al. fanden 1958 in der Regel 5-8mm große multiple Knoten der Nebennierenrinde, die bei Hypertensiven in 68%, bei Normotensiven in 42% auftraten. Interessanterweise zählten sie bei Organen nach Adrenalektomie nur 29% Knoten und postulierten, dass Knoten möglicherweise kurz vor dem Lebensende entstanden (95).

In feingeweblichen Untersuchungen wiesen sie wie auch Fisher (154) einen Lipidüberschuss in der Nebennierenrinde Hypertensiver nach, konnten allerdings bei letzteren durch Zellzählung keine Hyperaktivität der Zona glomerulosa oder fasciculata feststellen. Histochemisch wiesen sie in einer Triphenyltetrazolium-Chlorid-Reaktion (TTC) zum Nachweis von Succinat-Dehydrogenase-Aktivität in der Atmungskette eine vermehrte Anfärbbarkeit der Knoten im Vergleich zum Restgewebe bei gleichzeitiger relativer Armut an sudanophilem Fett nach, womit ein Unterschied im Metabolismus der Knoten nahelag (95).

Dobbie konzentrierte sich 1969 auf die Arteriopathie in der Nebennierenkapsel, welche in seiner Untersuchung bei kortikaler Nodularität 10fach häufiger vorkam. In der „Knoten-

Gruppe“ lag das Herzgewicht in 80% über dem erwarteten Wert. In einigen Fällen konnte er außerdem beobachten, dass es bei Obliteration von Nebennierenarterien auf der Gegenseite zur Knotenbildung kam. Als erster stellte er die Hypothese auf, dass eine fokale noduläre Hyperplasie die Antwort auf einen Kortexsubstanzenverlust bei fokaler Ischämie sein könnte. Auch die Beschreibung der Nebennierenmorphologie entwickelte er entscheidend weiter. So wies er beispielsweise auf die fehlende Organisation der Kapillaren in Knoten hin, definierte die sogenannten Extrusionen, lenkte die Aufmerksamkeit auf die Nebennierenarterien als Teil der ursprünglichen Begrenzung der Nebenniere, über welche die hyperplastische Nebenniere hinausgewachsen ist, und beschrieb die Abwesenheit der Zona glomerulosa an den Stellen, an welchen Knoten die Kapsel nach außen vorwölbten, in der Gegend der Extrusionen und an der Peripherie der großen Knoten (110).

In seiner Veröffentlichung geht Dobbie davon aus, dass große Knoten bzw. Adenome als Fortentwicklung von kleinen Knoten entstehen. Das Frühstadium sei hierbei charakterisiert durch das Auftreten klarzelliger kleiner Knoten und Unordnung des Rindenaufbaus (110).

Ein Beispiel für die Problematik retrospektiver Analysen bietet die Arbeit von **Granger et al.** von 1970. Hier wurden für 2425 konsekutive Autopsien aus einem Zeitraum von 10 Jahren adrenale Adenome, Knoten oder Hyperplasien aus den Protokollen gesucht. Bei den Normotensiven kam man auf 1,9%, bei den Hypertensiven auf 7%, wovon 1,1% bzw. 4,2% auf Adenome entfielen. Damit war statistisch eindeutig ein Zusammenhang von Knoten und Bluthochdruck herzustellen, dies allerdings bei einer auffällig geringen Rate an Knoten in beiden Gruppen (144).

Ähnliches zeigte sich in der Arbeit von **Russell und Masi** aus dem Jahr 1970, in welcher rückblickend die 180 Fälle mit adrenokortikaler Hyperplasie untersucht wurden, die aus einem Kollektiv von 35.000 Patienten, also bei einer Rate von 0,51%, herausgesucht worden waren. Hier wurden eine Zunahme der Knoten mit dem Alter sowie ein hochsignifikanter Zusammenhang der Hyperplasie mit Bluthochdruck im Vergleich zur Kontrollgruppe als Ergebnis präsentiert (145).

Reinhard, Saeger et al. untersuchten in den 1990er Jahren je zwei Schnitte der Nebennieren von einem Kollektiv aus 498 aufeinanderfolgenden Obduktionen lichtmikroskopisch und morphometrisch. Mit 53,7% einzelnen oder multiplen Knoten mit einer Durchschnittsgröße von 1,5mm übertrafen sie bisher festgestellte Prävalenzen bei weitem (z.B. Russi et al. 1,45% einschließlich Adenomen (96), Commons und Callawa 2,8% über 3mm große „Adenome“ (94),

Hedeland et al. 8,7% makroskopisch erkennbare „Adenome“ (93)). Dies wurde von den Verfassern darauf zurückgeführt, dass die Mehrzahl der Autoren die sehr kleinen Läsionen, die hier als Knötchen beschrieben werden, nicht in Betracht zieht. Es traten in 22% ein einzelner Knoten auf, in 15% zwei bis vier Knoten und in 17% fünf oder mehr Knoten. Die Größe belief sich in 13% auf unter 1mm, in 28% auf zwischen 1 und 2mm und in 12% auf über 2mm. Die Autoren stellten keine Korrelation zwischen dem Auftreten adrenokortikaler Knoten und dem Alter fest. Ebenso wies die Inzidenz von Knoten ohne Berücksichtigung der Anzahl keinen Zusammenhang mit Bluthochdruck auf (141). Allerdings fiel auf, dass die Anzahl der Knoten sehr wohl mit dem Bluthochdruck korrelierte (84). Zudem konnte bei Anwesenheit von Knoten in 56,3% eine Arteriosklerose mit Intimahyalinose nachgewiesen werden, im Vergleich zu 43.7% in der Kontrollgruppe. Die Autoren schlussfolgerten in Einklang mit Dobbie (110), dass die Ursache der Knoten im Zusammenhang mit Gefäßveränderungen gesucht werden sollte (84, 141).

Interessanterweise konnte die Untersuchung keine Korrelation des Nebennierengewichts mit Alter, Bluthochdruck und Auftreten von Knoten nachweisen. Ebenso ließ sich kein Größenunterschied der Knoten für Geschlecht, Bluthochdruck oder Altersgruppen nachweisen (84, 141).

Zu berücksichtigen ist beim Vergleich mit anderen Untersuchungen, dass in dieser Arbeit Adenome ausdrücklich ausgeschlossen waren.

Tracy und White untersuchten 2002 in 96 Fällen die Korrelation von Nebennierenknoten mit der Coronarsklerose der rechten Coronararterie, welche über histologische Messung etabliert wurde, sowie mit mikrovaskulären bluthochdruckbedingten Veränderungen im renalen Kortex. Für die Einteilung wurden die in 0,5cm dicke Scheiben geschnittenen Nebennieren auf Kunststoffbögen fixiert und nach Augenmaß durch zwei verschiedene Untersucher 10 verschiedenen Graden an Nodularität zugeteilt. Dieser Einteilungsgrad und das Nebennierengewicht korrelierten positiv mit dem Auftreten einer Coronaratheromatose, zeigten allerdings keinen Zusammenhang mit einer Mikrovaskulopathie. Die Nodularität und das Nebennierengewicht nahmen mit dem Alter zu. Die Autoren verwendeten also die Coronarsklerose als Parameter und nahmen die Entwicklung der nodulären Hyperplasie im Altersverlauf in den Focus. Die Zielsetzung jener Publikation entspricht also in Teilen der vorliegenden Arbeit, allerdings ist der Ansatz der Datengewinnung grundverschieden. Um den Confounder Alter in der Beziehung Coronarsklerose und Knoten zu berücksichtigen, etablierten Tracy und White möglichst große Gruppen gleichen Alters und konnten für den Altersbereich

39-56 Jahre weiterhin einen Zusammenhang von Coronarsklerose und Knoten feststellen. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass es möglicherweise gemeinsame ursächliche Faktoren für Fibroplasie und Atheromentstehung auf der einen Seite und für die noduläre Hyperplasie auf der anderen Seite geben könne. Da kein Zusammenhang zwischen renaler Mikrovaskulopathie bzw. den daraus errechneten Blutdruckwerten mit den Knoten gefunden werden konnte, aber in der Literatur häufig von einem Zusammenhang von Bluthochdruck und Knoten gesprochen wird, schlugen sie im weiteren eine Unterscheidung zweier Typen von Bluthochdruck vor, von denen nur der eine mit renaler Mikrovaskulopathie zusammenhänge.

Confounder Alter:

All diesen Untersuchungen mit Ausnahme der beiden neuesten ist gemein, dass der Faktor Alter nicht in den Berechnungen berücksichtigt wurde und nicht als möglicher Confounder betrachtet wurde. Reinhard et al. nahmen das Alter in ihre Analysen auf, konnten aber keinen Zusammenhang mit den Nebennierenknoten nachweisen (141). Zum gegensätzlichen Ergebnis kamen Tracy und White, die auch eine Zunahme des Nebennierengewichts mit dem Alter fanden (142). Die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Ergebnisse weisen klar auf einen Zusammenhang von Alter und Knotenanzahl bzw. Knotendurchmessersumme hin, der überdies die untersuchte Abhängigkeit von Knoten und kardiovaskulären Parametern überdeckt oder aber auf das Alter als entscheidenden Confounder in univariaten Analysen hinweist, der diesen Zusammenhang nur vortäuscht.

Eine Abhängigkeit des Nebennierengewichts vom Alter konnte in Übereinstimmung mit Reinhard et al. und im Gegensatz zu Tracy und White nicht nachgewiesen werden. Der fehlende Nachweis eines Zusammenhangs von Nebennierengewicht und Bluthochdruck bzw. Nebennierenknoten bei Reinhard et al. kann allerdings mit den vorliegenden Daten nicht nachvollzogen werden. Es gab in allen Analysen deutliche Hinweise auf einen Zusammenhang von Nebennierengewicht und Bluthochdruck. Desgleichen erschien in der univariaten Analyse die Abhängigkeit von Nebennierenknoten und Nebennierengewicht so eindeutig und selbstverständlich, dass in der Folge auf die Kombination dieser Faktoren verzichtet wurde (84, 141, 142).

Reinhard et al. hatten keinen Größenunterschied der Knoten für Geschlecht, Bluthochdruck oder Altersgruppen beobachtet; dass in den vorliegenden Untersuchungen ein klarer Zusammenhang mit dem Bluthochdruck und eine diesbezügliche Tendenz für das Alter

beobachtet wurde, mag daran liegen, dass im Gegensatz zu jener Arbeit Adenome mit eingeschlossen wurden (84, 141, 142).

Mikronoduläre Veränderungen in anderen Organen:

Grundsätzlich sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass knotige Veränderungen auch in anderen parenchymatösen Organen wie Niere oder Leber existieren. Wada et al. diskutieren die Entstehung **nodulärer Läsionen in der Spätphase der diabetischen Nephropathie** als Folge von Endothelzellenverletzungen und Mesangiolyse (166). Nakagawa vertritt die Hypothese, dass die Kombination von VEGF mit einer endothelialen Dysfunktion und damit verminderter NO-Produktion zur fortgeschrittenen diabetischen Nephropathie führt (167). Die zentrale Rolle der endothelialen Dysfunktion bei Insulinresistenz und Hyperinsulinämie für zahlreiche Erkrankungen wie auch die Nephropathie wird immer deutlicher (168-172).

Die **noduläre regenerative Hyperplasie** (NRH; auch diffuse noduläre H.) der Leber ist definiert durch eine diffuse kleinknotige Transformation des Leberparenchyms in Verbindung mit azinärer Atrophie ohne Trennung der Knoten durch fibröse Septen (173-176). Wanless fand in einer Untersuchung 2500 konsekutiver Autopsien in 2,6% eine NRH, Vorstufen in 10,2%. (173). Ursächlich werden hier Portalvenenverschlüsse (176, 177) sowie andere Gefäßveränderungen, auch entzündlicher oder toxischer Art, angenommen (173), da eine offensichtliche Gemeinsamkeit jeder Art der knotigen Veränderungen eine heterogene hepatische Blutversorgung, auch infolge systemischer Erkrankungen mit verminderter Leberperfusion, sei (173, 178). Als Mechanismus wird angenommen, dass Regeneratknoten kompensatorisch in noch gut versorgten Nachbararealen bei eigentlich fortgeschrittener ischämischer Atrophie beispielsweise aufgrund Verschlusses zweier Gefäßsysteme, wie z.B. des portovenösen Zustroms und des abführenden Venensystems, entstehen (173, 178-181). Wanless postuliert, dass die NRH das hepatische Analogon zur arteriellen und arteriolären Nephrosklerose darstellen könnte; die vergleichsweise niedrige Prävalenz führt er auf die bessere Blutversorgung über zwei Gefäßsysteme zurück (173).

Weitere Untersuchungen, die auf molekularer Ebene Eigenheiten des metabolischen Syndroms in der Nebenniere und ihrem Gefäßsystem erforschen, könnten für das weitere Verständnis der Knotenentstehung in der Nebenniere hilfreich sein.

4.3 Limitationen

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit rekrutierte sich aus einem rechtsmedizinischen Sektionsgut und stellte damit einen die Gesamtbevölkerung besser repräsentierenden Schnitt dar, als dies beispielsweise in der Pathologie der Fall wäre. Nichtsdestotrotz gibt es auch hier aufgrund des Kriteriums eines plötzlichen unerwarteten Todeseintritts einen überdimensional hohen Anteil an kardiovaskulären Todesursachen und damit Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Vorgeschichte. Eine Möglichkeit, dies in Zukunft zu umgehen, wäre, ausschließlich traumatisch bedingte Todesursachen als Einschlusskriterium zu werten.

Durch den Einschluss sämtlicher Formen von Knoten wurden Adenome mit in die Zählung aufgenommen, obwohl diese nicht in die gleiche Kategorie wie die „kleinknotigen“ Veränderungen fallen, auch wenn letztere hypothetisch als Vorläufer des Adenoms gehandelt werden könnten. Dies war in erster Linie dadurch bedingt, dass makroskopisch keine eindeutige Unterscheidung zwischen Adenom und Knoten zu fällen war. Da Adenome als einzelne Knoten gezählt wurden, hatten sie zwar relativ gesehen keinen großen Einfluss auf die Knotenanzahl. Trotzdem wäre für zukünftige Untersuchungen eine zusätzliche histologische Beurteilung der Grenzfälle von Nutzen, welche eine Trennung in Kategorien ermöglichen könnte und damit beispielsweise durch Ausschluss der Adenome aus der Studie sauberere Ergebnisse ermöglichen würde.

Ein weiterer Nachteil der verwendeten Zählweise ist, dass eine diffuse Hyperplasie nicht berücksichtigt werden konnte und auch eine knotige Hyperplasie größeren Ausmaßes, bei der die einzelnen Knoten schon ineinander übergehen und damit nicht als einzelne Knoten identifiziert werden können, nicht ausreichend Berücksichtigung findet.

Ein Nachteil der Knotenzählung ist trotz genauer Definition die Subjektivität der Identifizierung eines Knotens als solchen. Da die Zählung verblindet erfolgte, ist diese subjektive Auswahl jedoch für alle Fälle gleich und wurde nach einer Einarbeitungszeit am Stück innerhalb von zwei Tagen durch eine einzige Person durchgeführt. Die Messung der Durchmesser erfolgte nachträglich, um ein möglichst kurzes Zeitfenster für die Identifizierung zu nutzen. Obwohl also die Zählung knotiger Veränderungen innerhalb des Kollektivs im Verhältnis schlüssig ist, kann eine exakte Reproduzierbarkeit speziell durch einen anderen Untersucher nicht gewährleistet werden.

Zu berücksichtigen ist bei der Betrachtung aller statistischen Modelle stets die hohe Abhängigkeit der meisten Einflussfaktoren untereinander, welche das Herausstellen der Bedeutung einzelner Einflussfaktoren erschwerte. Unklar wurde dadurch leider auch häufig, ob ein multivariat verringerter oder aufgehobener Einfluss eines Faktors durch den stärkeren Zusammenhang anderer Parameter nur überdeckt wurde oder ob dieser stärkere Parameter tatsächlich als Confounder einen Zusammenhang primär nur vorgetäuscht hatte.

Eine Herausforderung stellten die fehlenden Parameter dar. Im Falle des Nebennierengewichts waren die Werte erst ab etwa der Hälfte des Kollektivs erhoben worden. Für das nicht immer im Protokoll beschriebene Leberparenchym und die nicht regelmäßig erhebbare Bluthochdruckanamnese ließ sich der Datensatz ebenfalls nicht vollständig benutzen. Speziell im Falle der Kombination von Bluthochdruck und Leberparenchymalteration im gleichen Modell schien sich das verkleinerte Kollektiv vom Gesamtkollektiv in mehreren Eigenschaften zu unterscheiden. Eine vorstellbare Erklärung hierfür mag die Tatsache sein, dass die Erhebung einer Bluthochdruckanamnese durch die Kriminalpolizei erleichtert wird, wenn eine Erkrankung vorliegt und der Patient deshalb in regelmäßiger Behandlung bei einem Hausarzt ist bzw. der Familie eine medikamentöse Behandlung bekannt ist. Auch im Falle der Leberparenchymbeschreibung kann davon ausgegangen werden, dass diese mit größerer Regelmäßigkeit im Sektionsprotokoll stattfindet, wenn eine pathologische Veränderung vorliegt. Um die Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Modelle zu bewahren, wurden sie deshalb mehrfach und mit verschiedenen Kollektiven durchgeführt. Für die Planung zukünftiger Arbeiten in der Rechtsmedizin wäre es sinnvoll, vor der Datenerhebung sehr klar festzulegen, auf welche Parameter man angewiesen sein wird, um Fälle, bei denen die Vollständigkeit der Informationen nicht sicher gegeben ist, von Anfang an auszuschließen.

Zunächst erstaunlich war bei den Analysen die negative Korrelation von Körpergewicht bzw. BMI mit der Coronarsklerose, die vor allem auf das hohe Gewicht der Patienten im ersten Stadium der Coronarsklerose, also mit weichen Einlagerungen, zurückzuführen war. Dieser Zusammenhang war anders erwartet worden. Allerdings gibt es in der Literatur durchaus Untersuchungen, die auf einen fehlenden Zusammenhang von BMI und koronarer Herzerkrankung hinweisen (182). Ein nachvollziehendes Untersuchen dieses Zusammenhangs könnte interessant sein.

5 Zusammenfassung

Bei Obduktionen in der Rechtsmedizin München ergab sich über Jahre der Eindruck, dass bei Bluthochdruckpatienten vermehrt kleinknotige Veränderungen der Nebennierenrinde auftraten. Eine Recherche der bestehenden Literatur ergab widersprüchliche Ergebnisse, uneinheitliche Definitionen und Prävalenzen von unter 1% bis über 50%. Außerdem fiel früh auf, dass etwaige Störfaktoren häufig nicht in die meist monokausalen Betrachtungen mit einbezogen wurden.

Um eine mögliche Beteiligung von kleinen Nebennierenknoten an der Entstehung von Bluthochdruck und einem kardiovaskulären Risikoprofil zu untersuchen, wurde deshalb ein Kollektiv aus 209 fortlaufend obduzierten geeigneten Leichen (152 Männer, 57 Frauen; Altersdurchschnitt 60a (18-97a)) untersucht, zu deren Nebennieren durch makroskopische Untersuchung die Parameter Knotenanzahl, Summe der Knotendurchmesser, größter Knotendurchmesser und Nebennierengewicht erhoben wurden. Aus den Sektionsprotokollen waren kardiovaskuläre Parameter wie Herzgewicht, Coronarsklerose und in etwa der Hälfte der Fälle eine Anamnese bezüglich bestehenden Bluthochdrucks zu erhalten. Mit diesem Datensatz wurden lineare bzw. logistische Regressionsanalysen zu kardiovaskulären Zielparametern durchgeführt.

In univariaten Analysen waren bis auf die fehlende Korrelation von größtem Knoten und Nebennierengewicht mit der Coronarsklerose stets signifikante Hinweise auf Zusammenhänge zwischen Knotenparametern und kardiovaskulären Parametern zu erkennen, die sich allerdings ausnahmslos durch die Kombination mit weiteren Einflussfaktoren relativierten bzw. nicht mehr als signifikant nachweisbar darstellten. Hierbei stellte sich als größter Störfaktor für die Faktoren Knotenanzahl, Knotendurchmessersumme und größter Knoten das Alter heraus, für welches eindeutige Hinweise auf einen starken Zusammenhang vorlagen. Offen blieb allerdings, ob dieser Störfaktor als Confounder den Zusammenhang in der univariaten Analyse nur vortäuschte, oder ob das Alter so viel stärker mit der jeweiligen Zielgröße korrelierte, dass der geringere Einfluss der ebenfalls mit dem Alter korrelierten Knotenparameter dadurch überdeckt wurde.

Das Nebennierengewicht behauptete sich trotz offensichtlicher Abhängigkeiten von BMI und Bluthochdruck in den multivariaten Analysen mit Zielgröße Bluthochdruck und Herzgewicht als hochsignifikanter Einflussfaktor. Mit der Coronarsklerose zeigte sich allerdings schon in der univariaten Analyse kein Zusammenhang.

Zusätzlich durchgeführte Analysen mit den Nebennierenparametern als Zielgröße bestätigten die oben genannten Hauptstörfaktoren. Zusätzlich zeigte sich interessanterweise der Zustand des Leberparenchyms (also vorwiegend alkoholmißbrauchstypische bzw. vom sonstigen Lebensstil abhängige Veränderungen) als relevanter Prädiktor der Knotenparameter.

Die Ergebnisse lassen vermuten, dass eine gegenseitige Beeinflussung von Nebennierenknoten und Bluthochdruck bzw. kardiovaskulären Parametern nur in geringem Maße vorhanden ist, auch wenn in univariaten Analysen zunächst signifikante Korrelationen auffielen. Beeindruckend waren hingegen die Korrelationen mit dem Alter und auch dem Zustand des Leberparenchyms. Dies lässt Raum für Spekulationen, dass knotige Veränderungen der Nebenniere eine Folge des Alterns in ungesundem Lebensstil darstellen könnten, möglicherweise unter anderem mittels Gefäßveränderungen im Rahmen einer endothelialen Dysfunktion, die ein Knotenwachstum induzieren könnten. Dies entspräche auch Forschungsergebnissen zu knotigen Transformationen bei der nodulären regenerativen Hyperplasie der Leber oder Knoten im Rahmen der diabetischen Nephropathie. Weitere Untersuchungen, die auf molekularer Ebene Eigenheiten des metabolischen Syndroms in Nebennierenzellen erforschen, könnten für das tiefere Verständnis hilfreich sein.

Die starken Korrelationen von Nebennierengewicht und Bluthochdruck bzw. Herzgewicht fordern Überlegungen zur Ursache dieses Zusammenhangs. Da davon ausgegangen werden kann, dass die Zona fasciculata als größte Schicht der Nebennierenrinde auch den größten Anteil an einer Nebennierenrindenhyperplasie oder -hypertrophie ausmacht, müssen für eine Ursachenklärung ACTH-abhängige oder Insulin-/IGF-abhängige Mechanismen in Betracht gezogen werden.

6 Literaturverzeichnis

1. **Welsch U** 2003 Lehrbuch Histologie. München, Jena: Urban & Fischer Verlag München - Jena
2. **Frick H, Leonhardt, H., Starck, D.** 1978 Spezielle Anatomie : 2; Kopf, Hals, Eingeweide, Nervensystem - 2., Überarb. Aufl. . Stuttgart, New York: Thieme
3. **Bird IM** 2012 In the Zone: Understanding Zona Reticularis Function and Its Transformation by Adrenarche. *J Endocrinol* 214:109-111
4. **Morley SD, Viard I, Chung BC, Ikeda Y, Parker KL, Mullins JJ** 1996 Variegated Expression of a Mouse Steroid 21-Hydroxylase/Beta- Galactosidase Transgene Suggests Centripetal Migration of Adrenocortical Cells. *Mol Endocrinol* 10:585-598
5. **Hornsby PJ** 2012 Adrenarche: A Cell Biological Perspective. *J Endocrinol* 214:113-119
6. **Zajicek G, Ariel I, Arber N** 1986 The Streaming Adrenal Cortex: Direct Evidence of Centripetal Migration of Adrenocytes by Estimation of Cell Turnover Rate. *J Endocrinol* 111:477-482
7. **Belloni AS, Mazzocchi G, Meneghelli V, Nussdorfer GG** 1978 Cytogenesis in the Rat Adrenal Cortex: Evidence for an Acth-Induced Centripetal Cell Migration from the Zona Glomerulosa. *Arch Anat Histol Embryol* 61:195-205
8. **Hattangady NG, Olala LO, Bollag WB, Rainey WE** 2012 Acute and Chronic Regulation of Aldosterone Production. *Mol Cell Endocrinol* 350:151-162
9. **Manna PR, Huhtaniemi IT, Stocco DM** 2009 Mechanisms of Protein Kinase C Signaling in the Modulation of 3',5'-Cyclic Adenosine Monophosphate-Mediated Steroidogenesis in Mouse Gonadal Cells. *Endocrinology* 150:3308-3317
10. **Fleury A, Mathieu AP, Ducharme L, Hales DB, LeHoux JG** 2004 Phosphorylation and Function of the Hamster Adrenal Steroidogenic Acute Regulatory Protein (Star). *J Steroid Biochem Mol Biol* 91:259-271
11. **Arakane F, King SR, Du Y, Kallen CB, Walsh LP, Watari H, Stocco DM, Strauss JF, 3rd** 1997 Phosphorylation of Steroidogenic Acute Regulatory Protein (Star) Modulates Its Steroidogenic Activity. *J Biol Chem* 272:32656-32662
12. **Nishimoto K, Nakagawa K, Li D, Kosaka T, Oya M, Mikami S, Shibata H, Itoh H, Mitani F, Yamazaki T, Ogishima T, Suematsu M, Mukai K** 2010 Adrenocortical Zonation in Humans under Normal and Pathological Conditions. *J Clin Endocrinol Metab* 95:2296-2305
13. **Aiba M, Fujibayashi M** 2011 Alteration of Subcapsular Adrenocortical Zonation in Humans with Aging: The Progenitor Zone Predominates over the Previously Well-Developed Zona Glomerulosa after 40 Years of Age. *J Histochem Cytochem* 59:557-564
14. **Schmidt RL, F.; Thews, G.** 1989 Physiologie Des Menschen. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag
15. **Hornsby PJ** 2002 Aging of the Human Adrenal Cortex. *Ageing Res Rev* 1:229-242
16. **Hornsby PJ** 2004 Aging of the Human Adrenal Cortex. *Sci Aging Knowledge Environ* 2004:re6
17. **Ferrari M, Mantero F** 2005 Male Aging and Hormones: The Adrenal Cortex. *J Endocrinol Invest* 28:92-95
18. **Chehab O, Ouertani M, Chaieb K, Haouala F, Mahdouani K** 2007 Hormonal Status of Cortisol and Dehydroepiandrosterone Sulfate in an Elderly Tunisian Population. *C R Biol* 330:755-763

19. **Yen SS, Laughlin GA** 1998 Aging and the Adrenal Cortex. *Exp Gerontol* 33:897-910
20. **Szkrobka W, Krysiak R, Okopien B** 2008 [Adrenopause]. *Pol Merkur Lekarski* 25:77-82
21. **Klöppel GS, W.; Böhm, N.; Oberholzer, M.J.; Riede, U.-N.** 1986 Endokrines System. In: Riede U-NW, M.; Schaefer, H.-E. ed. *Allgemeine Und Spezielle Pathologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 981-1037
22. **Wakade AR** 1981 Studies on Secretion of Catecholamines Evoked by Acetylcholine or Transmural Stimulation of the Rat Adrenal Gland. *J Physiol* 313:463-480
23. **Douglas WW** 1968 Stimulus-Secretion Coupling: The Concept and Clues from Chromaffin and Other Cells. *Br J Pharmacol* 34:451-474
24. **de Diego AM, Gandia L, Garcia AG** 2008 A Physiological View of the Central and Peripheral Mechanisms That Regulate the Release of Catecholamines at the Adrenal Medulla. *Acta Physiol (Oxf)* 192:287-301
25. **Martin AO, Mathieu MN, Chevillard C, Guerineau NC** 2001 Gap Junctions Mediate Electrical Signaling and Ensuing Cytosolic Ca²⁺ Increases between Chromaffin Cells in Adrenal Slices: A Role in Catecholamine Release. *J Neurosci* 21:5397-5405
26. **Colomer C, Desarmenien MG, Guerineau NC** 2009 Revisiting the Stimulus-Secretion Coupling in the Adrenal Medulla: Role of Gap Junction-Mediated Intercellular Communication. *Mol Neurobiol* 40:87-100
27. **Guerineau NC, Desarmenien MG** 2010 Developmental and Stress-Induced Remodeling of Cell-Cell Communication in the Adrenal Medullary Tissue. *Cell Mol Neurobiol* 30:1425-1431
28. **Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ** 2006 Reciprocal Relationships between Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction: Molecular and Pathophysiological Mechanisms. *Circulation* 113:1888-1904
29. **Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C, Cortes P, Soto J, Gomez L, Pinto M, Huete A, Oestreicher E, Foradori A, Montero J** 2000 Primary Hyperaldosteronism in Essential Hypertensives: Prevalence, Biochemical Profile, and Molecular Biology. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1863-1867
30. **Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A, Barraza A, Avila F, Montero J, Huete A, Gederlini A, Fardella CE** 2003 Primary Aldosteronism and Hypertensive Disease. *Hypertension* 42:161-165
31. **Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young WF, Jr.** 2004 Increased Diagnosis of Primary Aldosteronism, Including Surgically Correctable Forms, in Centers from Five Continents. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1045-1050
32. **Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC** 1994 High Incidence of Primary Aldosteronism in 199 Patients Referred with Hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 21:315-318
33. **Mulatero P, Dluhy RG, Giacchetti G, Boscaro M, Veglio F, Stewart PM** 2005 Diagnosis of Primary Aldosteronism: From Screening to Subtype Differentiation. *Trends Endocrinol Metab* 16:114-119
34. **Fogari R, Preti P, Zoppi A, Rinaldi A, Fogari E, Mugellini A** 2007 Prevalence of Primary Aldosteronism among Unselected Hypertensive Patients: A Prospective Study Based on the Use of an Aldosterone/Renin Ratio above 25 as a Screening Test. *Hypertens Res* 30:111-117
35. **Schirpenbach C, Segmiller F, Diederich S, Hahner S, Lorenz R, Rump LC, Seufert J, Quinkler M, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Endres S, Reincke M** 2009 Diagnostik Und Therapie Des Primären Hyperaldosteronismus. *Deutsches Ärzteblatt*:305-311

36. **Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F** 2003 Hypertension Prevalence and Blood Pressure Levels in 6 European Countries, Canada, and the United States. *JAMA* 289:2363-2369
37. **Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ** 2005 Evidence for an Increased Rate of Cardiovascular Events in Patients with Primary Aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 45:1243-1248
38. **Rocha R, Funder JW** 2002 The Pathophysiology of Aldosterone in the Cardiovascular System. *Ann N Y Acad Sci* 970:89-100
39. **Rossi GP, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mannelli M, Matterello MJ, Montemurro D, Palumbo G, Rizzoni D, Rossi E, Pessina AC, Mantero F** 2006 Renal Damage in Primary Aldosteronism: Results of the Papy Study. *Hypertension* 48:232-238
40. **Diederich S, Bidlingmaier M, Quinkler M, Reincke M** 2007 [Diagnosis of Primary Hyperaldosteronism]. *Med Klin (Munich)* 102:16-21
41. **Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F** 2006 A Prospective Study of the Prevalence of Primary Aldosteronism in 1,125 Hypertensive Patients. *J Am Coll Cardiol* 48:2293-2300
42. **Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, Fishman E, Kharlip J** 2009 American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: Executive Summary of Recommendations. *Endocr Pract* 15:450-453
43. **Potthoff SA, Beuschlein F, Vonend O** 2012 [Primary Hyperaldosteronism--Diagnostic and Treatment]. *Dtsch Med Wochenschr* 137:2480-2484
44. **Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA** 2004 Role for Adrenal Venous Sampling in Primary Aldosteronism. *Surgery* 136:1227-1235
45. **Magill SB, Raff H, Shaker JL, Brickner RC, Knechtges TE, Kehoe ME, Findling JW** 2001 Comparison of Adrenal Vein Sampling and Computed Tomography in the Differentiation of Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1066-1071
46. **Young WF, Jr.** 2002 Primary Aldosteronism: Management Issues. *Ann N Y Acad Sci* 970:61-76
47. **Young WF, Jr.** 2003 Minireview: Primary Aldosteronism--Changing Concepts in Diagnosis and Treatment. *Endocrinology* 144:2208-2213
48. **Young WF, Jr.** 2003 Primary Aldosteronism - Treatment Options. *Growth Horm IGF Res* 13 Suppl A:S102-108
49. **Montori VM, Young WF, Jr.** 2002 Use of Plasma Aldosterone Concentration-to-Plasma Renin Activity Ratio as a Screening Test for Primary Aldosteronism. A Systematic Review of the Literature. *Endocrinol Metab Clin North Am* 31:619-632, xi
50. **Lim PO, Young WF, MacDonald TM** 2001 A Review of the Medical Treatment of Primary Aldosteronism. *J Hypertens* 19:353-361
51. **Young WF** 2007 Primary Aldosteronism: Renaissance of a Syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66:607-618
52. **Ragnarsson O, Johannsson G** 2013 Cushing's Syndrome: A Structured Short- and Long-Term Management Plan for Patients in Remission. *Eur J Endocrinol* 169:R139-152
53. **Saeger W** 2003 [Adrenocortical Tumours]. *Pathologe* 24:272-279

54. **Smals AG, Pieters GF, van Haelst UJ, Kloppenborg PW** 1984 Macronodular Adrenocortical Hyperplasia in Long-Standing Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 58:25-31
55. **Newell-Price J, Grossman AB** 2007 Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 51:1199-1206
56. **Herold G et al.** 2008 *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold
57. **Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, Pia A, Osella G, Borretta G, Angeli A** 2005 Subclinical Cushing's Syndrome in Adrenal Incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 34:423-439, x
58. **Fischer E, Beuschlein F** 2013 [Incidentaloma and Subclinical Disorders of the Adrenal Gland]. *Dtsch Med Wochenschr* 138:375-380
59. **Androulakis, II, Kaltsas G, Piaditis G, Grossman AB** 2011 The Clinical Significance of Adrenal Incidentalomas. *Eur J Clin Invest* 41:552-560
60. **Terzolo M, Pia A, Ali A, Osella G, Reimondo G, Bovio S, Daffara F, Procopio M, Paccotti P, Borretta G, Angeli A** 2002 Adrenal Incidentaloma: A New Cause of the Metabolic Syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 87:998-1003
61. **Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzzo V, Palmieri EA, Fazio S, Lombardi G** 2002 Patients with Subclinical Cushing's Syndrome Due to Adrenal Adenoma Have Increased Cardiovascular Risk. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4872-4878
62. **Chiodini I, Morelli V, Masserini B, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Viti R, Coletti F, Guglielmi G, Battista C, Carnevale V, Iorio L, Beck-Peccoz P, Arosio M, Ambrosi B, Scillitani A** 2009 Bone Mineral Density, Prevalence of Vertebral Fractures, and Bone Quality in Patients with Adrenal Incidentalomas with and without Subclinical Hypercortisolism: An Italian Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab* 94:3207-3214
63. **Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Gregianin M, Macri C, Boscaro M** 1998 Incidentally Discovered Adrenal Tumors: Endocrine and Scintigraphic Correlates. *J Clin Endocrinol Metab* 83:55-62
64. **Sereg M, Szappanos A, Toke J, Karlinger K, Feldman K, Kaszper E, Varga I, Glaz E, Racz K, Toth M** 2009 Atherosclerotic Risk Factors and Complications in Patients with Non-Functioning Adrenal Adenomas Treated with or without Adrenalectomy: A Long-Term Follow-up Study. *Eur J Endocrinol* 160:647-655
65. **Di Dalmazi G, Vicennati V, Rinaldi E, Morselli-Labate AM, Giampalma E, Mosconi C, Pagotto U, Pasquali R** 2012 Progressively Increased Patterns of Subclinical Cortisol Hypersecretion in Adrenal Incidentalomas Differently Predict Major Metabolic and Cardiovascular Outcomes: A Large Cross-Sectional Study. *Eur J Endocrinol* 166:669-677
66. **Stewart PM, Boulton A, Kumar S, Clark PM, Shackleton CH** 1999 Cortisol Metabolism in Human Obesity: Impaired Cortisone-->Cortisol Conversion in Subjects with Central Adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1022-1027
67. **Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM** 2008 The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1526-1540
68. **Stewart PM** 2010 Is Subclinical Cushing's Syndrome an Entity or a Statistical Fallout from Diagnostic Testing? Consensus Surrounding the Diagnosis Is Required before Optimal Treatment Can Be Defined. *J Clin Endocrinol Metab* 95:2618-2620
69. **Libe R, Dall'Asta C, Barbetta L, Baccarelli A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B** 2002 Long-Term Follow-up Study of Patients with Adrenal Incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 147:489-494

70. **Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Paoletta A, Boscaro M** 1999 Risk Factors and Long-Term Follow-up of Adrenal Incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 84:520-526
71. **Reincke M, Fassnacht M, Vath S, Mora P, Allolio B** 1996 Adrenal Incidentalomas: A Manifestation of the Metabolic Syndrome? *Endocr Res* 22:757-761
72. **Angeli A, Terzolo M** 2002 Adrenal Incidentaloma--a Modern Disease with Old Complications. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4869-4871
73. **Dietel MS, N.; Zeitz, M.; Kasper, D.; Braunwald, E; Fauci, A.; Hauser, S.; Longo, D.; Jameson, J.** 2005 *Harrisons Innere Medizin*. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH
74. **Sutton MG, Sheps SG, Lie JT** 1981 Prevalence of Clinically Unsuspected Pheochromocytoma. Review of a 50-Year Autopsy Series. *Mayo Clin Proc* 56:354-360
75. **Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, Giovagnetti M, Opocher G, Angeli A** 2000 A Survey on Adrenal Incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 85:637-644
76. **Motta-Ramirez GA, Remer EM, Herts BR, Gill IS, Hamrahian AH** 2005 Comparison of Ct Findings in Symptomatic and Incidentally Discovered Pheochromocytomas. *AJR Am J Roentgenol* 185:684-688
77. **Angeli A, Osella G, Ali A, Terzolo M** 1997 Adrenal Incidentaloma: An Overview of Clinical and Epidemiological Data from the National Italian Study Group. *Horm Res* 47:279-283
78. **Young WF, Jr.** 2007 Clinical Practice. The Incidentally Discovered Adrenal Mass. *N Engl J Med* 356:601-610
79. **Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, Keiser HR, Goldstein DS, Eisenhofer G** 2002 Biochemical Diagnosis of Pheochromocytoma: Which Test Is Best? *JAMA* 287:1427-1434
80. **Lenders JW** 2009 Biochemical Diagnosis of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Ann Endocrinol (Paris)* 70:161-165
81. **Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF, Jr.** 2003 A Comparison of Biochemical Tests for Pheochromocytoma: Measurement of Fractionated Plasma Metanephrines Compared with the Combination of 24-Hour Urinary Metanephrines and Catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 88:553-558
82. **Pacak K** 2007 Preoperative Management of the Pheochromocytoma Patient. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4069-4079
83. **Beuschlein F, Reincke M, Karl M, Travis WD, Jaursch-Hancke C, Abdelhamid S, Chrousos GP, Allolio B** 1994 Clonal Composition of Human Adrenocortical Neoplasms. *Cancer Res* 54:4927-4932
84. **Saeger W, Reinhard K, Reinhard C** 1998 Hyperplastic and Tumorous Lesions of the Adrenals in an Unselected Autopsy Series. *Endocr Pathol* 9:235-239
85. **Sasano H, Miyazaki S, Sawai T, Sasano N, Nagura H, Funahashi H, Aiba M, Demura H** 1992 Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease (Ppnad): Immunohistochemical and in Situ Hybridization Analysis of Steroidogenic Enzymes in Eight Cases. *Mod Pathol* 5:23-29
86. **Almeida MQ, Stratakis CA** 2010 Carney Complex and Other Conditions Associated with Micronodular Adrenal Hyperplasias. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24:907-914
87. **Almeida MQ, Stratakis CA** 2011 How Does Camp/Protein Kinase a Signaling Lead to Tumors in the Adrenal Cortex and Other Tissues? *Mol Cell Endocrinol* 336:162-168
88. **Cazabat L, Ragazzon B, Groussin L, Bertherat J** 2006 Prkar1a Mutations in Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease. *Pituitary* 9:211-219

89. **Yu B, Ragazzon B, Rizk-Rabin M, Bertherat J** 2012 Protein Kinase a Alterations in Endocrine Tumors. *Horm Metab Res* 44:741-748
90. **Samuels MH, Loriaux DL** 1994 Cushing's Syndrome and the Nodular Adrenal Gland. *Endocrinol Metab Clin North Am* 23:555-569
91. **Zhu J, Cui L, Wang W, Hang XY, Xu AX, Yang SX, Dou JT, Mu YM, Zhang X, Gao JP** 2013 Whole Exome Sequencing Identifies Mutation of Ednra Involved in Acth-Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia. *Fam Cancer* 12:657-667
92. **Assie G, Libe R, Espiard S, Rizk-Rabin M, Guimier A, Luscap W, Barreau O, Lefevre L, Sibony M, Guignat L, Rodriguez S, Perlemoine K, Rene-Corail F, Letourneur F, Trabulsi B, Poussier A, Chabbert-Buffet N, Borson-Chazot F, Groussin L, Bertagna X, Stratakis CA, Ragazzon B, Bertherat J** 2013 Armc5 Mutations in Macronodular Adrenal Hyperplasia with Cushing's Syndrome. *N Engl J Med* 369:2105-2114
93. **Hedeland H, Ostberg G, Hokfelt B** 1968 On the Prevalence of Adrenocortical Adenomas in an Autopsy Material in Relation to Hypertension and Diabetes. *Acta Med Scand* 184:211-214
94. **Commons RR, Callaway CP** 1948 Adenomas of the Adrenal Cortex. *Arch Intern Med (Chic)* 81:37-41
95. **Shamma AH, Goddard JW, Sommers SC** 1958 A Study of the Adrenal Status in Hypertension. *J Chronic Dis* 8:587-595
96. **Russi S, Blumenthal HT, Gray SH** 1945 Small Adenomas of the Adrenal Cortex in Hypertension and Diabetes. *Arch Intern Med (Chic)* 76:284-291
97. **Kokko JP, Brown TC, Berman MM** 1967 Adrenal Adenoma and Hypertension. *Lancet* 1:468-470
98. **Gajraj H, Young AE** 1993 Adrenal Incidentaloma. *Br J Surg* 80:422-426
99. **Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B** 1995 Incidentally Discovered Adrenal Masses. *Endocr Rev* 16:460-484
100. **Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, Borasio P, Fava C, Dogliotti L, Scagliotti GV, Angeli A, Terzolo M** 2006 Prevalence of Adrenal Incidentaloma in a Contemporary Computerized Tomography Series. *J Endocrinol Invest* 29:298-302
101. **Slawik MR, M.** 2010 Endotext: Chapter 20. Adrenal Incidentalomas In:
102. **Glazer HS, Weyman PJ, Sagel SS, Levitt RG, McClennan BL** 1982 Nonfunctioning Adrenal Masses: Incidental Discovery on Computed Tomography. *AJR Am J Roentgenol* 139:81-85
103. **Garz G, Luning M, Melzer B** 1985 [Computed Tomographic Incidental Finding of a Hormone-Inactive Adrenal Cortex Adenoma]. *Radiol Diagn (Berl)* 26:761-766
104. **Davenport C, Liew A, Doherty B, Win HH, Misran H, Hanna S, Kealy D, Al-Nooh F, Agha A, Thompson CJ, Lee M, Smith D** 2011 The Prevalence of Adrenal Incidentaloma in Routine Clinical Practice. *Endocrine* 40:80-83
105. **Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, Sheedy PF, Ilstrup DM** 1991 Incidentally Discovered Adrenal Tumors: An Institutional Perspective. *Surgery* 110:1014-1021
106. **Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH** 2011 Medical and Surgical Evaluation and Treatment of Adrenal Incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 96:2004-2015
107. **Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR** 2004 The Clinically Inapparent Adrenal Mass: Update in Diagnosis and Management. *Endocr Rev* 25:309-340

108. **Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, Harris EL, Lee JK, Oertel YC, Posner MC, Schlechte JA, Wieand HS** 2003 Management of the Clinically Inapparent Adrenal Mass ("Incidentaloma"). *Ann Intern Med* 138:424-429
109. **Young WF, Jr.** 2000 Management Approaches to Adrenal Incidentalomas. A View from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am* 29:159-185, x
110. **Dobbie JW** 1969 Adrenocortical Nodular Hyperplasia: The Ageing Adrenal. *J Pathol* 99:1-18
111. **Beuschlein F, Reincke M** 2006 Adrenocortical Tumorigenesis. *Ann N Y Acad Sci* 1088:319-334
112. **Gicquel C, Leblond-Francillard M, Bertagna X, Louvel A, Chapuis Y, Luton JP, Girard F, Le Bouc Y** 1994 Clonal Analysis of Human Adrenocortical Carcinomas and Secreting Adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 40:465-477
113. **Latronico AC, Chrousos GP** 1997 Extensive Personal Experience: Adrenocortical Tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1317-1324
114. **Beuschlein F, Fassnacht M, Assie G, Calebiro D, Stratakis CA, Osswald A, Ronchi CL, Wieland T, Sbiera S, Faucz FR, Schaak K, Schmittfull A, Schwarzmayr T, Barreau O, Vezzosi D, Rizk-Rabin M, Zabel U, Szarek E, Salpea P, Forlino A, Vetro A, Zuffardi O, Kisker C, Diener S, Meitinger T, Lohse MJ, Reincke M, Bertherat J, Strom TM, Allolio B** 2014 Constitutive Activation of Pka Catalytic Subunit in Adrenal Cushing's Syndrome. *N Engl J Med* 370:1019-1028
115. **Assie G, Letouze E, Fassnacht M, Jouinot A, Luscap W, Barreau O, Omeiri H, Rodriguez S, Perlemoine K, Rene-Corail F, Elarouci N, Sbiera S, Kroiss M, Allolio B, Waldmann J, Quinkler M, Mannelli M, Mantero F, Papatthomas T, De Krijger R, Tabarin A, Kerlan V, Baudin E, Tissier F, Dousset B, Groussin L, Amar L, Clauser E, Bertagna X, Ragazzon B, Beuschlein F, Libe R, de Reynies A, Bertherat J** 2014 Integrated Genomic Characterization of Adrenocortical Carcinoma. *Nat Genet* 46:607-612
116. **Cao Y, He M, Gao Z, Peng Y, Li Y, Li L, Zhou W, Li X, Zhong X, Lei Y, Su T, Wang H, Jiang Y, Yang L, Wei W, Yang X, Jiang X, Liu L, He J, Ye J, Wei Q, Wang W, Wang J, Ning G** 2014 Activating Hotspot L205r Mutation in Prkaca and Adrenal Cushing's Syndrome. *Science* 344:913-917
117. **Sato Y, Maekawa S, Ishii R, Sanada M, Morikawa T, Shiraishi Y, Yoshida K, Nagata Y, Sato-Otsubo A, Yoshizato T, Suzuki H, Shiozawa Y, Kataoka K, Kon A, Aoki K, Chiba K, Tanaka H, Kume H, Miyano S, Fukayama M, Nureki O, Homma Y, Ogawa S** 2014 Recurrent Somatic Mutations Underlie Corticotropin-Independent Cushing's Syndrome. *Science* 344:917-920
118. **Goh G, Scholl UI, Healy JM, Choi M, Prasad ML, Nelson-Williams C, Kuntsman JW, Korah R, Suttrop AC, Dietrich D, Haase M, Willenberg HS, Stalberg P, Hellman P, Akerstrom G, Bjorklund P, Carling T, Lifton RP** 2014 Recurrent Activating Mutation in Prkaca in Cortisol-Producing Adrenal Tumors. *Nat Genet* 46:613-617
119. **Garrapa GG, Pantanetti P, Arnaldi G, Mantero F, Faloia E** 2001 Body Composition and Metabolic Features in Women with Adrenal Incidentaloma or Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5301-5306
120. **Fernandez-Real JM, Engel WR, Simo R, Salinas I, Webb SM** 1998 Study of Glucose Tolerance in Consecutive Patients Harboring Incidental Adrenal Tumours. Study Group of Incidental Adrenal Adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 49:53-61

121. **Pillion DJ, Arnold P, Yang M, Stockard CR, Grizzle WE** 1989 Receptors for Insulin and Insulin-Like Growth Factor-I in the Human Adrenal Gland. *Biochem Biophys Res Commun* 165:204-211
122. **Penhoat A, Chatelain PG, Jaillard C, Saez JM** 1988 Characterization of Insulin-Like Growth Factor I and Insulin Receptors on Cultured Bovine Adrenal Fasciculata Cells. Role of These Peptides on Adrenal Cell Function. *Endocrinology* 122:2518-2526
123. **Mesiano S, Mellon SH, Jaffe RB** 1993 Mitogenic Action, Regulation, and Localization of Insulin-Like Growth Factors in the Human Fetal Adrenal Gland. *J Clin Endocrinol Metab* 76:968-976
124. **Yener S, Comlekci A, Akinci B, Secil M, Demir T, Ertlav S, Yesil S** 2009 Non-Functioning Adrenal Incidentalomas Are Associated with Elevated D-Dimer Levels. *J Endocrinol Invest* 32:338-343
125. **Ermetici F, Dall'Asta C, Malavazos AE, Coman C, Morricone L, Montericcio V, Ambrosi B** 2008 Echocardiographic Alterations in Patients with Non-Functioning Adrenal Incidentaloma. *J Endocrinol Invest* 31:573-577
126. **Yener S, Genc S, Akinci B, Secil M, Demir T, Comlekci A, Ertlav S, Yesil S** 2009 Carotid Intima Media Thickness Is Increased and Associated with Morning Cortisol in Subjects with Non-Functioning Adrenal Incidentaloma. *Endocrine* 35:365-370
127. **Saeger W, Reinhard K** 1998 Fat-Cell Metaplasia in the Adrenal Cortex: Incidence, Structure, and Correlation to Basic Diseases in a Postmortem Series. *Endocr Pathol* 9:241-247
128. **Saeger W** 2000 Histopathological Classification of Adrenal Tumours. *Eur J Clin Invest* 30 Suppl 3:58-62
129. **Sitzmann FS** 2007 Pädiatrie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG
130. **Mullasery D, Dominici C, Jesudason EC, McDowell HP, Losty PD** 2009 Neuroblastoma: Contemporary Management. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 94:177-185
131. **Manolopoulou J, Bielohuby M, Caton SJ, Gomez-Sanchez CE, Renner-Mueller I, Wolf E, Lichtenauer UD, Beuschlein F, Hoeflich A, Bidlingmaier M** 2008 A Highly Sensitive Immunofluorometric Assay for the Measurement of Aldosterone in Small Sample Volumes: Validation in Mouse Serum. *J Endocrinol* 196:215-224
132. **Vincent JM, Morrison ID, Armstrong P, Reznik RH** 1994 Computed Tomography of Diffuse, Non-Metastatic Enlargement of the Adrenal Glands in Patients with Malignant Disease. *Clin Radiol* 49:456-460
133. **Godoy-Matos AF, Vieira AR, Moreira RO, Coutinho WF, Carraro LM, Moreira DM, Pasquali R, Meirelles RM** 2006 The Potential Role of Increased Adrenal Volume in the Pathophysiology of Obesity-Related Type 2 Diabetes. *J Endocrinol Invest* 29:159-163
134. **Kessing LV, Willer IS, Knorr U** 2011 Volume of the Adrenal and Pituitary Glands in Depression. *Psychoneuroendocrinology* 36:19-27
135. **Rubin RT, Phillips JJ, McCracken JT, Sadow TF** 1996 Adrenal Gland Volume in Major Depression: Relationship to Basal and Stimulated Pituitary-Adrenal Cortical Axis Function. *Biol Psychiatry* 40:89-97
136. **Meng L, Chen D, Yang Y, Zheng Y, Hui R** 2012 Depression Increases the Risk of Hypertension Incidence: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Hypertens* 30:842-851
137. **Sohaib SA, Hanson JA, Newell-Price JD, Trainer PJ, Monson JP, Grossman AB, Besser GM, Reznik RH** 1999 Ct Appearance of the Adrenal Glands in Adrenocorticotrophic Hormone-Dependent Cushing's Syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 172:997-1002

138. **Lingam RK, Sohaib SA, Vlahos I, Rockall AG, Isidori AM, Monson JP, Grossman A, Reznick RH** 2003 Ct of Primary Hyperaldosteronism (Conn's Syndrome): The Value of Measuring the Adrenal Gland. *AJR Am J Roentgenol* 181:843-849
139. **Jung B, Nougaret S, Chanques G, Mercier G, Cisse M, Aufort S, Gallix B, Annane D, Jaber S** 2011 The Absence of Adrenal Gland Enlargement During Septic Shock Predicts Mortality: A Computed Tomography Study of 239 Patients. *Anesthesiology* 115:334-343
140. **Nougaret S, Jung B, Aufort S, Chanques G, Jaber S, Gallix B** 2010 Adrenal Gland Volume Measurement in Septic Shock and Control Patients: A Pilot Study. *Eur Radiol* 20:2348-2357
141. **Reinhard C, Saeger W, Schubert B** 1996 Adrenocortical Nodules in Post-Mortem Series. Development, Functional Significance, and Differentiation from Adenomas. *Gen Diagn Pathol* 141:203-208
142. **Tracy RE, White S** 2002 A Method for Quantifying Adrenocortical Nodular Hyperplasia at Autopsy: Some Use of the Method in Illuminating Hypertension and Atherosclerosis. *Ann Diagn Pathol* 6:20-29
143. **Longo DL, Esterly JA, Grim CE, Keitzer WF** 1978 Pathology of the Adrenal Gland in Refractory Low-Renin Hypertension. *Arch Pathol Lab Med* 102:322-327
144. **Granger P, Genest J** 1970 Autopsy Study of Adrenals in Unselected Normotensive and Hypertensive Patients. *Can Med Assoc J* 103:34-36
145. **Russell RP, Masi AT** 1970 The Prevalence of Adrenal Cortical Hyperplasia at Autopsy and Its Association with Hypertension. *Ann Intern Med* 73:195-205
146. **Sapeika N** 1948 Adrenal Cortex and Arterial Hypertension. *Arch Intern Med (Chic)* 82:263-309
147. **Koehler A** 1936 The Epinephrine Content of Suprarenal Glands Surgically Removed in the Treatment of Essential Hypertension. *J Biol Chem* 114
148. **Dempsey W** 1942 The Adrenal Cortex in Essential Hypertension. *Arch Path (Chicago)* 34:1031-1034
149. **Bruger MR, JA; Lowenstein, BE** 1944 Studies on the Morphology of the Adrenal Cortex and on the Excretion of 17-Ketosteroids in Hypertensive Patients. *Am J Med Sci* 208:212-216
150. **Dublin W** 1943 Relation of Structure of the Adrenal Cortex to Function in Hypertension. *Northwest Med* 42:263
151. **Salomon MI, Tchertkoff V** 1968 Incidence and Role of Adrenocortical Tumors in Hypertension. *Geriatrics* 23:179-184
152. **Gelfman NA** 1964 Morphologic Changes of Adrenal Cortex in Disease. *Yale J Biol Med* 37:31-54
153. **Sommers SC** 1961 Some Pathologic Conditions Associated with Renal and Adrenal Hypertension. *JAMA* 178:715-717
154. **Fisher JA, Hewer TF** 1947 The Adrenal Cortex in Essential and Renal Hypertension. *J Pathol Bacteriol* 59:605-613
155. **Wilens SL, Plair CM** 1962 The Relationship between Cortical Hyperplasia of the Adrenals and Arteriosclerosis. *Am J Pathol* 41:225-232
156. **Beattie MK, Heasman MA** 1958 The Pituitary and Adrenal Glands of Elderly Mental Hospital Patients with and without Hypertension. *J Pathol Bacteriol* 75:83-94

157. **Sasano N** 1961 Functional Zonation of the Human Adrenal Cortex with Special Reference to Hyperadrenocorticism and Aging Process, and Its Significance in Pathology. *Tohoku J Exp Med* 73:363-397
158. **Neville AM** 1978 The Nodular Adrenal. *Invest Cell Pathol* 1:99-111
159. **Holmes RO, Moon HD, Rinehart JF** 1951 A Morphologic Study of Adrenal Glands with Correlations of Body Size and Heart Size. *Am J Pathol* 27:724-726
160. **Neville AM, O'Hare MJ** 1985 Histopathology of the Human Adrenal Cortex. *Clin Endocrinol Metab* 14:791-820
161. **Wexler BC** 1964 Correlation of Adrenocortical Histopathology with Arteriosclerosis in Breeder Rats. *Acta Endocrinol (Copenh)* 46:613-631
162. **Sasano N, Takezawa Y, Sato H, Horikawa N** 1971 Micro-Angiography of Normal and Pathologic Human Adrenals in Prenatal and Aging Course. *Tohoku J Exp Med* 104:129-141
163. **Honn KV, Chavin W, Singhakowinta A** 1977 In Vitro Responses of Focal Hyperplastic Tissue of the Human Adrenal Zona Fasciculata to Acth. *Acta Endocrinol (Copenh)* 86:363-368
164. **Studzinski GP, Symington T, Grant JK** 1962 Triphosphopyridine Nucleotide-Linked Dehydrogenases in the Adrenal Cortex in Man: The Effect of Corticotrophin and the Distribution of Enzymes. *Acta Endocrinol (Copenh)* 40:232-246
165. **Symington T** 1969 *Functional Pathology of the Human Adrenal Gland*. Edinburgh: Harcourt Brace/Churchill Livingstone
166. **Wada T, Shimizu M, Yokoyama H, Iwata Y, Sakai Y, Kaneko S, Furuichi K** 2013 Nodular Lesions and Mesangiolytic in Diabetic Nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 17:3-9
167. **Nakagawa T** 2009 A New Mouse Model Resembling Human Diabetic Nephropathy: Uncoupling of Vegf with Enos as a Novel Pathogenic Mechanism. *Clin Nephrol* 71:103-109
168. **Nakagawa T, Tanabe K, Croker BP, Johnson RJ, Grant MB, Kosugi T, Li Q** 2011 Endothelial Dysfunction as a Potential Contributor in Diabetic Nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 7:36-44
169. **Eleftheriadis T, Antoniadi G, Pissas G, Liakopoulos V, Stefanidis I** 2013 The Renal Endothelium in Diabetic Nephropathy. *Ren Fail* 35:592-599
170. **Balakumar P, Chakkarwar VA, Krishan P, Singh M** 2009 Vascular Endothelial Dysfunction: A Tug of War in Diabetic Nephropathy? *Biomed Pharmacother* 63:171-179
171. **Sarafidis PA, Ruilope LM** 2006 Insulin Resistance, Hyperinsulinemia, and Renal Injury: Mechanisms and Implications. *Am J Nephrol* 26:232-244
172. **De Cosmo S, Menzaghi C, Prudente S, Trischitta V** 2013 Role of Insulin Resistance in Kidney Dysfunction: Insights into the Mechanism and Epidemiological Evidence. *Nephrol Dial Transplant* 28:29-36
173. **Wanless IR** 1990 Micronodular Transformation (Nodular Regenerative Hyperplasia) of the Liver: A Report of 64 Cases among 2,500 Autopsies and a New Classification of Benign Hepatocellular Nodules. *Hepatology* 11:787-797
174. **Steiner PE** 1959 Nodular Regenerative Hyperplasia of the Liver. *Am J Pathol* 35:943-953
175. **Stromeyer FW, Ishak KG** 1981 Nodular Transformation (Nodular "Regenerative" Hyperplasia) of the Liver. A Clinicopathologic Study of 30 Cases. *Hum Pathol* 12:60-71

176. **Wanless IR, Godwin TA, Allen F, Feder A** 1980 Nodular Regenerative Hyperplasia of the Liver in Hematologic Disorders: A Possible Response to Obliterative Portal Venopathy. A Morphometric Study of Nine Cases with an Hypothesis on the Pathogenesis. *Medicine (Baltimore)* 59:367-379
177. **Nakanuma Y, Hosono M, Sasaki M, Terada T, Katayanagi K, Nonomura A, Kurumaya H, Harada A, Obata H** 1996 Histopathology of the Liver in Non-Cirrhotic Portal Hypertension of Unknown Aetiology. *Histopathology* 28:195-204
178. **Fischer HP, Zhou H** 2006 [Nodular Lesions of Liver Parenchyma Caused by Pathological Vascularisation/Perfusion]. *Pathologie* 27:273-283
179. **Shimamatsu K, Wanless IR** 1997 Role of Ischemia in Causing Apoptosis, Atrophy, and Nodular Hyperplasia in Human Liver. *Hepatology* 26:343-350
180. **Kondo F** 2001 Benign Nodular Hepatocellular Lesions Caused by Abnormal Hepatic Circulation: Etiological Analysis and Introduction of a New Concept. *J Gastroenterol Hepatol* 16:1319-1328
181. **Hartleb M, Gutkowski K, Milkiewicz P** 2011 Nodular Regenerative Hyperplasia: Evolving Concepts on Underdiagnosed Cause of Portal Hypertension. *World J Gastroenterol* 17:1400-1409
182. **Auer J, Weber T, Berent R, Lassnig E, Maurer E, Lamm G, Kvas E, Eber B** 2005 Obesity, Body Fat and Coronary Atherosclerosis. *Int J Cardiol* 98:227-235

7 Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AIMAH	ACTH-unabhängige makronoduläre NN-Hyperplasie
APCC	Aldosteron-produzierender Zell-Cluster
CorSkl	Coronarsklerose
CRH	Corticotropin-releasing Hormone
CT	Computer-Tomographie
CYP11B1	Cytochrom P450 11B1: 11beta-Hydroxylase
CYP11B2	Cytochrom P450 11B2: Aldosteron-Synthase
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEAS	Sulfat des DHEA
Größter Knoten	Durchmesser des größten Nebennieren-Knotens
HPA-Achse	Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis
KWT	Kruskall-Wallis-Test unabhängiger Stichproben
MWU	Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben
NN	Nebenniere(n)
NNM	Nebennierenmark
NNR	Nebennierenrinde(n)
NRH	Noduläre regenerative Hyperplasie der Leber
PPNAD	Primäre pigmentierte noduläre adrenokortikale Erkrankung
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RR	Bluthochdruck
StAR-Protein	Steroidogenic acute regulatory protein
SCS	Subklinisches Cushing-Syndrom

8 Danksagung

Mein Dank gilt zunächst meinem Vater, Prof. Dr. Randolph Penning, von dem die Idee zu dieser Arbeit stammte, die mir durch ihren Pioniercharakter ein weitgehend selbständiges Arbeiten in freier Entfaltung ermöglichte; er stand mir auch während der gesamten Zeit mit seinem Rat zur Seite. Prof. Dr. Felix Beuschlein war stets schnell und unkompliziert auf Nachfragen für mich da; er hat mich von ausufernden Ideen wieder zurück zum Wesentlichen geführt und verlor trotz längerer Phasen der Stagnation während des Studiums nicht die Geduld; ihm möchte ich als meinem Doktorvater herzlich danken.

Für eine stets mehr als freundliche Atmosphäre, musikalischen Genuss bei der Arbeit, ihre fortwährende Motivation und ihr Glück und Freude verbreitendes Dasein danke ich von Herzen der guten Seele der Rechtsmedizin München, Susanne Ring.

Da ich trotz für einen Mediziner sicher nicht unterdurchschnittlicher Begabung für das Mathematische bei den recht komplexen Zusammenhängen dieser Arbeit alleine an der Statistik kläglich gescheitert wäre und kein festes Fundament für meine Schlüsse gefunden hätte, darf ich außerdem von ganzem Herzen Herrn Prof. Dr. H.-H. Müller danken, der sich trotz seines engen Zeitrahmens mit mir halbe Nächte um die Ohren geschlagen hat, um schier unüberblickbare Datenmengen zu bändigen und das Wesentliche herauszufiltern.

Außerdem ein großes Dankeschön an Ariadni Spyroglou, die mir bei meinen Aldosteronmessungen geholfen hat, an Herbert Koch für die fachliche Unterstützung beim Photographieren und an alle aus den Sektionsteams der Rechtsmedizin, die mir bei der Gewinnung der Nebennieren helfend zur Seite gestanden sind.

Eidesstattliche Versicherung

Penning, Markus

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Korrelation zwischen Nebennierenmorphologie und kardiovaskulären Parametern

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.

München, 13.02.15

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand