

**Computertomographischer Befundungsscore zur  
Differenzierung von Nebennierenläsionen bei Tumorpatienten**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereiches Humanmedizin  
der Universität Giessen

Vorgelegt von  
Dr. med. univ. Hubert Gufler  
aus St. Leonhard/BZ/Italien

Giessen 2003

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie  
des Universitätsklinikums Giessen

Leiter: Prof. Dr. WS Rau

Gutachter: Prof. Dr. Rau

Gutachter: Prof. Dr. Stracke

Tag der Disputation: 17. 12. 2003

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1. Häufigkeit zufällig entdeckter Nebennierentumoren.....	1
1.2. Stellenwert der Computertomographie in der Abklärung von Nebennierentumoren.....	2
1.3. Ziel der Studie.....	3
<b>2. Patienten und Methode</b> .....	<b>4</b>
2.1. Patienten.....	4
2.2. CT Technik.....	5
2.3. Auswertung der Computertomogramme.....	6
2.4. Statistik.....	7
2.4.1. Entwicklung eines Scoresystems zur Erfassung maligner Läsionen.....	7
2.4.1.1. Multiple logistische Regressionsanalyse.....	7
2.4.1.1.1. Schrittweise Einbeziehung (Forward Selection).....	8
2.4.1.1.2. Schrittweiser Ausschluss (Backward Elimination).....	8
2.4.1.2. Scorebildung.....	9
2.4.1.3. ROC-Kurven.....	9
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>11</b>
3.1. Größe der Läsion.....	11
3.2. Dichtewerte der Läsion.....	11
3.3. Binnenstruktur und Begrenzung der Läsion.....	12
3.4. Entwicklung eines Befundungssystems basierend auf vier von der nativen Computertomographie zu gewinnenden Parametern.....	13
3.4.1. Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsanalyse.....	13
3.4.2. Summenscore basierend auf den Ergebnissen der multiplen logistischen Regressionsanalyse und den erhobenen computertomographischen Daten.....	15
3.4.3. ROC Analysen.....	17
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>23</b>
4.1 Differenzierung von Nebennierenläsionen mit Hilfe der Computertomographie bei Patienten mit extraadrenalem Primärtumor.....	24
4.1.1. Nichtkontrastmittelverstärkte Computertomographie.....	24

4.1.2.	Dynamische Computertomographie.....	27
4.1.3.	Bedeutung der Spätaufnahmen nach Kontrastmittelapplikation in der Computertomographie.....	27
4.1.4.	Berechnung der Auswaschrates nach Kontrastmittelapplikation.....	27
4.1.5.	Befundungssystem basierend auf morphologischen Parametern des nativen CT zur Differenzierung benigner von malignen Nebennierenvergrößerungen.....	30
4.2.	Vergleich der eigenen Ergebnisse mit den Ergebnissen aus anderen bildgebenden Verfahren.....	32
4.2.1.	Magnetresonanztomographie.....	32
4.2.2.	Sonographie.....	35
4.2.3.	Positronen Emissions Tomographie (PET).....	35
4.2.4.	Perkutane Biopsie der Nebennieren.....	36
4.3.	Diagnostischer Algorithmus zur Beurteilung von Nebennierenläsionen.....	37
<b>5.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>39</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>45</b>
<b>7.</b>	<b>Summary.....</b>	<b>46</b>
<b>8.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>47</b>
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>48</b>

**Computertomographischer Befundungsscore zur Differenzierung von  
Nebennierenläsionen bei Tumorpatienten**

Vorgelegt von  
Dr. med. univ. Hubert Gufler  
aus St. Leonhard/BZ/Italien

Giessen 2003

---

## 1. Einleitung

### 1.1. Häufigkeit zufällig entdeckter Nebennierentumoren

Werden Nebennierenvergrößerungen in der Computertomographie detektiert, müssen grundsätzlich drei Fragen gestellt werden: erstens, hat der Patient klinisch oder laborchemisch Zeichen einer hormonellen Überfunktion, die an ein Cushing Syndrom, ein Conn Syndrom oder ein Phäochromozytom denken lassen; zweitens, hat der Patient ein extraadrenales Malignom, sodass eine Metastase in Betracht gezogen werden muss; oder liegen schließlich, drittens, charakteristische CT Kriterien vor, die eine spezifische Diagnose der Läsion zulassen (Zyste, Myelolipom, Blutung)? Finden sich weder Zeichen einer Hormonüberproduktion noch extraadrenale Malignome, so werden Tumoren der Nebennieren Inzidentalome genannt.

Durch den gestiegenen und weit verbreiteten Einsatz von Schnittbilduntersuchungen des Abdomens - Sonographie, Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) - hat die Zahl der zufällig entdeckten Nebennierenvergrößerungen zugenommen. In 0,35% bis 5% der computertomographischen Abdomenuntersuchungen findet man Nebennierenvergrößerungen ohne erhöhte endokrine Aktivität (Bernardino et al., 1988; Glazer et al., 1982; Katz et al., 1985; Mitnick et al., 1983; Kloos et al., 1995). Die meisten dieser Raumforderungen sind hormoninaktive Nebennierenadenome (Jockenhovel et al., 2001). Diese gutartigen nicht therapiebedürftigen Tumoren müssen im Besonderen gegen Nebennierenmetastasen, Nebennierenkarzinome oder Phäochromozytome abgegrenzt werden.

Während die Aufgabe bildgebender Verfahren bei klinischem oder laborchemischen Verdacht auf einen hormonaktiven Tumor der Nebennieren lediglich in seiner Detektion, Lokalisation und Lagebeziehung zu den umgebenden Organen liegt, ist die Anforderung bei Patienten mit einem extraadrenalen malignen Primärtumor und

---

Nebennierentumor komplexer und gezielter. Die entscheidende Frage, die beantwortet werden muss, ist, liegt eine Metastase vor oder handelt es sich um einen gutartigen Tumor, in der Regel um ein hormoninaktives Adenom. Kann diese Frage nicht suffizient mit der Computertomographie geklärt werden, so müssen je nach Tumorstadium weitere diagnostische Schritte wie die <sup>18</sup>F-FDG PET, die perkutane Biopsie oder die operative Entfernung der Nebennieren folgen.

### 1.2. Stellenwert der Computertomographie in der Abklärung von Nebennierentumoren

In den letzten zehn Jahren hat sich die Erkenntnis gefestigt, dass mit der CT-Dichtemessung eine effiziente Untersuchungsmethode zur Verfügung steht, um benigne von malignen Nebennierenläsionen zu differenzieren. Dabei hat sich - wie Lee et al., 1991 erstmals an einem größeren Patientenkollektiv zeigen konnten - die native, nicht kontrastmittelunterstützte CT als die einfachste Methode herausgestellt. Die Autoren konnten zeigen, dass Nebennierenadenome im Vergleich zu Nebennierenmetastasen statistisch signifikant niedrigere Dichtewerte aufweisen. Korobkin et al., 1996 untermauerten diese Ergebnisse, fanden aber gleichzeitig einen zu breiten Überlappungsbereich zwischen Adenomen und Nichtadenomen, sodass eine sichere Differenzierung zwischen beiden Gruppen nicht getroffen werden kann. Boland et al., 1998 fassten zehn Studien zusammen, die sich mit diesem Problem auseinandersetzten, und konnten nachweisen, dass Nebennierenadenome mit einer Sensitivität von 71% und einer Spezifität von 98% diagnostiziert werden können, wenn der Dichteschwellenwert bei 10 Hounsfield Einheiten (HE) gesetzt wird. Obwohl damit eine hohe Spezifität erzielt wird, ist die Sensitivität für eine Adenomdetektion nicht zufriedenstellend. Computertomographisch erzielt man eine Verbesserung der Sensitivität bei gleichbleibender Spezifität für die Adenomdetektion, wenn sogenannte Spätaufnahmen 10 – 15 Minuten nach intravenöser Kontrastmittelapplikation durchgeführt werden und die Kalkulation der prozentualen Auswaschrates erfolgt (Korobkin et al., 1996; Szolar et al., 1997; Boland et al., 1997; Pena et al., 2000; Caoili et al., 2002).

---

Da Spätaufnahmen zeitaufwendig sind und den Untersuchungsablauf verzögern, ist man bestrebt, anhand der routinemäßig akquirierten Datensätze zu einer möglichst zuverlässigen Einschätzung der Dignität einer Nebennierenraumforderung zu gelangen. Ein möglicher Ansatz, den wir verfolgt haben, besteht darin, die Aussagekraft der nicht kontrastmittelunterstützten Computertomographie zu verbessern.

### 1.3. Ziel und Struktur der vorliegenden Arbeit

- a) Ziel dieser Studie war es, die Aussagekraft der nativen Computertomographie dadurch weiter zu steigern, dass zur Beurteilung von Nebennierenläsionen bei Tumorpatienten nicht nur die Dichte, sondern alle fassbaren morphologischen Parameter: Größe, Dichte, Begrenzung und Binnenstruktur einbezogen werden.
- b) Diese morphologischen Parameter werden einer multiplen logistischen Regressionsanalyse unterzogen. Mit der daraus resultierenden Gewichtung der Einzelparameter soll ein Befundungssystem erarbeitet werden, auf dessen Grundlage alle Nebennierenläsionen analysiert werden können.
- c) Schließlich soll ein diagnostischer Algorithmus zur Differenzierung benigner von malignen Nebennierenläsionen bei Patienten mit extraadrenalem Malignom auf der Basis der nativen Computertomographie unter Einbeziehung der Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen präsentiert.



---

## 2. Patienten und Methode

### 2.1. Patienten

In einer prospektiv angelegten Studie wurden im Zeitraum von November 1997 bis Mai 2000 die nicht kontrastmittelverstärkten Computertomogramme von insgesamt 56 Patienten mit einem extraadrenalen malignen Tumorleiden und einer gleichzeitig bestehenden ein- oder beidseitigen Nebennierenvergrößerung ausgewertet. In die Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen entweder CT-Verlaufsuntersuchungen in einem zeitlichen Abstand von mindestens 7 Monaten vorlagen oder bei denen die Diagnosesicherung durch Nebennierenbiopsie erfolgt war. Bei beidseitigen Nebennierentumoren wurde nur die kleinere Läsion analysiert. Die rechte Nebenniere war bei 25 Patienten befallen, die linke bei 34 Patienten.

Bei den Patienten handelte es sich um 23 Frauen und 33 Männer im Alter zwischen 34 und 80 Jahren, im Mittel 56, 2 Jahre. Die zu Grunde liegenden Primärtumoren waren Bronchialkarzinom (n = 33), kolorektales Karzinom (n = 11), Non-Hodgkin Lymphom (n = 3), Melanom (n = 3) und diverse andere Tumoren (n = 6): Mammakarzinom, malignes fibröses Histiozytom und Teratokarzinom (Tabelle 1). Fälle von Phäochromozytomen, Angiomyelolipomen, Nebennierenzysten, Blutungen, Nebennierenrindenzysten oder endokrin aktiven Tumoren waren nicht in dieser Studiengruppe.

Die Diagnosesicherung erfolgte bei 13 Patienten durch CT gestützte perkutane Biopsie und in einem Fall durch Adrenalektomie. Bei den verbleibenden 42 Patienten wurde die Diagnose aufgrund der Veränderung der Läsionsgröße bei CT Verlaufskontrollen festgelegt. Eine Nebennierenvergrößerung wurde immer dann als maligne definiert, wenn es spontan oder unter Therapie zu einer Größenänderung, sei es Größenzu- oder -abnahme gekommen war. Blieb eine Läsion über einen Zeitraum von mindestens sieben Monaten größenstabil, so wurde die Nebennierenvergrößerung als benigne eingestuft. Der Nachbeobachtungszeitraum für benigne Läsionen (das heißt Verlaufskontrollen lagen vor) erstreckte sich von sieben Monaten bis fünf Jahre, im Mittel auf 18 Monate.

Primärtumor	Gesamt	Adenome	Metastasen
Kleinzelliges Bronchialkarzinom	19	5	14
Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom	14	6	8
Kolorektales Karzinom	11	6	5
Non-Hodgkin Lymphom	3	3	0
Malignes Melanom	3	2	1
Andere	6	2	4
Summe	56	24	32

Tabelle 1: Zusammenfassende Darstellung der extraadrenalen Malignome bei n = 56 Patienten. Aufgliederung der Nebennierenläsionen in Adenome und Metastasen für jede Tumorentität.

## 2.2. CT Technik

Die nicht kontrastmittelunterstützten Spiral CT des Abdomens wurden mit einem Tomoscan 8000 AV Expander der Firma Philips, Eindhoven, Niederlande am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universität Rostock durchgeführt. Die Kollimation betrug 5 – 8 mm mit einem Pitch von 1,0 bis 1,3; die Schichtrekonstruktion 5 mm. Bei einer Röhrenspannung von 120 kV wurde je nach Größe und Leibesumfang des Patienten ein Röhrenstrom von 240 bis 320 mA gewählt. Die Kalibrierung des Gerätes erfolgte arbeitstäglich.

Die nicht kontrastmittelunterstützte Computertomographie des Oberbauches war Teil der Staginguntersuchung der Patienten mit anschließender i.v. Kontrastmittelgabe und Datenakquisition zumindest in der portalvenösen Phase zur Darstellung der Organe des gesamten Abdomens. Die kontrastmittelunterstützten Bilder wurden nicht in die Analyse miteinbezogen.

### 2.3. Auswertung der Computertomogramme

An der Auswertestation EasyVision der Firma Philips oder an der Arbeitskonsole selbst wurden je nach Größe der Raumforderung bis zu drei Dichtemessungen der Nebennieren durch Einzeichnen einer runden oder oval konfigurierten ROI (region-of-interest) durchgeführt. Dieses Messfeld umschloss jeweils etwa Dreiviertel der Nebennierenläsion. Es wurde sorgfältig darauf geachtet, dass keine Partialvolumina miterfasst, dass insbesondere der Rand der Läsion nicht erreicht und kein retroperitoneales Fett mitgemessen wurde, um falsch niedrige Messwerte zu vermeiden. Ferner wurde die Größe des Nebennierentumors durch Distanzmessungen in zwei Ebenen bestimmt (Abb. 1).

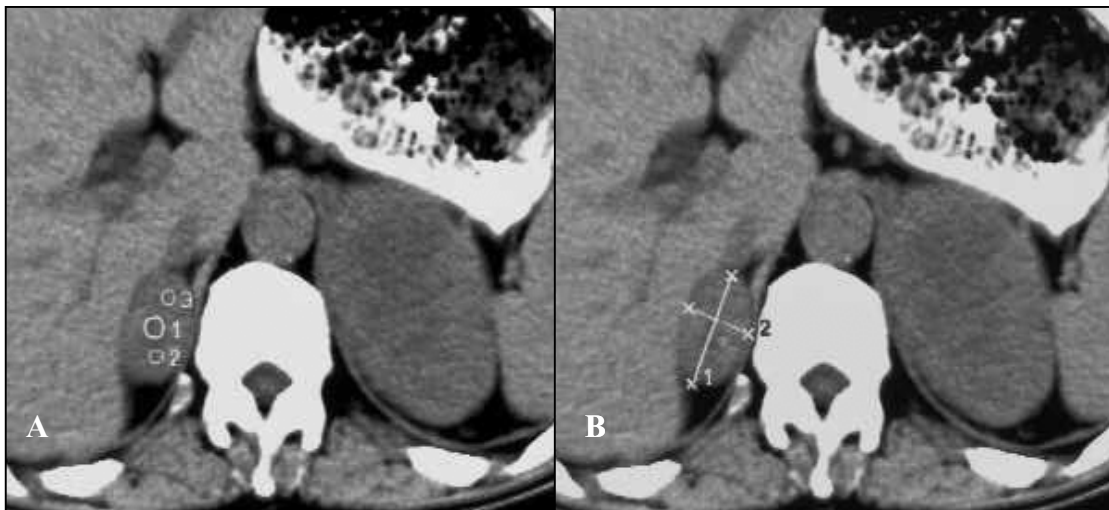


Abb.1: (A) Durchführung der Dichtemessung: es werden bis zu drei ROI (regions of interest) eingezeichnet. Neben diesen drei kleinen auch ein größeres Feld, welches die Nebenniere außer den Randbereichen fast komplett erfasst (nicht dargestellt). (B) Die Größenmessungen erfolgen in zwei Ebenen. Liegen wie in diesem Fall beidseitige Nebennierenvergrößerungen vor, so wird nur die kleinere beurteilt. Im vorliegenden Fall handelte es sich um beidseitige Nebennierenmetastasen.

---

## 2.4. Statistik

Mittelwert und Median der Dichtemessungen wurden errechnet, die dann in das logistische Regressionsmodell aufgenommen wurden. Mittelwerte und Standardabweichungen von Größe und Dichte wurden getrennt für benigne und maligne Läsionen berechnet. Mit dem Student-*t* Test für ungepaarte Stichproben wurden die Mittelwerte für Größe und Dichte von benignen und malignen Nebennierentumoren auf dem 0,05 Signifikanzniveau auf Unterschiede überprüft.

Zwei Radiologen beurteilten gemeinsam die qualitativen Merkmale nach Protokoll: die Binnenstruktur in homogen - leicht inhomogen – inhomogen; die Begrenzung: in scharf – leicht unscharf – unscharf. Für das logistische Regressionsmodell wurden – nach vorherigem Ausschluss einer relevanten Änderung durch die Vereinfachung – dichotome Variablen geschaffen: alle leicht inhomogenen Läsionen wurden den inhomogen und alle leicht unscharfen Läsionen den unscharfen zugeordnet.

### 2.4.1. Entwicklung eines Scoresystems zur Erfassung maligner Läsionen

#### 2.4.1.1 Multiple logistische Regressionsanalyse

Die multiple logistische Regressionsanalyse der Dignität der Läsion (mit Malignität als Endpunkt) beruhte auf vier Kovariablen:

- Kontur als dichotome Variable mit „scharf begrenzt“ (s) und „unscharf begrenzt“ (b) als mögliche Werte.
- Binnenstruktur als dichotome Variable mit „homogen“ (h) und „inhomogen“ (ih) als mögliche Werte.
- Maximale Größe als stetige Variable des größten gemessenen Durchmessers (in cm).
- Mittlere Dichte: stetige Variable, die die mittlere Dichte aus allen durchgeführten Messungen beinhaltet (in Hounsfield Einheiten, HE).

Verwendet wurde die Statistik Software S-PLUS, copyright Data Analysis Products Division of MathSoft Inc., Seattle, Washington/USA.

---

Zunächst werden Goodness-of-fit Tests (Fisher's Exact Test) für das Modell und Vierfeldertafeln für vorhergesagte und beobachtete Gruppenzugehörigkeit erstellt. Die unabhängigen Variablen werden aufgelistet und für jede einzelne der Regressionskoeffizient und sein Standardfehler, die WALD-Statistik mit Signifikanzniveau und ein bezüglich der Anzahl der Parameter angepasster multipler Korrelationskoeffizient angegeben. Dabei kann die Regressionskurve durch den Ursprung geführt oder mit einem konstanten Term geschätzt werden (Intercept: Y-Achsenabschnitt der Regressionsgeraden).

#### Selektionsverfahren

##### 2.4.1.1.1. Schrittweise Einbeziehung (Forward Selection)

Als erster Schritt wird die Variable mit der höchsten Korrelation zum Kriterium Dignität in das Modell aufgenommen. Die übrigen Variablen werden im folgenden sukzessive geprüft, welche Modellverbesserung sie bei ihrer Einbeziehung erbringen. Die Variable mit dem kleinsten Wert wird aufgenommen, wenn sie die Signifikanzgrenze überschreitet. Daraufhin werden alle im Modell bereits vorhandenen Variablen erneut überprüft, ob sie aus dem Modell entfernt werden können, ohne zu einem signifikanten Abfall der Anpassungsgüte zu führen. Die Variable mit dem größten Wert wird ausgeschlossen, wenn dieser die Signifikanzgrenze überschreitet. Anschließend werden die Modellparameter neu geschätzt. Die Prozedur ist dann beendet, wenn keine der im Modell vorhandenen Variablen die Signifikanzgrenze überschreitet und keine der nicht berücksichtigten die Signifikanzgrenze unterschreitet.

##### 2.4.1.1.2. Schrittweiser Ausschluss (Backward Elimination)

Zunächst werden alle Variablen in das Modell aufgenommen. Die Variable mit dem höchsten Signifikanzniveau wird ausgeschlossen, sofern sie die Signifikanzgrenze überschreitet. Anschließend werden die Modellparameter neu geschätzt und die verbliebenen Variablen erneut auf ihren möglichen Ausschluss überprüft. Die bereits ausgeschlossenen Variablen werden wieder auf den Effekt ihrer Einbeziehung in das Modell getestet. Falls sie bei der erneuten Prüfung die Kriterien erfüllen, werden sie wieder in das Modell aufgenommen. Die Modellbildung ist beendet, wenn keine Variable mehr die Ein- oder Ausschlusskriterien erfüllt.

---

#### 2.4.1.2. Scorebildung

Grundlage der Scorebildung sind die Regressionskoeffizienten der einzelnen Parameter. Diese Koeffizienten der vorhandenen Merkmale werden pro Patient addiert. Die Summe der gewichteten vorhandenen Merkmale ergibt den Score zur Dignitätsabschätzung. Je höher der Summenscore der vorhandenen Merkmale pro Patienten ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit der Malignität.

Die Koeffizienten wurden zur einfacheren Handhabung gerundet. Die ursprünglichen Modelle mit den exakten Korrelationskoeffizienten wurden mit den gerundeten Modellen korreliert, um ihre Vergleichbarkeit zu überprüfen und um sicherzustellen, dass der Vorhersagewert der Modelle durch die Rundungsprozedur nicht verändert wird.

#### 2.4.1.3. ROC-Kurven

Die Wahrscheinlichkeit, mit der eine richtige Entscheidung getroffen werden kann, hängt von dem Vorhersagewert des Modells ab. Der Vorhersagewert wiederum ist abhängig von der Prävalenz und von Sensitivität und Spezifität, die durch eine möglichst optimale Parameterkombination und –gewichtung positiv beeinflusst werden können. Zu diesem Zweck wird ein Diagramm erstellt, in dem die prozentual möglichen richtig positiven (Sensitivität) und richtig negativen (Spezifität) Vorhersagen in Abhängigkeit von der Wahl des Trennpunktes (kritischer p-Wert) für das jeweilige Modell aufgetragen sind. Um den Zusammenhang zwischen Sensitivität und Spezifität zu verdeutlichen, werden sie direkt gegenübergestellt. Die daraus resultierende Abbildung ist die ROC-Kurve (Receiver-Operating-Characteristics). Da der optimale Vorhersagewert also einzig und allein von der Sensitivität und Spezifität abhängig ist, kann die Qualität eines Modells sehr anschaulich und eindrucksvoll mit den ROC-Kurven dargestellt werden (Metz 1986; Hanley et al., 1983). Zudem erlauben ROC-Kurven den objektiven Vergleich verschiedener Diagnoseverfahren.

---

ROC Kurven werden für die stetigen Variablen Größe und Dichte erstellt, sowie für alle Parameterkombinationen, nachdem eine Bewertung der Variablen auf Basis des logistischen Regressionsmodells erfolgt war.

Die ROC Analysen wurden mit der Library ROC (Version 17. April 2001) des Doug Mahoney and Beth Atkinson, Mayo Medical Center, Rochester, Minnesota/USA für S-PLUS 6.0 (copyright Data Analysis Products Division of MathSoft Inc., Seattle, Washington/USA) durchgeführt.

#### 2.4.1.4. Vierfeldertafeln

Der Bereich um den Cut-off Wert des Summenscores  $S$  wird schrittweise zu den niedrigen und höheren Werten hin durch Bildung von Vierfeldertafeln getestet, um festzustellen, wie schnell sich durch Verschiebung des Cut-off Wertes Sensitivität, Spezifität und Vorhersagewert ändern. Sind nämlich abrupte Änderungen nachzuweisen, wäre das Modell nicht stabil.

### 3. Ergebnisse

24 der insgesamt 56 Nebennierenläsionen waren hormoninaktive Adenome, 32 waren Nebennierenmetastasen, gesichert durch perkutane Biopsie, Operation oder durch CT-kontrollierte Verlaufsbeobachtungen.

Primärtumor	N	Adenome	Metastasen
Bronchialkarzinom	11	2	9
Malignes Melanom	1	0	1
Fibrosarkom des Oberschenkels	1	1	0
Kolorektales Karzinom	1	1	0
Malignes fibröses Histiozytom	1	1	0

Tabelle 2: Aufschlüsselung der durchgeführten perkutanen Nebennierenbiopsien (n = 14) und des einzigen operativ entfernten Nebennierentumors nach Art des Primärtumors und unterteilt in diagnostizierte Adenome und Metastasen.

#### 3.1. Größe der Läsion

Der Durchmesser der benignen Nebennierentumoren reichte von 0,5 cm bis 4,5 cm (Mittelwert  $2,4 \pm 0,7$  cm) und war statistisch signifikant geringer als der der malignen Nebennierentumoren (Metastasen), die einen Durchmesser von 1,8 cm bis 8,7 cm (Mittelwert  $4,5 \pm 4,8$  cm,  $p < 0,05$ ) aufwiesen. Kein Nebennierenadenom war größer als 4,5 cm.

Legt man den Schwellenwert für Malignität auf 2,5 cm Größe – dem Cut-off Wert nahe der maximalen Sensitivität und Spezifität – so ergeben sich für die Sensitivität 68% und für die Spezifität 79%.

#### 3.2. Dichtewerte der Läsion

Die Dichtewerte für benigne Läsionen schwankten zwischen -10 HE und 25 HE (Mittelwert  $9,8$  HE  $\pm 12$  HE) und waren statistisch signifikant niedriger als die malignen Läsionen, die Dichtewerte zwischen 9 und 57 HE, im Mittel  $32,8 \pm 24,9$  HE aufwiesen. Das Signifikanzniveau betrug  $p < 0,05$ . 10 der 24 Adenome hatten



Dichtewerte über 10 HE – es handelte sich also um lipidarme Adenome – und nur 14 der 24 gutartigen Tumoren waren lipidreiche Adenome, deren Dichtewerte unter 10 HE lagen. Auch zwei Metastasen hatten Dichtewerte von 10 HE bzw. 9 HE.

Setzt man den Dichteschwellenwert zur Trennung benigner von malignen Läsionen auf 10 HE, so ergibt sich eine Sensitivität von 58,3% und eine Spezifität von 90,6%. Senkt man diesen Schwellenwert auf 0 HE, dann sind die diesbezüglichen Werte für Sensitivität und Spezifität in der Adenomdetektion 47% bzw. 100%.

### 3.3. Binnenstruktur und Begrenzung der Läsion

Benigne Läsionen waren in 20 von 24 Fällen scharf begrenzt und in 21 von 24 Fällen von homogener Binnenstruktur. Keine benigne Läsion war inhomogen oder unscharf begrenzt, wohl aber waren 6 Metastasen glatt begrenzt und 7 von homogener Binnenstruktur.

Variable	Wert	Adenome (n=24)	Metastasen (n=32)
Begrenzung	Scharf (s)	20	6
	leicht unscharf	4	10
	Unscharf (b)	0	16
Struktur	Homogen (h)	21	7
	leicht inhomogen	3	4
	Inhomogen (ih)	0	21

Tabelle 3: Zusammenfassung der Analyse von Begrenzung und Binnenstruktur aller Nebennierenläsionen getrennt nach ihrer Dignität.

Die Tabelle zeigt, dass die Kovariablen Begrenzung und Struktur ähnlich zwischen benigne und maligne verteilt sind, sodass es nicht gerechtfertigt erscheint, nur die Begrenzung in die spätere Scorebewertung einzubeziehen. Diese Bedenken wurden durch einen zusätzlich durchgeführten statistischen Test erhärtet, der zwischen Struktur und Dignität eine vergleichbare Assoziation zeigte wie für Begrenzung und Dignität. Daher wurden beide Kriterien, Läsionsbegrenzung und Binnenstruktur in das Modell zur Entwicklung des Scoresystems aufgenommen.

---

Unsere Modellberechnungen haben gezeigt, dass es zu keiner signifikanten Verzerrung kommt, wenn alle leicht unscharfen Läsionen den unscharfen und alle leicht inhomogenen Läsionen den inhomogenen zugeordnet werden. Damit werden Struktur und Begrenzung dichotome Variablen und sind in der Praxis wesentlich einfacher anzuwenden.

### 3.4. Entwicklung eines Befundungssystems basierend auf vier von der nativen Computertomographie zu gewinnenden Parametern

#### 3.4.1. Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsanalyse

Sowohl die stufenweise Vorwärtsselektion als auch die stufenweise Rückwärtselimination (das Mallows's  $C_p$  Kriterium für Ein- und Ausschluss verwendend) ergab den Vorschlag, drei Kovariablen in das Modell einzuschließen: die Dichte, die Größe und die Läsionsbegrenzung (in dieser Reihenfolge der Gewichtung). Die Regressionsanalyse empfiehlt, die Struktur der Läsion zu ignorieren, wenn eine Variable überhaupt entfernt werden soll. Da aber Struktur und Dignität der Läsion eine ähnliche Assoziation zeigten wie Begrenzung und Dignität (gemessen mit dem  $\Phi$ -Koeffizienten für dichotome Variablen; genauer:  $\Phi$ -Struktur zu Dignität = 0.650 versus  $\Phi$ -Begrenzung zu Dignität = 0.641) erscheint die Elimination der Struktur aus der Bewertung nicht gerechtfertigt. Aufgrund dieser Berechnungen entschlossen wir uns, auch die Struktur in das Modell zur Bildung eines Summenscores mit aufzunehmen, nachdem auch keine signifikante Interaktionen zwischen beiden Kovariablen bestanden.

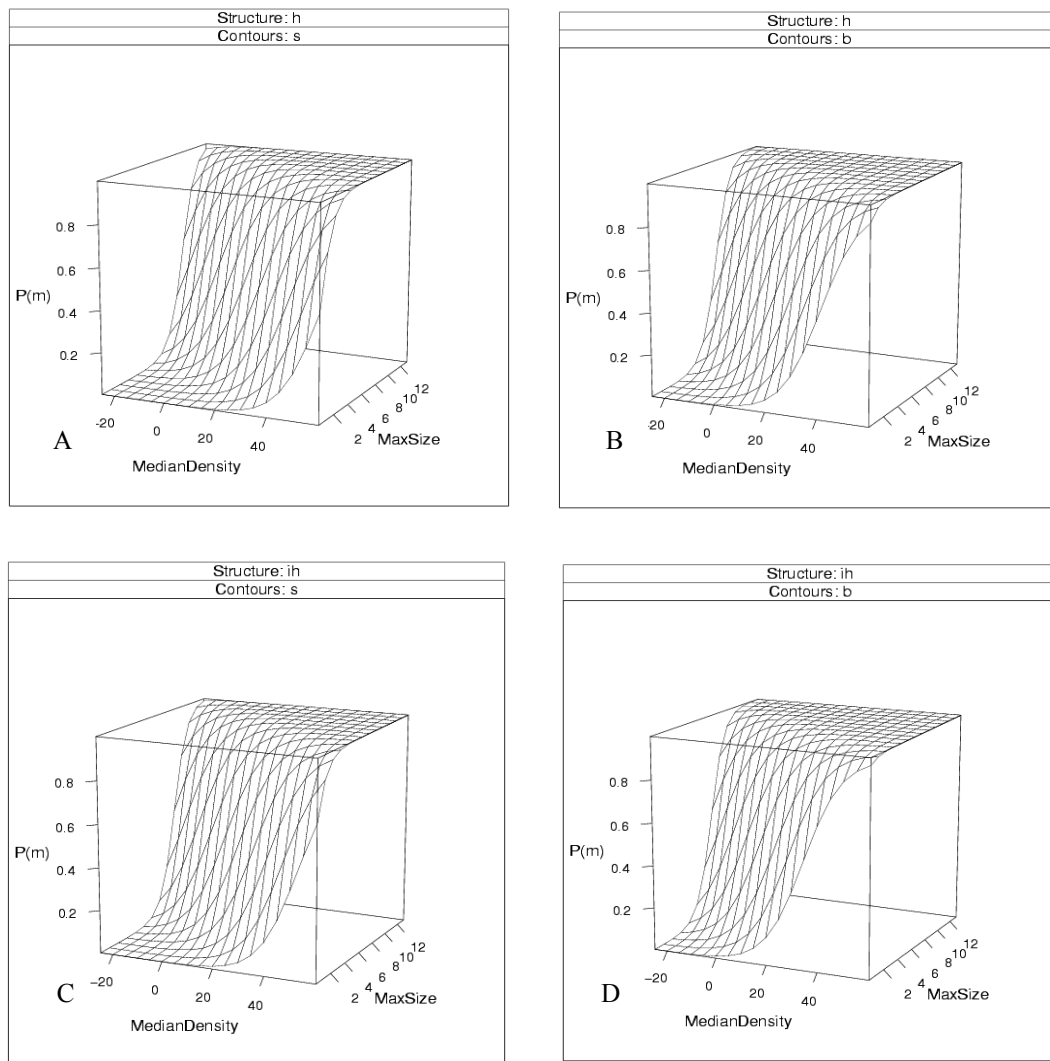


Abb.2: Gefittete dreidimensionale Modelle, die den Einfluss der dichotomen Variablen Kontur (Contour) und Struktur (Structure) bei gegebener Größe und Dichte auf die Wahrscheinlichkeit, dass eine Läsion maligne ist, zeigen.

A) und B): die Kurvenschar verschiebt sich nach links und oben, wenn die Kontur einer Läsion von scharf (s) in A) auf unsharp (b) in B) wechselt.

C) und D): die Kurvenschar verschiebt sich von A) nach C) und von C) nach D) nach links und oben und wird dichter. Dies bedeutet, dass auch die beiden weniger wichtigen Variablen Kontur und Binnenstruktur zur Verbesserung der Trennschärfe von benignen und malignen Läsionen beitragen.

### 3.4.2. Summenscore basierend auf den Ergebnissen der multiplen logistischen Regressionsanalyse und den erhobenen computertomographischen Daten

Kovariable	Regression Koeffizient		Beitrag zum Score S	
Kontur (Begrenzung)	0 2.405	wenn Kontur = s; wenn Kontur = b	0, 2,	wenn Kontur = s; wenn Kontur = b
Struktur	0 0.9	wenn Struktur = h; wenn Struktur = ih	0, 1,	wenn Struktur = h; wenn Struktur = ih
Mittlere Dichte	0.131		0.1 * Mittlere Dichte	
Maximale Größe	1.135		1 * Maximale Größe	

Tabelle 4: Genaue Werte und gerundete Werte der vom logistischen Regressionsmodell vorgeschlagenen Koeffizienten für jeden Parameter

Das gefittete Modell rechnerisch dargestellt als log-odds bezogen auf Malignität:

$$\log \frac{[\text{Wahrsch}\{\text{maligne} \mid \text{Kontur, Struktur, mittlere Dichte, max Größe}\}}{(1 - \text{Wahrsch}\{\text{maligne} \mid \text{Kontur, Struktur, mittlere Dichte, max Größe}\})}$$

$$= -7.824 + 2.405 * 1_{\{\text{Kontur} = \text{b}\}} + 0.9 * 1_{\{\text{Struktur} = \text{ih}\}}$$

$$+ 0.131 * \text{mittlere Dichte} + 1.135 * \text{max Größe}$$

$$=: c + f(\text{Kontur, Struktur, mittlere Dichte, max Größe})$$

c ist eine Konstante und entspricht dem Intercept auf dem Y-Abschnitt

f als Bezeichnung für Beitrag der einzelnen Parameter

Das Modell bezogen auf die Wahrscheinlichkeit der Malignität hat die folgende logistische Funktion:

$$\text{Wahrsch}\{\text{maligne} \mid \text{Kontur, Struktur, mittlere Dichte, max Größe}\}$$

$$= 1 / (1 + \exp[-(c + f(\text{Kontur, Struktur, mittlere Dichte, max Größe}))]) .$$

Die gefittete logistische Funktion lässt sich wie folgt beschreiben:

$$\text{Wahrsch}\{\text{maligne} \mid \dots\} = 1 / (1 + \exp[-(c + f(\dots))])$$

Aus dieser Gleichung ist ersichtlich, dass mit zunehmendem  $f$  (= Beitrag der einzelnen Parameter) zugleich die Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei der Nebennierenläsion um eine Metastase handelt, steigt. Da alle individuellen Koeffizienten der Kovariablen positiv sind, führt jede Zunahme an Dichte und Größe, oder die Verschiebung der Struktur von homogen zu inhomogen oder der Begrenzung von scharf zu unscharf zu einer Zunahme des  $f$ .

Da  $f$  offensichtlich ein Indikator für Malignität ist, kann er zur Schaffung eines Scoresystems für Malignität verwendet werden.

Die gewonnenen Regressionskoeffizienten werden als Orientierung zur Entwicklung eines einfachen aber aussagekräftigen Summenscores, folglich als  $S$  bezeichnet, herangezogen, um die Dignität einer Nebennierenläsion mit gegebenen Kovariablen zu schätzen.

Der Berechnung des Summenscores einer Läsion liegt folgende Gleichung zugrunde:

$$S = 2 * I_{\{Kontur = b\}} + I_{\{Struktur = ih\}} + 0.1 * \text{mittlere Dichte} + \text{maximale Größe}$$

Bei Betrachtung der einzelnen Terme fällt auf:

1. die Dichte geht mit ~10% in den Summenscore ein,
2. die Größe in cm,
3. die inhomogene Struktur mit dem Wert ~1, die homogene mit 0,
4. die unscharfe Begrenzung mit dem Wert ~2, die scharfe mit 0.
5. 1-4 können dann einfach addiert werden und ergeben dann den Summenscore.
6. Dichte und Größe können ohne willkürliche Partitionierung direkt in den Score aufgenommen werden (stetige Werte).

### 3.4.3. ROC Analysen

Um die Qualität des Summenscores S zu überprüfen, wurden ROC Analysen durchgeführt. Dabei wurde nicht nur die Fläche unter der Kurve für die Dichte, Größe, Kontur, Begrenzung und den Summenscore errechnet, sondern auch für eine Reihe möglicher Kombinationen von Variablen. Zudem wurde paarweise getestet, ob statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Flächen von Dichte mit allen anderen Parametern, einzeln oder in Kombinationen vorliegen, oder zwischen dem Summenscore S, wiederum gegen einzelne Parameter oder Kombinationen davon.

Im Ergebnis zeigte sich, dass die größte Fläche unter der ROC Kurve vom Summenscore S eingenommen wurde. Auffällig war aber auch, dass immer dann, wenn die Dichte an einer Kombination von Variablen beteiligt war, die Fläche unter der ROC Kurve teilweise signifikant zunahm. Obwohl die Fläche unter der ROC Kurve für den Summenscore S deutlich größer war als für die Dichte allein (0.971 versus 0.912), bestand noch kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabellen 6 und 7). Sensitivitäten und Spezifitäten der optimalen Cut-off Werte für Dichte versus Summenscore fallen aber für den Summenscore deutlich höher aus.

Als cut-off Wert des vorgeschlagenen Gesamtscores, der Sensitivität und Spezifität maximiert (dazu wurde das Kriterium zur Minimierung des Terms  $\sqrt{[ (1 - \text{Sensitivität})^2 + (1 - \text{Spezifität})^2 ]}$  herangezogen), erhielten wir 7.05 als besten Wert. Wird das Kriterium der Minimierung von  $|\text{Spezifität} - \text{Sensitivität}|$  angewandt, so erhält man als besten Wert 6.85 (Tabelle 5).

Bei einem cut-off Wert von 7.05 ergibt sich eine Sensitivität von 96,8% und eine Spezifität von 100%, wobei ein Wert größer als 7.05 Malignität bedeutet, währenddem ein Wert unter oder gleich 7.05 Benignität. Bei einem cut-off Wert von 6.85 erzielt man eine Sensitivität von 96,87% und eine Spezifität von 95,83%.

Für eine detaillierte Prüfung der „Stabilität“ der vorgeschlagenen Entscheidungsstrategie, wurde der nähere Bereich des cut-off Wertes mit Vierfeldertafeln untersucht. Sensitivitäten, Spezifitäten und predictive power wurden errechnet (Tabelle 8).

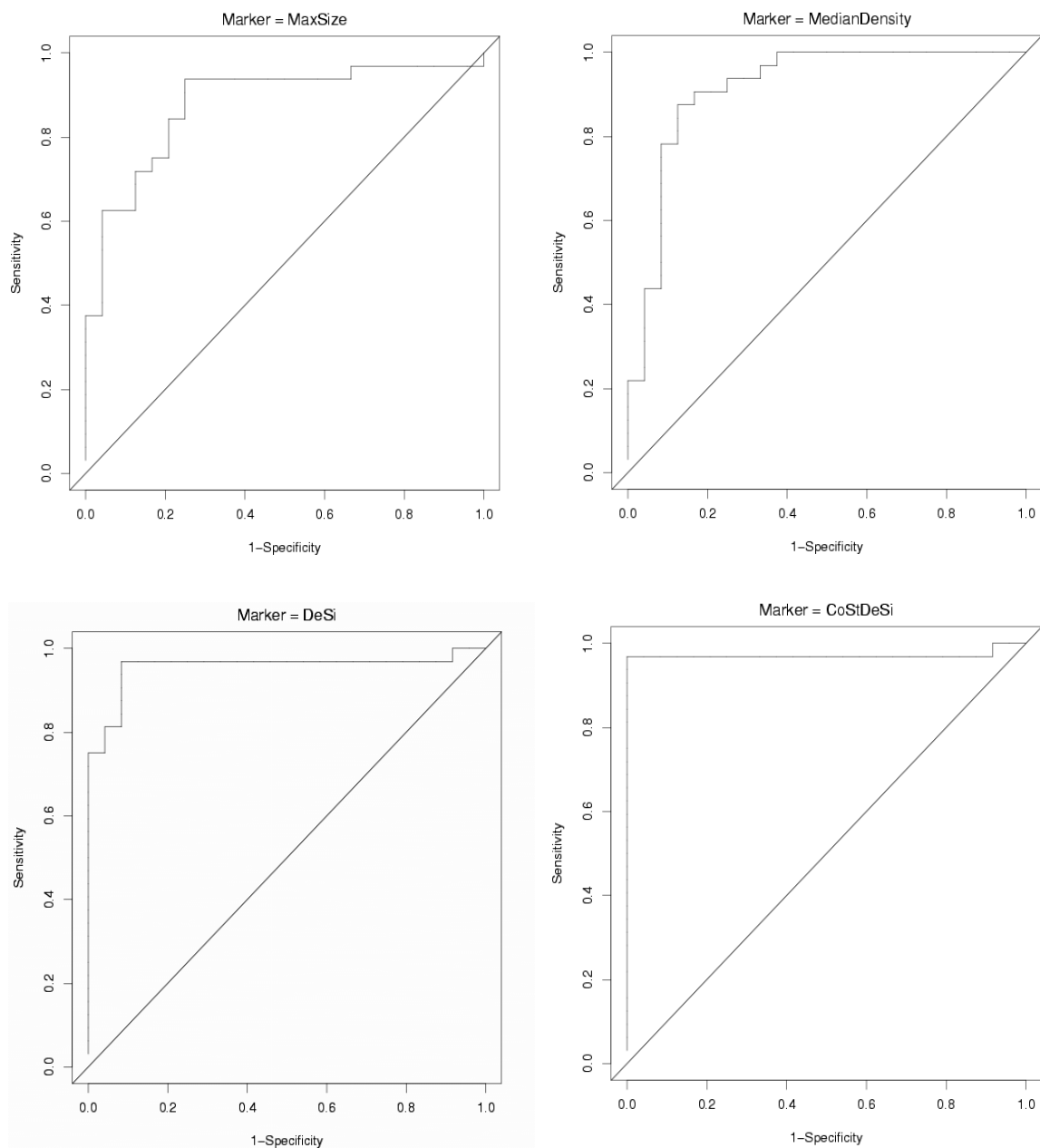


Abb.3: ROC Kurven für die Größe (MaxSize), die mittlere Dichte (MedianDensity), Kombination aus Dichte und Größe (DeSi), Kombination aller Parameter - entspricht dem Summscore S (CoStDeSi).

Man erkennt die Zunahme der Fläche unter den ROC Kurven vom Diagramm links oben zum Summscore S rechts unten.

Durch Kombination der Dichte mit der Größe bereits deutliche Größenzunahme der Fläche unter der ROC Kurve im Vergleich zu den Einzelparametern Größe und Dichte.

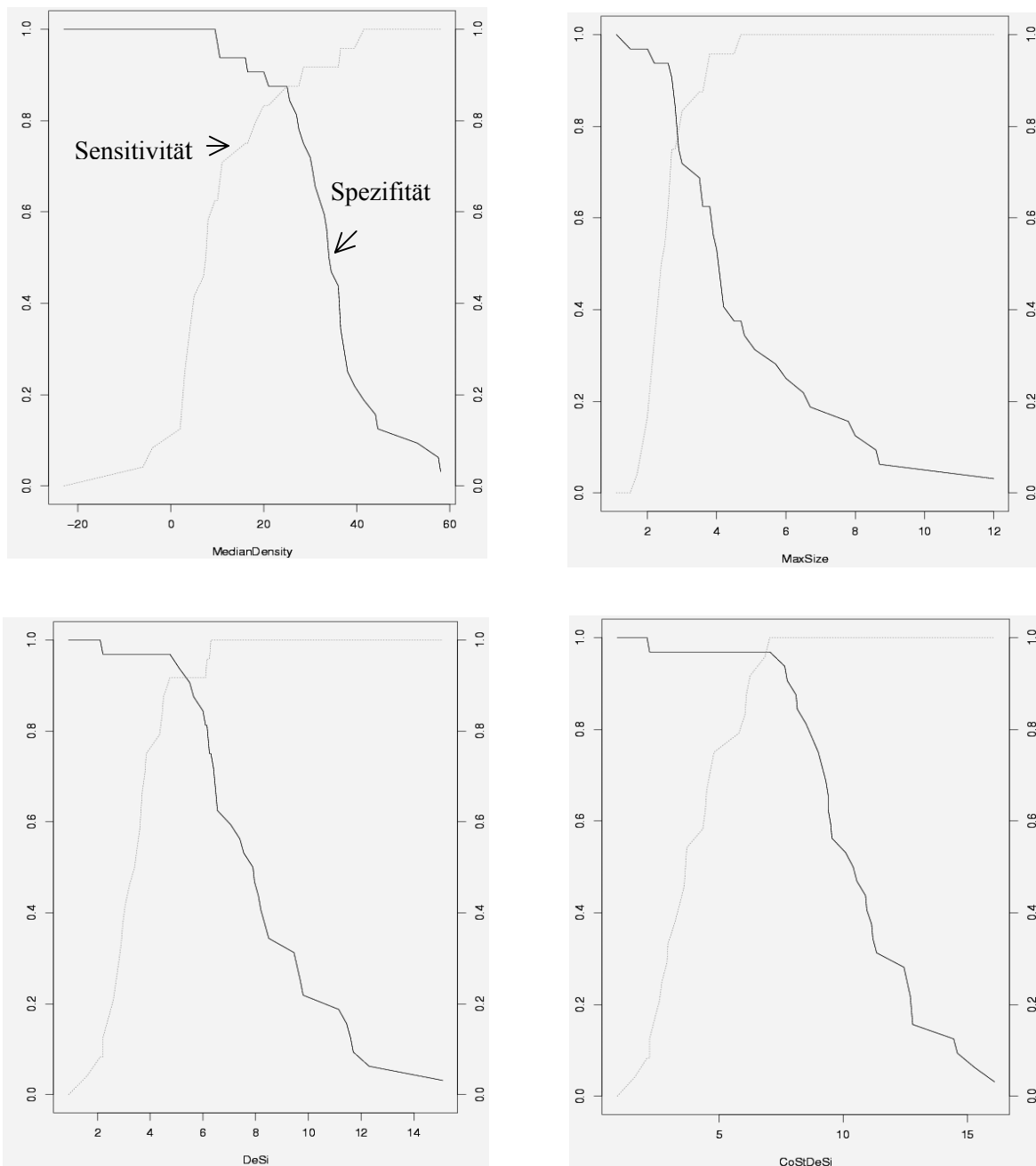


Abb.4: Graphische Darstellung der Cut-off Werte für die Variablen Dichte (Median Density), Größe (MedianSize), Kombination aus Dichte und Größe (DeSi) und dem Summenscore (CoStDeSi). Die Cut-off Werte geben die rechnerisch maximal erreichbare Sensitivität und Spezifität wieder, mit denen die größte Zahl an Läsionen richtig diagnostiziert werden kann. In praxi entscheidet man sich oft für Schwellenwerte, die vom Cut-off deutlich divergieren, je nachdem ob man die maximale Sensitivität *oder* die maximale Spezifität erreichen möchte. Beide Werte lassen sich einfach aus der Graphik ablesen.



Tabelle 5: Liste der besten Cut-off Werte bei maximal möglichen Ergebnissen für die Sensitivität und Spezifität der wichtigsten Variablen und Kombination von Variablen

Bei Minimierung des Absolutwertes von (Sensitivität-Spezifität)

Variable	Schwellenwert	Sensitivität	Spezifität
CoStDeSi	6.85	0.96875	0.9583333
MaxSize	2.90	0.75000	0.7916667
MedianDensity	25.00	0.87500	0.8750000

Bei Minimierung der Wurzel aus  $((1-\text{Sensitivität})^2 + (1-\text{Spezifität})^2)$

Variable	Schwellenwert	Sensitivität	Spezifität
CoStDeSi	7.05	0.96875	1.0000000
MaxSize	2.70	0.90625	0.7500000
MedianDensity	25.00	0.87500	0.8750000



Abb.5: Beispiel zweier Nebennierenläsionen, die auf den ersten Blick ähnlich aussehen und gleich groß sind. Die Einzelanalyse der Läsionen in A und B ergibt aber erhebliche Unterschiede:

- A) Dichtewert 37 HE; Größe 2,7 cm, unscharf berandet; relativ homogen  
Summenscore:  $3,7 + 2,7 + 2 + 0 = 8,7$  entspricht einer Metastase
- B) Dichtewert 9 HE; Größe 2,8 cm; scharf berandet; homogen  
Summenscore:  $0,9 + 2,7 + 0 + 0 = 3,6$  entspricht einem Adenom

Paarweiser Vergleich der Flächen unter der ROC Kurve des Summscores S und aller möglichen Einzel- und Parameterkombinationen

Variable	ROC AUC	SD	CI 95%		p-Wert
<i>CoStDeSi</i>	<i>0.9714</i>	<i>0.0287</i>	<i>0.9151</i>	<i>1.0276</i>	
CoStDE	0.9648	0.0205	0.9246	1.0051	<0.7496
CoStSi	0.9421	0.0345	0.8745	1.0096	<b>&lt;0.0716</b>
CoDe	0.9635	0.0211	0.9221	1.0049	<0.7106
CoSi	0.9349	0.0368	0.8628	1.0070	<0.0828
StDeSi	0.9629	0.0294	0.9053	1.0205	<0.2478
StDe	0.9512	0.0255	0.9012	1.0011	<0.4813
StSi	0.9167	0.0420	0.8343	0.9991	<b>&lt;0.0664</b>
DeSi	0.9557	0.0308	0.8953	1.0161	<0.2034
MaxSize	0.8698	0.0496	0.7725	0.9670	<b>*&lt;0.0126*</b>
MedDensity	0.9115	0.0437	0.8257	0.9972	0.2043
CoDeSi	Ergibt keine Lösung, da die Werte CoDeSi und CoStDeSi fast gleich!				

Tabelle 6: Summscore (CoStDeSi) wird gegen alle möglichen Parameterkombinationen auf signifikante Unterschiede getestet. Hochsignifikant\* ist der Unterschied zwischen Größe (MaxSize) einer Läsion und dem Summscore, knapp oberhalb der Signifikanzgrenze sind CoStSi (Kombination aus Kontur/Struktur/Größe) und StSi (Kombination aus Struktur und Größe).

Legende:

ROC AUC = Receiver Operating characteristics Area under the curve

CI = Confidence Intervall mit oberer und unterer Grenze

Co = Contour = Begrenzung der Läsion

St = Structure = Binnenstruktur der Läsion

De = Density = Dichtewert der Läsion

Si = Size = Größe der Läsion

MaxSize = Größe der Läsion als Einzelvariable

MedDensity = Dichte der Läsion als Einzelvariable

Paarweiser Vergleich der Flächen unter der ROC Kurve (ROC AUC):  
Mittlere Dichte (MedDensity) gegen alle möglichen Parameterkombinationen

Variable	ROC AUC	SD	CI 95%		p-Wert
<i>MedDensity</i>	0.9115	0.0437	0.8257	0.9972	
CoStDe	0.9648	0.0205	0.9246	1.0051	<0.164
CoStSi	0.9421	0.0345	0.8745	1.0096	<0.5614
CoDeSi	0.9635	0.0287	0.9151	0.9972	<0.2043
CoDe	0.9635	0.0211	0.9221	1.0049	<0.0984
CoSi	0.9349	0.0368	0.8628	1.0070	<0.6692
StDeSi	0.9629	0.0294	0.9053	1.0205	<0.2173
StDe	0.9512	0.0255	0.9012	1.0011	<b>&lt;0.0795</b>
StSi	0.9167	0.0420	0.8953	1.0161	<0.9297
DeSi	0.9557	0.0308	0.8953	1.0161	<0.2384
MaxSize	0.8698	0.0496	0.7725	0.9670	<0.5382

Tabelle 7: Beim Vergleich der Dichte einer Läsion – dem Einzelparameter mit der größten Trennschärfe – mit allen denkbaren Parameterkombinationen fällt auf, dass hier lediglich die Kombination StDe (für Struktur und Dichte) in die Nähe der Signifikanzgrenze kommt. Dies wiederum weist indirekt auf die bessere Trennschärfe des Summenscores hin.

Cut-off Wert	Sensitivität	Spezifität	Predictive Power
5.5	0.7917	0.9688	0.9268
6	0.8333	0.9688	0.9302
6.5	0.9583	0.9688	0.9388
6.75	0.9583	0.9688	0.9388
6.85	1	0.9688	0.9412
7	1	0.9688	0.9412
7.05	1	0.9688	0.9412
7.25	1	0.9375	0.8889
7.5	1	0.9375	0.8
8	1	0.875	0.8
8.25	1	0.8125	0.7273
8.5	1	0.75	0.667

Tabelle 8: Vierfeldertafeln in tabellarischer Form zusammengefasst, die zeigen soll, wie sich die diagnostische Sicherheit nahe dem empfohlenen Cut-off Wert verhält. Sie zeigt, dass im Bereich zwischen 6 und 8 Scorepunkten zu keinen abrupten Verschlechterungen von Sensitivität und Spezifität kommt, das heißt es liegt nur ein minimaler Überlappungsbereich vor (vier Läsionen).

---

## 4. Diskussion

Aufgrund ihrer intensiven Durchblutung sind die Nebennieren nach Leber, Lunge und Knochen die vierthäufigste Lokalisation eines metastatischen Befalles. Als Primärtumor steht das Bronchialkarzinom an erster Stelle, gefolgt vom Rektum-, Mamma-, Magen- und Nierenkarzinom sowie dem malignen Melanom (Abrams et al., 1950).

Autopsiestudien haben gezeigt, dass einerseits bei 10-29% der Patienten mit extraadrenalen Malignomen mit Nebennierenmetastasen zu rechnen ist (Abrams et al., 1950; Oliver et al., 1984; Silvestri et al., 1992). Andererseits fand man in unselektionierten Autopsieserien, dass auch in 2-9% der Normalbevölkerung Nebennierenvergrößerungen nachzuweisen sind, wobei es sich überwiegend um hormoninaktive Adenome, Inzidentalome genannt, handelte (Chezmar et al., 1988, Glazer et al., 1982; Katz et al., 1985; Mitnik et al., 1985; Kloos et al., 1995; Gross et al., 1993; Abacassis et al., 1985). Neuere Studien belegen, dass es nicht ausreicht, Inzidentalome lediglich bezüglich der Größenveränderung im zeitlichen Verlauf zu kontrollieren, sondern dass eine zusätzliche endokrinologische Basisabklärung erfolgen muss (Libé et al., 2002; Terzolo et al., 1992; Barzon et al., 1999). Libé et al. fanden ein wachsendes Risiko zur Entwicklung endokriner Auffälligkeiten vom 1. Jahr mit 17%, im 2. Jahr mit 29% zum 5. Jahr mit 47%. Eine manifeste Hormonüberproduktion ist aber selten (Terzolo et al., 1992; Grossrubatscher et al., 2001; Libé et al., 2002). Auch die Größe der Inzidentalome kann sich ändern: das kumulative Risiko einer Vergrößerung beträgt für das 1. Jahr 6%, für das 2. Jahr 14% und für das 5. Jahr 29% (Libé et al., 2002). Die Autoren empfehlen, dass aufgrund der Möglichkeit der Größenzunahme und der Entwicklung von Hormonüberproduktionen, eine engere und längere Beobachtung.

Allard et al., konnten an Autopsien zeigen, dass zwischen 14% bei großzelligen und 34% bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen Metastasen der Nebennieren vorlagen, die computertomographisch nicht erfasst worden waren (Allard et al., 1990). Daraus errechnen sich für die Computertomographie eine Sensitivität von lediglich 41% und eine Spezifität von 100%. Da die Untersuchungen jedoch bis 90 Tage vor dem Tode

---

der Patienten durchgeführt worden waren, ist es vorstellbar, dass es im Intervall zu einem Wachstum der Nebennierenmetastasen gekommen ist. Die Tumorverdoppelungszeit z.B. für das kleinzellige Bronchialkarzinom beträgt 30 Tage, für das großzellige Karzinom 80 Tage. Andererseits können Metastasen der Nebennieren computertomographisch nur erfasst werden, wenn sie zu einer Auftreibung oder Vergrößerung des Organs geführt haben. Mikrometastasen hingegen zeigen keine computertomographisch sichtbaren morphologischen Veränderungen und entgehen damit grundsätzlich der Darstellung mit dieser Methode.

#### **4.1. Differenzierung von Nebennierenläsionen mit Hilfe der Computertomographie bei Patienten mit extraadrenalem Primärtumor**

##### 4. 1. 1. Nicht kontrastmittelverstärkte Computertomographie

Die Metastasierung in die Nebennieren bedeutet in den meisten Fällen eine systemische Ausbreitung des extraadrenalen Malignoms. In sehr seltenen Fällen kommt es zum isolierten metastatischen Befall einer Nebenniere, die dann durch eine Adrenalektomie behandelt und der Primärtumor reseziert werden kann. Zur Zeit gibt es noch kein bildgebendes Verfahren, welches eine sichere Differenzierung zwischen benignen und malignen Nebennierenläsionen erlaubt. Daher wird in vielen diagnostisch unsicheren Fällen eine perkutane Biopsie (sonographisch oder computertomographisch gestützt) oder eine Adrenalektomie durchgeführt, wenn sich das therapeutische Vorgehen entscheidend bei Vorliegen einer Nebennierenmetastase ändern würde.

Mit Ausnahme einiger weniger Entitäten, die sich zuverlässig und spezifisch mit der Computertomographie diagnostizieren lassen, wie Zysten der Nebenniere durch homogene und niedrige Dichtewerte, das (Angio)myelolipom durch seinen charakteristischen Fettgehalt und die Nebenniereneinblutung, die sich aufgrund der typischen Dichteverteilung und der richtungsweisenden Anamnese (Trauma, Blutungsneigung, Einnahme von Antikoagulantien oder selten post- und

parainfektös), sind die einzelnen morphologischen Parameter nicht zuverlässig genug um maligne von benignen Läsionen sicher zu differenzieren.

Die Ergebnisse zahlreicher Studien der 90iger Jahre haben ergeben, dass die Dichtebestimmung am nicht kontrastmittelverstärkten CT mit hoher Spezifität aber geringerer Sensitivität die Charakterisierung einer Nebennierenläsion als benigne zulassen. Dichtewerte der Läsion unter 10 HU im Nativ CT sind akzeptiertes Benignitätskriterium (98% Spezifität) (Tabelle 9).

Autor	N	Schwellenwert	Sensitivität	Spezifität
Lee et al. 1991	66	<0	47	100
Lee et al. 1991	66	<10	79	96
Van Erkel et al. 1994	41	16,5	95	100
Singer et al. 1994	24	<0	33	100
Singer et al. 1994	24	<10	58	92
Korobkin et al. 1996	135	<18	85	100
Szolar et al. 1997	78	<11	61	100
Szolar et al. 1997	78	<18	93	92
Eigene	56	<0	47	100
Eigene	56	<10	58	90

Tabelle 9: Sensitivitäten und Spezifitäten aus der Literatur und der eigenen Untersuchungen bezüglich Diagnose eines Adenoms gegenüber einem Malignom bei unterschiedlichen Schwellenwerten am nativen Computertomogramm.

Lee et al., 1991 beschrieben, dass die nicht kontrastmittelunterstützte CT bei einem Dichteschwellenwert von 0 HE eine Sensitivität von 47% und eine Spezifität von 100% hat. Boland et al. analysierten 10 Studien, die die Problematik der Dichtemessung am nicht kontrastmittelunterstützten CT behandelten. Sie schlossen aus diesen Studien, dass bei einem Schwellenwert unter 10 HE eine Sensitivität von 71% und eine Spezifität von 100% in der Charakterisierung von Nebennierenadenomen zu erzielen war (Boland et al., 1998; Paivansalo et al., 1988; Miyake et al., 1989; Lee et al., 1991; van Erkel et al., 1994; Miyake et al., 1995; McNicholas et al., 1995; Korobkin et al., 1996; Outwater et al., 1996; Szolar et al., 1997; Boland et al., 1997) (Tabelle 10). Unsere Ergebnisse zeigten hingegen, dass

nur 14 von 24 Adenomen (58,3%) bei diesem Schwellenwert als Adenome diagnostiziert worden wären. Zusätzlich fanden wir zwei Nebennierenmetastasen, die Dichtewerte von unter oder gleich 10 HE aufwiesen. Insgesamt ergab sich in unserem Patientenkollektiv eine Sensitivität von 61,3% und eine Spezifität von 90,6% in der Adenomdetektion bei dem genannten Dichteschwellenwert von 10 HE.

Schwellenwert HE	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
0	41	100
2	47	100
3	51	99
4	55	99
8	65	98,5
10	71	98
12	73	97
14	80	94,5
18	86	88
20	88	84

Tabelle 10: Korrelation der Schwellenwerte mit den Sensitivitäten und Spezifitäten zusammengefasst aus 10 von Boland et al. analysierten Studien. Daraus wird ersichtlich, dass bereits bei einem Schwellenwert von 3 HE die Spezifität der Adenomdetektion auf 99% sinkt. Um also mit nahezu 100%iger Sicherheit auszusagen, dass eine Läsion benigne ist, müsste der Schwellenwert auf 2 HE gesenkt werden. Geschieht dies nicht, könnten maligne Läsionen als benigne eingestuft werden und einer stadiengerechten Therapie versagt bleiben. Andererseits wäre dann die Sensitivität einer Adenomdetektion mit 47% inakzeptabel niedrig (Boland et al., 1998)

Hormoninaktive Nebennierenadenome können entsprechend ihres Fettgehaltes in lipidreiche und lipidarme Adenome unterteilt werden.

Lipidreiche hormoninaktive Adenome zeigen typisch niedrige Dichtewerte in der nativen CT (meist unter 10 HE) und bilden etwa 80% aller Adenome.

Lipidarme Adenome mit 20% Anteil aller Adenome haben Dichtewerte über 10 HE. Sie weisen in der nativen CT signifikant höhere Dichtewerte auf als die lipidreichen. Eine bessere Abgrenzung erlaubt in diesen Fällen die Spätuntersuchung 10-15 Minuten nach i.v. Kontrastmittelgabe mit Bestimmung der absoluten Dichte und die Berechnung der prozentualen Auswaschrates.

---

#### 4.1.2. Dynamische Computertomographie

CT Untersuchungen des Abdomens werden häufig primär mit intravenöser Kontrastmittelapplikation durchgeführt, sodass dann eine Nativ CT Untersuchung zur Beurteilung nicht vorliegt. Daher wurde versucht, die Dignität von Nebennierenläsionen anhand des unterschiedlichen Kontrastmittelenhancements zu bestimmen. In der portalvenösen Phasen (50 – 70 s nach dem Beginn der Kontrastmittelinjektion) zeigten die Dichtewerte von benignen und malignen Nebennierenläsionen eine breite Überlappung und teilweise sogar eine Verschlechterung der diagnostischen Sicherheit im Vergleich zur nativen Untersuchung (Caoili et al., 2002; Peña et al., 2000; Szolar et al., 1998).

#### 4.1.3. Bedeutung der Spätaufnahmen nach Kontrastmittelapplikation in der Computertomographie

Szolar et al. beobachten, dass durch Bestimmung der absoluten Dichtewerte 10 - 15 Minuten nach Kontrastmittelapplikation sich die Differenzierbarkeit benigner von maligner Nebennierenläsionen wieder verbessert, ja sogar über der der nativen Untersuchung liegt (Szolar et al., 1998). Diese Ergebnisse konnten von anderen Arbeitsgruppen bestätigt und erhärtet werden, sodass bei nativen Dichtewerten zwischen 10 und 20 HE eine „Spätuntersuchung“ nach 15 Minuten empfohlen wurde. Liegen die Dichtewerte der Nebennierenläsion dann unter 30 HE, so handelt es sich um Adenome. Grundlage ist die Beobachtung, dass Malignome eine rasche initiale Anreicherung des Kontrastmittels zeigen und in einer langanhaltenden Plateauphase die hohe Dichte beibehalten, während Adenome ein leicht geringeres Enhancement zeigen aber eine rasche „Auswaschphase“ aufweisen, die sich ab der 10. Minute wieder abflacht.

#### 4.1.4. Berechnung der Auswaschrate nach Kontrastmittelapplikation

Caoili et al. fanden, dass der Schwellenwert von 30 HE in der Spätuntersuchung von untergeordneter Bedeutung ist und dass dem prozentualen Abfall des Dichtewertes von seinem Spitzenwert in der spärarteriellen – portalvenösen Phase zur 10-15. Minute nach Kontrastmittelgabe die Schlüsselposition in der Differenzierung



---

benigner und metastatischer Nebennierentumoren zukommt. Als Grenzwert errechneten sie 60% Auswaschraten. Sie untersuchten 166 Patienten mit Nebennierenvergrößerungen und extraadrenalem Malignom oder gesichertem Adenom, bezeichneten alle Läsionen mit einem Dichtewert in der nicht kontrastmittelunterstützten CT von unter oder gleich 10 HE als Adenome und führten bei den restlichen 66 Patienten eine Kontrastmitteldynamik durch. Damit ließen sich die meisten lipidarmen Adenome sicher von Malignomen differenzieren. Insgesamt errechnete sich eine Sensitivität von 98% und eine Spezifität von 92% für die Adenomdetektion. Nahm man nur die Subgruppe mit extraadrenalen Malignomen als Primärtumor – einem Kollektiv vergleichbar mit dem unseren – so ergab sich sogar eine Sensitivität von 96% und eine Spezifität von 98% in der Adenomdetektion (Tabelle 11).

Als Kritikpunkt merken die Autoren selbst an, dass der Zeitpunkt der ersten Untersuchung (späte arterielle Phase) nicht standardisiert war und zwischen 60 und 80 Sekunden nach Beginn der Kontrastmittelinjektion lag. Ferner erfolgte keine individuelle Anpassung des Scanstartzeitpunktes mit der sogenannten Bolustracktechnik, dem exakten Beginn der Untersuchung, wenn das Kontrastmittel in der Aorta abdominalis (für die arterielle Phase) oder in der Pfortader angelangt ist (für die portalvenöse Phase). Nur diese Technik verschafft annähernd gleiche Bedingungen bei allen Patienten. Nach den Ergebnissen unserer Studie und der Metaanalyse von Boland et al. ist die a priori Annahme, dass alle Läsionen mit Dichtewerten gleich oder unter 10 HE Adenome sind, problematisch, denn die Spezifität beträgt im historischen Vergleich 98%.

Peña et al. wiederum empfehlen, den Cut-off Wert der Auswaschraten bei 50% zu setzen und die Spätuntersuchung 12 Minuten nach Kontrastmittelgabe durchzuführen (Peña et al., 2000). Bei beiden unter ähnlichem Design durchgeführten Studien wären Informationen über die Häufigkeitsverteilung von benignen und malignen Läsionen um den Cut-off Wert interessant. Weisen viele Läsionen unterschiedlicher Dignität Werte um den Cut-off Punkt auf, so würden sich einerseits die unterschiedlichen Empfehlungen erklären, andererseits wäre die Berechnung der Auswaschraten auch nicht zuverlässig genug, um benigne von malignen Nebennierenläsionen zu unterscheiden.

Autor	N	Spätaufnahme	Schwellenwert	Auswaschrates	Sensitivität	Spezifität
Korobkin 1996	39	60 Min	30 HE	-	95%	100%
Boland, 1997	46	14 Min	24 HE	-	96%	96%
Korobkin, 1998	76	10 Min	-	50%	89%	76%
Szolar, 1998	45	10 Min	-	52%	92%	95%
Caoili, 2000	114	15 Min	-	60%	89%	95%
Peña, 2000	101	5-15 Min	30 HE	-	80%	100%
Peña, 2000	101	5-15 Min	-	50%	98%	100%
Caoili, 2002	166	15 Min	-	60%	86%	92%

Tabelle 11: Wertigkeit der Spätaufnahmen und/oder der Auswaschrates. Die Tabelle zeigt die wichtigsten Studien mit ihren unterschiedlichen Empfehlungen bezüglich des optimalen Zeitpunktes zur Durchführung der Spätaufnahmen, die Schwellenwerte zur Differenzierung benigner versus maligner Läsionen und die Auswaschrates mit den daraus resultierenden Sensitivitäten und Spezifitäten.

Bei einem onkologischen Patienten mit Nebennierentumor ohne weitere Hinweise auf das Vorliegen von Metastasen, ist das Ziel der nichtinvasiven Diagnostik, die Nebennierenläsion mit hoher Spezifität als Adenom zu erkennen. Diese hohe Spezifität in der Adenomdiagnostik ist wichtig, damit eine Metastase nicht irrtümlich als Adenom fehldiagnostiziert wird und der Patient einem aggressiven aber letztlich unnötigen kurativen Therapieansatz des Primärtumors unterzogen wird. Ferner erübrigt sich bei bekannter hoher Spezifität für Adenome eine bioptische Untersuchung der Nebennierenläsion.

In einer vor kurzem erschienenen Publikation wird über die stark verbesserte Spezifität in der Diagnostik von Nebennierenadenomen durch Analyse des Histogramms der Dichtewerte am nicht kontrastverstärkten Computertomogramm

---

berichtet (Bae et al., 2003). Nebennierenraumforderungen mit einer Dichte unter 10 HE im nativen Computertomogramm und negativen Pixeln im Histogramm waren sämtlich Adenome. Lagen der Dichtewerte über 10 HE, so hatten 87% der Adenome negative Pixel im Histogramm. Keine Metastase hatte negative Pixel. Die Autoren empfehlen aber, dass 10% negative Pixel im Histogramm enthalten sein sollten, um eine sichere Adenomdiagnose zu gewährleisten (Sensitivität 37,7%, Spezifität 100%).

#### 4.1.5. Befundungssystem basierend auf morphologischen Parametern des nativen CT zur Differenzierung benigner von malignen Nebennierenvergrößerungen.

Das Ziel unserer vorliegenden Arbeit war es bei Patienten mit einem extraadrenalen Primärtumor die Zuverlässigkeit der morphologischen Kriterien, einzeln oder in Kombinationen miteinander, am nicht kontrastmittelunterstützten Computertomogramm bezüglich ihrer Differenzierungsschärfe benigner von metastatisch befallenen Nebennierenraumforderungen zu überprüfen.

Bereits in einer früheren Studie stellten wir fest, dass sich durch Kombination von morphologischen Parametern eine Verbesserung der Trennschärfe zwischen benignen und malignen Nebennierenläsionen erzielen lässt (Gufler et al., 1994). Allerdings beruhte der damals angewandte Summenscore nicht auf einer mathematisch-statistischen Grundlage, sondern die Punkteverteilung an die einzelnen Kriterien war rein intuitiv erfolgt. Des weiteren war die Beurteilung einer Nebennierenläsion durch Verwendung von Tabellen umständlich. Ein dritter wichtiger methodischer Nachteil war, dass zwischen Dichtewerten aus dem nativen und dem kontrastmittelverstärkten CT nicht unterschieden wurde. Trotzdem waren die erzielten Sensitivitäten und Spezifitäten zur Metastasendetektion hoch: 92,5% bzw 100%.

Der Größe des Nebennierentumors – insbesondere in Kombination mit anderen Parametern - kommt nach unseren Ergebnissen eine bedeutendere Rolle zu als dies bisher in den meisten Studien berichtet wird: Läsionen größer als 4.5 cm waren

---

sämtlich Metastasen. Aus Fallberichten ist bekannt, dass Adenome bis zu 10 cm Größe erreichen können (Klose et al., 1992). Hierbei handelt es sich um Raritäten; Durchmesser von Nebennierentumoren über 5 cm sind suspekt auf Malignom (Glazer et al., 1985; Mitnick et al., 1985; Hussein et al., 1987).

Die Dichtebestimmung besitzt nur eine mäßige Sensitivität in der Adenomdetektion. Nur 14 der 24 Adenome konnten detektiert werden, wenn ein Schwellenwert von 10 HE verwendet wurde. Die Spezifität war im Vergleich zu anderen Studien etwas niedriger, denn in unserem Kollektiv fanden sich zwei Metastasen mit Dichtewerten von 9 bzw. 10 HE. Trotzdem ist die Dichte einer Läsion von vorrangiger Bedeutung, denn sie erlaubt den sicheren Ausschluss eines Malignoms bei Werten unter 0 HE und eine hohe Adenomspezifität bis 10 HE. Das logistische Regressionsmodell, welches in unserer Studie verwendet wurde, wies der Dichte ebenfalls die höchste diagnostische Sicherheit aller Einzelparameter am nicht kontrastmittelunterstützten CT zu. Die ROC Analysen zeigten immer dann eine deutliche Zunahme der Fläche unter der Kurve, wenn zu einem einzelnen Kriterium oder einer Kombination von Kriterien die Dichte mitaddiert wurde.

Das auf Basis der multiplen logistischen Regressionsanalyse etablierte Punktesystem zur Beurteilung von Nebennierenläsionen besitzt eine hohe diagnostische Zuverlässigkeit mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität bei 96,8% in der Metastasendetektion bei Wahl des optimalen Schwellenwertes von 7 Bewertungspunkten. Damit erreicht es annähernd die diagnostische Zuverlässigkeit einer Kombination aus der Dichtebestimmung am nicht kontrastmittelunterstützten CT und der Bestimmung der Auswaschrates, wie sie Peña et al. und Caoili et al. beschrieben haben (Peña et al., 2000 und 2002; Caoili et al., 2001 und 2002).

Vorteil des vorgeschlagenen Summenscores ist es, dass durch einfache Umrechnung (10% des Ausgangswertes) die Dichte eingebracht wird, die Größe in cm kann unverändert addiert werden, die Werte 2 bzw. 1 für unscharfe Kontur und inhomogene Struktur werden addiert.

Ferner ist für die stetigen Variablen Größe und Dichte keine willkürliche Gruppenbildung notwendig (z. B. Größe 1-3 cm = 2 Punkte, Größe 3-5 cm = 3 Punkte usw.). Damit ist der Summenscore auch in der Praxis einfach einzusetzen.

---

Das logistische Modell schlägt für die Dichte und die Größe Koeffizienten von 0.13 bzw 1.31 vor. Die Vereinfachung durch Rundung auf 0.10 bzw 1.0 erweist sich als vertretbar, wie ROC Analysen, Korrelationen und Berechnung von Sensitivitäten und Spezifitäten zeigten.

Der Befund einer Metastase mit niedrigem Summenscore (Dichte 9; Größe 1.5 cm, scharf berandet und homogen in der Struktur) deutet auf die Grenzen hin, die auch diesem Modell vorgegeben sind, dass es nämlich nicht möglich ist Adenome mit 100% Spezifität und 100% Sensitivität zu detektieren.

## **4.2. Vergleich der eigenen Ergebnisse und den Ergebnissen mit anderen bildgebenden Verfahren.**

### 4.2.1. Magnetresonanztomographie

Mit der Magnetresonanztomographie (MR) bestehen verschiedene Möglichkeiten um Nebennierenprozesse zu charakterisieren. Das Signalverhalten in T1 Wichtung und T2 Wichtung, die Berechnung der T2 und T1 Relaxationszeiten (sogenanntes T1- und T2- mapping), die Intensität der Kontrastmittelaufnahme, Berechnung der Fett-Wasser Phasenverschiebung (chemical shift imaging), Spektroskopie und Diffusionsmessungen (Michell et al., 1992; Reinig et al., 1994 und 1998; Uhl et al., 2002; Leroy-Willig et al., 1989) Meist weisen Metastasen aufgrund ihres größeren Flüssigkeitsgehaltes eine höhere Signalintensität in T2 Wichtung auf als Adenome (sie erscheinen heller). Das Signalverhalten von Adenomen und Metastasen zeigt jedoch in den verschiedenen Wichtungen einen breiten Überlappungsbereich und ist nicht geeignet, zwischen gutartigen und bösartigen Nebennierenläsionen zuverlässig zu unterscheiden (Baker et al., 1987; Chang et al., 1987; Chezmar et al., 1988; Reinig et al., 1986). Das Anreicherungsverhalten der verschiedenen Läsionen nach i.v. Kontrastmittelgabe wurde in klinischen Studien ebenfalls bezüglich seiner Fähigkeit zur Differenzierung benigner versus maligner Veränderungen untersucht (Krestin et al., 1989; Korobkin et al., 1995). Wie in der CT zeigen Nebennierenadenome nach intravenöser Kontrastmittelapplikation einen intensiven

initialen Signalanstieg auf gefolgt von einem frühen und raschen Auswaschen des Kontrastmittels (Krestin et al., 1989).

Autor	N	Sensitivität	Spezifität
Mayo-Smith et al., 1995	46	100	82
Tsushima et al., 1993	53	100	100
Schwartz et al., 1995	46	80	100
Korobkin et al., 1995	51	81	100
Namimoto et al., 2001	28	100	100
Outwater et al., 1995	58	87	92

Tabelle 12: Diagnostische Genauigkeit der Differenzierung benigner versus maligner Nebennierenläsionen mit dem Chemical-shift-imaging.

Dem sogenannten Chemical-shift-imaging kommt in der Kernspintomographie die größte Bedeutung zu. Der hohe Lipidgehalt, den Adenome in 20 - 30% der Fälle aufweisen, ist die morphologische Grundlage der Bildgebung. Dabei kommt es in den sogenannten Gegenphasen-(opposed-phase) Bildern zu einem Signalabfall im Vergleich zu den In-Phase-(in-phase) Bildern. Metastasen weisen dieses Verhalten nicht auf, allerdings auch nicht 20-30% der Adenome (gering lipidhaltige Adenome), siehe Abb. 6

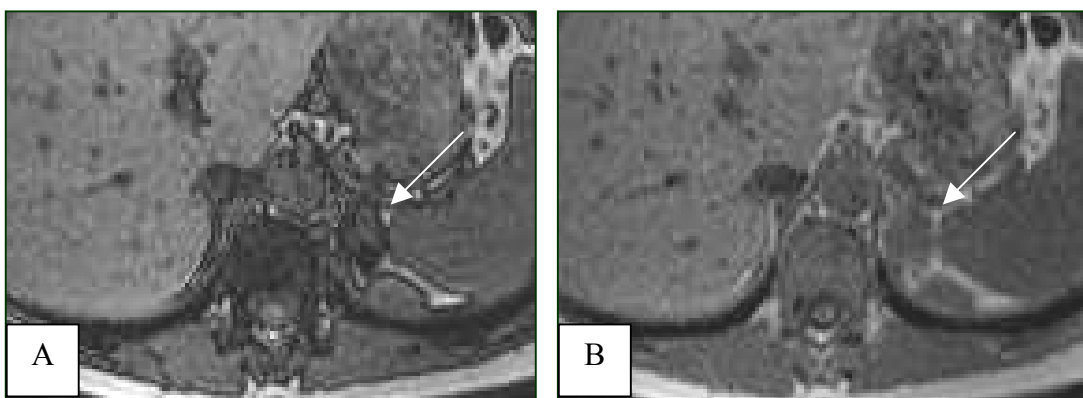


Abb. 6: A) Signalarmut der linken vergrößerten Nebenniere (Pfeil) in der Gegenphasen Gradientenechosequenz (TE = 2,3 ms).  
B) Im Vergleich dazu höheres Signal in der Inphase Gradientenechosequenz (TE = 4,6 ms). Charakteristisches Verhalten eines Nebennierenadenoms.

---

Zwei Studien haben gezeigt, dass das Ausmaß des Signalabfalls in der Gegenphase vom Lipidgehalt der Nebennierenläsion abhängt (Korobkin et al., 1996; Outwater et al., 1996).

Physikalische Grundlage des Chemical-shift imaging ist die unterschiedliche Resonanzfrequenz von wasser- und lipidgebundenen Protonen und dadurch unterschiedlicher Signalmaxima bei verschiedenen Echozeiten. Wird die Echozeit so gewählt, dass In-Phase Bedingungen vorliegen, addieren sich die Signalintensitäten in einer Volumeneinheit, welche gleichviel wasser- und lipidgebundene Protonen enthält. Wird die Echozeit aber so gewählt, dass Gegenphase Bedingungen herrschen, kommt es in der entsprechenden Volumeneinheit zu einem Signalabfall. Befinden sich in einer Volumeneinheit nur wasser- oder nur lipidgebundene Protonen, dann ist die Signalintensität auf den In- und Gegenphase-Bildern gleich hoch. Diese unterschiedlichen Phasen werden nur bei Gradientenechosequenzen ersichtlich. Die Echozeiten, in den Fett- und Wasserprotonen in gleicher Phase sind (In-Phase-Bedingung) oder eine (maximale)  $180^\circ$  Phasenverschiebung aufweisen ist streng von der Stärke des Hauptmagnetfeldes abhängig und unterliegt einer starren Periodizität. Bei einem 1,5 Tesla Magneten liegen In-Phase-Bedingungen bei Echozeiten von 4,6 ms, 9,2 ms, 13,4 usw vor, Gegenphase-Bedingungen bei 2,3 ms, 6,9 ms 11,5 ms usw.

Obwohl die Beurteilung der In- und Gegenphase Bilder im klinischen Gebrauch rein visuell erfolgt, ist der berechnete Signalintensitätsverlust zwischen beiden Sequenzen genauer. Die Signalintensitäten werden immer im Vergleich zu einem Referenzorgan mit stabiler Signalintensität beschrieben. Als Vergleichsorgane wurden der Skelettmuskel (M. erector spinae), die Leber und die Milz herangezogen. Der Milz wird derzeit der Vorzug gegeben, da sie bezüglich der Signalgebung am unabhängigsten ist und Veränderungen, die einen starken Einfluss auf die Signalintensität haben, wie vermehrte Fetteinlagerung, selten sind. Die Berechnung dieser relativen Signalveränderungen in der In- und Gegenphase-Sequenz in Relation zum Milzgewebe ist zwar mathematisch trivial, im klinischen Gebrauch aber umständlich und unübersichtlich:

---

Mit dem Chemical-shift-imaging reichen Sensitivität und Spezifität in der Differenzierung von Nebennierenadenomen von Metastasen von 81% bis 100% bzw. 94% bis 100% (Mayo-Smith et al., 1995; Outwater et al., 1995; Korobkin et al., 1995; Tsushima et al., 1993; Mitchell et al., 2002) (Tabelle 12).

#### 4.2.2. Sonographie

Die Ultraschalluntersuchung spielt eine geringere Rolle in der Charakterisierung von Nebennierenläsionen, hat aber unbestritten ihre Stärken als kostengünstige und allseits verfügbare Verlaufsuntersuchung (Fontana et al., 1999). Wie mit anderen Schnittbildverfahren werden Nebennierenläsionen häufig auch zufällig bei Screening- oder Staginguntersuchungen des Abdomens gefunden.

Mit der ultraschallgezielten Biopsie der Nebennieren ist nach Untersuchungen von Görg et al., in 97% der Fälle histologisch auswertbares Material zu gewinnen (Görg et al., 1992)

#### 4.2.3. Positronen Emissions Tomographie (PET)

In den letzten Jahren hat sich die Positronen Emissions Tomographie (PET) als ein hilfreiches Verfahren in der Differenzierung benigner von malignen Nebennierenprozessen erwiesen. Einige Zentren halten es für das zuverlässigste bildgebende Verfahren für diese Abklärung. Die bisher durchgeführten Studien mit 18F-Fluorodeoxyglukose (FDG) zeigen eine höchst zuverlässige Differenzierung benigner von malignen Läsionen. Maligne Nebennierentumoren weisen eine erhöhte Aufnahme von 18F-FDG auf, da sie verstärkt Glukose verbrauchen, gutartige nichtentzündliche Läsionen hingegen nehmen kein 18F-FDG auf. 18F-FDG PET zeigen eine Sensitivitäten von 100% und 80% bis 100% Spezifitäten in der Differenzierung benigner von malignen Nebennierenläsionen (Boland et al., 1995; Erasmus et al., 1997; Maurea et al., 1999 und 2001; Yun et al., 2001) (Tabelle 13). Sollten sich diese hervorragenden Ergebnisse durch weitere Studien belegen und festigen lassen, muss die 18F-FDG PET als Teil der klinischen Evaluation bei



Patienten mit endokrin nichtaktiven Nebennierentumoren, zumal sich mit diesem Verfahren der gesamte Körper mitdarstellen lässt.

Autor	N	Nukleid	Sensitivität	Spezifität
Boland et al., 1995	24	18F-FDG	100%	100%
Maurea et al., 2001*	54	18F-FDG	100%	100%
Yun et al., 2001	50	18F-FDG	100%	94%
Erasmus et al., 1997	33	18F-FDG	100%	80%

Tabelle 13: Studien, die die hohe Vorhersagekraft der 18F-FDG PET in der Differenzierung von Nebennierenadenomen versus Metastasen belegen. \*Die Differenzierung zwischen Adenom und Metastase stellte in dieser Studie nur eine Untergruppe dar, Hauptziel war es zwischen benignen und malignen Nebennierentumoren zu unterscheiden, dies gelang in allen Fällen.

Die entscheidenden Nachteile, die einen breiten Einsatz der Positronen Emissions Tomographie verhindern, sind die hohen Untersuchungskosten, die geringe Halbwertszeit des Nukleids und die geringe Verfügbarkeit des Verfahrens.

#### 4.2.4. Perkutane Biopsie der Nebennieren

Kann eine Nebennierenläsion mit den Schnittbildverfahren CT oder MRT nicht sicher in ihrer Dignität zugeordnet werden, erfolgt derzeit bei klinischer Relevanz, die CT gestützte perkutane Biopsie als Standardverfahren. Biopsien der Nebennieren sind sicher und komplikationsarm (Komplikationsrate 3%) mit einer hohen diagnostischen Sicherheit von 83-96% (Welch et al., 1994; Silverman et al., 1993; Porte et al., 1999). Überblicherweise erfolgt die Untersuchung in Koaxialtechnik, wodurch mehrere Biopsiezylinder mit nur einer notwendigen Hautpassage gewonnen werden können. Die histologisch-zytologischen Ergebnisse der Feinnadelbiopsie sind meist eindeutig. Trotzdem kann es gelegentlich schwierig sein, die Diagnose sicher zu stellen: beispielsweise ist die histologische Differenzierung zwischen Adenom und Nebennierenkarzinom gelegentlich problematisch. Im Zweifelsfall gilt, nur der positive Befund ist ein sicherer Befund. Bestehen auch nach Durchführung einer

---

perkutanen Biopsie Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose, bleibt nur noch die operative Entfernung des Organs. Diese ist inzwischen aufgrund minimal invasiver Techniken und extraperitonealem Zugang komplikationsarm geworden.

In Fällen mit niedriger Wahrscheinlichkeit eines metastatischen Befalls sind CT Verlaufskontrollen die Alternative. Es wird empfohlen nach 3, 6, 12 und 24 Monaten eine CT-Kontrolluntersuchung durchzuführen. Zeigt sich in diesem Zeitraum keine Größenveränderung, so handelt es sich mit Sicherheit um ein Adenom.

#### **4.3. Diagnostischer Algorithmus zur Beurteilung von Nebennierenläsionen bei Tumorpatienten**

Auf der Grundlage der vorliegenden Arbeit und der aktuellen Literatur empfiehlt sich folgendes Vorgehen bei Patienten mit einem extraadrenalen Malignom und Verdacht auf Nebennierentumor. Zunächst wird ein nicht kontrastmittelunterstütztes CT des Oberbauches durchgeführt. Sind die gemessenen Dichtewerte des Tumors 0 HU oder kleiner ist keine weitere Abklärung notwendig, weil es sich mit Sicherheit um ein Adenom handelt. Liegen die Dichtewerte über 0 HU, sollte das von uns entwickelte Befundungssystem eingesetzt werden. Bei einem Summscore von mehr als 7,5 handelt es sich um Metastasen und keine weiteren Untersuchungen sind notwendig.

Liegt der Summscore im möglichen Überlappungsbereich von 6,8 und 7,5 Punkten, sollte ein kontrastmittelunterstütztes CT der Nebennieren erfolgen mit Spätaufnahmen nach 10 Minuten und Berechnung der prozentualen Auswaschrates unter Benutzung der folgenden Formel: Prozent des Auswaschens =  $(\text{Dichtewerte während der dynamischen CT in der portalvenösen Phase} - \text{Dichtewert in der Spätaufnahme}) / (\text{Dichtewert während der dynamischen CT} - \text{Dichtewert in der nativen CT}) \times 100$  (Mayo-Smith et al., 2002).

Nach Caoili et al. ist eine Auswaschrates von 60% oder mehr diagnostisch für ein Adenom (Caoili et al., 2002). Nur bei Auswaschrates um 60% (Überlappungsbereich) empfiehlt sich dann die perkutane Nebennierenbiopsie.

---

Ist ein Patient primär mit intravenösem Kontrastmittel untersucht worden und findet man dabei zufällig einen Nebennierentumor, so lässt man den Patienten auf den Untersuchungstisch 10 Minuten liegen, führt dann die Spätaufnahmen durch und berechnet die Auswaschrates wie folgt:  $(\text{Dichtewert im dynamischen CT} - \text{Dichtewert in der Spätaufnahme}) / (\text{Dichtewert im dynamischen CT}) \times 100$ . Entsprechend den Berechnungen von Caoili et al. ist eine Auswaschrates von 40% oder mehr diagnostisch für ein Adenom und keine weiteren Untersuchungen sind notwendig.

---

## 5. Literaturverzeichnis

1. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastasis in carcinoma. *Cancer* 1950; 3:74-85
2. Abacassis M, McLoughin MJ, Langer B, Kudlow JE. Serendipitous adrenal masses: prevalence, significance and management. *American Journal of Surgery* 1985; 149:783-788
3. Allard P, Yankaskas BC, Fletcher RH, Parker A, Halvorsen RA. Sensitivity and specificity of computed tomography for the detection of adrenal metastatic lesions among 91 autopsied lung cancer patients. *Cancer* 1990; 66: 457-462
4. Bae KT, Fuangtharnthip P, Prasad SR, Joe BN, Heiken JP. Adrenal Masses: CT characterization with histogram analysis method. *Radiology* 2003; 228:735-742
5. Baker ME, Spritzer C, Blinder R, Herfkens RJ, Leight GS, Dunnick NR. Benign adrenal lesions mimicking malignancy on MR imaging: report of two cases. *Radiology* 1987; 163:669-671
6. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Paoletta A, Boscaro M. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84:520-526
7. Boland GW, Goldberg MA, Lee MJ, Mayo-Smith WW, Dixon J, McNicholas MM, Mueller PR. Indeterminate adrenal mass in patients with cancer: evaluation at PET with F18-FDG. *Radiology* 1995; 194:131-134
8. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *Am J Roentgenol* 1998; 171:201-204
9. Boland GW, Hahn PF, Peña C, Mueller PR. Adrenal masses: characterization with delayed contrast-enhanced CT. *Radiology* 1997; 202:693-696
10. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Dunnick NR. Delayed enhanced CT of lipid-poor adrenal adenomas. *Am J Roentgenol*. 2000;175:1411-1415.
11. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Platt JF, Dunnick NR, Raghupathi KI. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology* 2002; 222:629-633

- 
12. Chang A, Glazer HS, Lee JKT, Ling D, Heiken JP. Adrenal gland: MR imaging. *Radiology* 1987; 163:123-128
  13. Chezmar JL, Robbins SM, Nelson RC, Steinberg HV, Torres WE, Bernardino ME. Adrenal masses: characterization with T1-weighted MR imaging. *Radiology* 1988; 166:357-359
  14. Erasmus JJ, Patz EF Jr, McAdams HP, Murray JG, Herndon J, Coleman RE, Goodman PC. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Am J Roentgenol* 1997; 168:1357-1360
  15. Fontana D, Porpiglia F, Destefanis P, Fiori C, Ali A, Terzolo M, Osella G, Angeli A. What is the role of ultrasonography in the follow-up of adrenal incidentalomas? The Gruppo Piemontese Incidentaloma Surrenalici. *Urology* 1999; 54:612-616
  16. Glazer HS, Weyman PJ, Sagel SS, Levitt RG, McClennon BL. Nonfunctioning adrenal masses: Incidental discovery on computed tomography. *Am J Roentgenol* 1982; 139:81-85
  17. Görg C, Schwerk WB, Bittinger A, Euer B und Görg K. Sonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion von Nebennierentumoren. *Dtsch. med. Wschr.* 1992; 117:448-454
  18. Gross MD, Shapiro B. Clinically silent adrenal masses. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; 77:885-888
  19. Grossrubatscher E, Vignati F, Possa M, Loli P. The natural history of incidentally discovered adrenocortical adenomas: a retrospective evaluation. *Journal of Endocrinological Investigation* 2001; 24:540-550
  20. Gufler H, Buitrago-Tellèz CH, Laubenberger J, Tanyü MO, Mundinger A. Computertomographischer Befundungsscore zur Differenzierung von Nebennierentumoren bei Patienten mit extraadrenalen Malignomen. *Fortschr. Röntgenstr.* 1996; 165:118-122
  21. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and the use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1983; 184:211-214

- 
22. Hussein S, Bellegrun A, Seltzer SE, Richie JP, Abrams HL. CT diagnosis of adrenal abnormalities in patients with primary non-adrenal malignancies. *Europ J Radiol* 1986; 6:127-131
  23. Katz RL, Shirkhoda A. Diagnostic approach to incidental adrenal nodules in the cancer patient. *Cancer* 1985; 55:1995-2000
  24. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocrine Reviews* 1995; 16:460-484
  25. Klose KC, Andreopoulos, Adam G, Biesterfeld S. Hypervaskularisiertes Nebennierenadenom. Ein differenzialdiagnostisches Problem in der dynamischen CT und MRT. *Radiologe* 1992; 32:32-35
  26. Korobkin M, Lombardi TJ, Aisen AM, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, Londy F, Shapiro B, Gross M, Thompson NW. Characterization of adrenal masses with chemical shift and gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 1995; 197:411-418
  27. Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, Londy F. CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. *Am J Roentgenol* 1998; 170:747-52
  28. Korobkin M, Brodeur FJ, Yutzy GG, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, Kazerooni EA. Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT attenuation values. *Am J Roentgenol* 1996; 166:531-536
  29. Korobkin M, Francis IR, Kloos RT, Dunnick NR. The incidental adrenal mass. *Radiol Clin North Am* 1996; 34:1037-1054
  30. Krestin GP, Steinbrich W, Friedmann G. Adrenal masses: Evaluation with fast gradient echo MR imaging and Gd-DTPA-enhanced dynamic studies. *Radiology* 1989; 171:675-680
  31. Lee MJ, Hahn PF, Papanicolaou N, Egglin TK, Saini D, Mueller PR, Simeone J. Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis. *Radiology* 1991; 179:415-424
  32. Leroy-Willig A, Bittoun J, Luton JP, et al. In vivo MR spectroscopic imaging of the adrenal glands: distinction between adenomas and carcinomas larger than 15 mm based on lipid content. *Am J Roentgenol* 1989; 153:771-773

- 
33. Libé R, Dall'Asta C, Barbetta L, Baccarelli A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *European Journal of Endocrinology* 2002; 147:489-494
  34. Maurea S, Mainolfi C, Bazzicalupo L, Panico MR, Imperato C, Alfano B, Ziviello M, Salvatore M. Imaging of adrenal tumors using FDG PET: comparison of benign and malignant lesions. *Am J Roentgenol* 1999; 173:25-29
  35. Maurea S, Klain M, Mainolfi C, Ziviello M, Salvatore M. The diagnostic role of radionuclide imaging in evaluation of patients with nonhypersecreting adrenal masses. *J Nucl Med.* 2001; 42:884-92
  36. Mayo-Smith WW, Lee MJ, McNicholas MMJ, Hahn PF, Boland GW, Saini S. Characterization of adrenal masses (<5cm) by use of chemical shift MR imaging. *Am J Roentgenol.* 1995; 165:91-95
  37. Miyake H, Maeda H, Tashiro M, Suzuki K, Nagatomo H, Aikawa H, Ashizawa A, Iechika S, Moriuchi A. CT of adrenal tumors: frequency and clinical significance of low-attenuation lesions. *Am J Roentgenol* 1989; 152:1005-1007
  38. Miyake H, Takaki H, Matsumoto S, Yoshida S, Maeda T, Mori H. Adrenal nonhyperfunctioning and nonadenoma: CT attenuation value as a discriminative index. *Abdom Imaging* 1995; 20:559-562
  39. McNicholas MMJ, Lee MJ, Mayo-Smith WW, Hahn PF, Boland GW, Mueller PR. An imaging algorithm for the differential diagnosis of adrenal adenomas and metastases. *Am J Roentgenol* 1995; 165:1453-1459
  40. Metz CE. ROC methodology in radiologic imaging. *Invest Radiol* 1986; 21:835-837
  41. Mitchell DG, Crovello M, Matteucci T, Petersen RO, Miettinen MM. Benign adrenocortical masses: diagnosis with chemical shift MR imaging. *Radiology* 1992; 185:345-351
  42. Mitchell DG, Nascimento AB, Alam F, Grasel RP, Holland G, O'Hara BJ. Normal adrenal gland: In vivo observations, and high-resolution in vitro chemical shift MR-imaging – histologic correlation. *Acad Radiol* 2002; 9:430-436
  43. Mitnick JS, Bosniak MA, Megibow AJ, Naidich DP. Non-functioning adrenal adenomas discovered incidentally on computed tomography. *Radiology* 1985; 148:495-499

- 
44. Namimoto T, Yamashita Y, Mitsuzaki K, Nakayama Y, Makita O, Kadota M, Takahashi M. Adrenal masses: quantification of fat content with double-echo chemical shift inphase and opposed-phase FLASH MR images for differentiation of adrenal adenomas. *Radiology* 2001; 218:642-646
  45. Oliver TW, Bernardino ME, Miller JI, Mansour K, Green D, Davis WA. Isolated adrenal masses in on-small cell bronchogenic carcinoma. *Radiology* 1984; 153:217-218
  46. Outwater EK, Siegelman ES, Radecki PD, Piccoli CW, Mitchell DG. Distinction between benign and malignant adrenal masses: value of T1-weighted chemical-shift MR imaging. *Am J Roentgenol* 1995; 165:579-583
  47. Outwater EK, Siegelman ES, Huang AB, Birnbaum BA. Adrenal masses: correlation between CT attenuation value and chemical shift ratio at MR imaging with in-phase and opposed-phase sequences. *Radiology* 1996; 200:749-752
  48. Paivansalo M, Lahde S, Merikanto J, Kallionen M. Computed tomography in primary and secondary adrenal tumors. *Acta Radiol* 1988; 29:519-522
  49. Peña C, Boland GW, Hahn PF, Lee MJ, Mueller PR. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. *Radiology* 2000; 217:798-802.
  50. Porte HL, Ernst OJ, Delebecq T, Metois D, Lemaitre LG, Wurtz AJ. Is computed tomography guided biopsy still necessary for the diagnosis of adrenal masses in patients with resectable non-small-cell lung cancer? *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15:597-601
  51. Reinig JW, Doppman JL, Dwyer AJ, Johnson AP, Knop RH. Adrenal masses differentiated by MR. *Radiology* 1986; 158:81-84
  52. Reinig JW, Stutley JE, Leonhardt CM, Spicer KM, Margolis M, Caldwell CB. Differentiation of adrenal masses with MR imaging: comparison of techniques. *Radiology*. 1994;192:41-6.
  53. Schwartz LH, Panicek DM, Koutcher JA, Brown KT, Getrajdman GI, Heelan RT, Burt M. Adrenal masses in patients with malignancy: prospective comparison of echoplanar, fast spin-echo, and chemical shift MR imaging. *Radiology* 1995; 197:421-425



- 
54. Silverman SG, Mueller PR, Pinkney LP, Koenker RM, Seltzer SE. Predictive value of image-guided adrenal biopsy: analysis of results of 101 biopsies. *Radiology* 1993; 187:715-718
  55. Silvestri, G. A., J. E. Lenz, S. N. Harper, R. A. Morse, G. L. Colice: The relationship of clinical findings to CT scan evidence of adrenal gland metastases in the staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1992; 102:1748-51
  56. Singer AA, Obuchowski NA, Einstein DM, Paushter DM. Metastasis or adenoma? Computed tomographic evaluation of the adrenal mass. *Cleve Clin J Med* 1994; 61:200-205
  57. Terzolo M, Osella G, Ali A, Borretta G, Cesario F, Paccotti P. Subclinical Cushing's syndrome. *Journal of clinical Endocrinology and Metabolism* 1992; 75:826-832
  58. Szolar DH, Kammerhuber FH. Quantitative CT evaluation of adrenal gland masses: a step forward in the differentiation between adenomas and nonadenomas. *Radiology* 1997; 200:693-696
  59. Szolar DH, Kammerhuber FH. Adrenal adenomas and nonadenomas: assessment of washout at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology* 1998; 207:369-375
  60. Tsushima Y, Yshizaka H, Matsumoto M. Adrenal masses: differentiation with chemical shift, fast low-angle shot MR imaging. *Radiology* 1993; 186:705-709
  61. Uhl M, Althoefer C, Kontny U, Il'yasov K, Buchert M, Langer M. MRI-diffusion imaging of neuroblastomas: first results and correlation to histology. *Eur Radiol* 2002;12:2335-2338
  62. van Erkel AR, van Gils APG, Lequin M, Kruitwagen C, Bloem JL, Falke THM. CT and MR distinction of adenomas and nonadenomas of the adrenal gland. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18:432-438
  63. Welch TJ, Sheedy PF, van Heerden JA, Sheps SG, Hattery RR, Stephens DH. Pheochromocytoma: value of computed tomography. *Radiology* 1983; 148:501-503
  64. Yun M, Kim W, Alnafisi N, Lacorte L, Alavi A. 18F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. *J Nucl Med* 2001; 42:1795-1799

## 6. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, die diagnostische Treffsicherheit der nicht kontrastmittelverstärkten Computertomographie in der Differenzierung von Nebennierenläsionen bei Patienten mit extraadrenalem Primärtumor durch Kombination mehrerer morphologischer Kriterien zu verbessern.

In der prospektiv angelegten Studie wurden die nicht kontrastmittelunterstützten Computertomogramme von 56 Patienten mit extraadrenalem Primärtumor und Nebennierentumoren ausgewertet. Die Parameter Größe, Dichte, Binnenstruktur und Begrenzung wurden einer multiplen logistischen Regressionsanalyse unterzogen. Mit der daraus gewonnenen Gewichtung der Einzelparameter wurde ein Befundungssystem erarbeitet, auf dessen Grundlage Nebennierenläsionen bezüglich ihrer Dignität beurteilt werden können.

Sensitivitäten und Spezifitäten der Variablen und Variablenkombinationen werden an ROC-Kurven verglichen. Die definitive Dignität der Nebennierenläsionen wurde durch CT gesteuerte perkutane Biopsie oder Operation (n=14) oder CT Verlaufskontrollen (n=42) gesichert. Es wurden 24 Adenome und 32 Metastasen diagnostiziert.

Der Durchmesser der benignen Nebennierentumoren reichte von 0,5 cm bis 4,5 cm (Mittelwert  $2,4 \pm 0,7$  cm) und war statistisch signifikant geringer als der von Metastasen, die einen Durchmesser von 1,8 cm bis 8,7 cm (Mittelwert  $4,5 \pm 4,8$  cm,  $p < 0,05$ ) aufwiesen. Die Dichtewerte für benigne Läsionen lagen zwischen -10 HE und 25 HE (Mittelwert  $9,8 \text{ HE} \pm 12 \text{ HE}$ ) und waren signifikant niedriger als die maligner Läsionen mit Werten zwischen 9 und 57 HE (im Mittel  $32,8 \pm 24,9 \text{ HE}$ ).

Der auf dem logistischen Regressionsmodell basierte Summenscore zeigte die größte Fläche unter der ROC-Kurve. Bei einem Cut-off Wert von 7,05 war die Sensitivität 96% und die Spezifität 100% für maligne Läsionen.

Der vorgestellte Summenscore erweist sich der reinen Dichtemessung im nicht kontrastmittelunterstützten CT deutlich überlegen, er ist einfach und in der klinischen Routine leicht anwendbar.

---

## 7. Summary

The purpose of the study was to test if a combination of morphologic criteria increases the diagnostic accuracy of unenhanced computed tomography (CT) in the differentiation of adrenal adenomas from metastases.

**Patients and methods:** Unenhanced CT scans of 56 patients with adrenal mass and a history of extraadrenal malignancy were analyzed for adrenal tumor size, attenuation, border and structure characteristics. Sensitivities and specificities for adenoma detection were calculated for each parameter, combined parameters and a score parameter including all diagnostic criteria. Multiple logistic regression analysis yielded coefficients that can be used for the construction of a simple, but efficient additive total score (a score parameter including all diagnostic criteria). The quality of this total score and parameter combinations were tested by a ROC analysis. The final clinical diagnosis in all patients was determined at follow-up CT (40 patients), percutaneous biopsy (15 patients), or surgery (one patient). 24 adenomas and 32 metastases were diagnosed.

**Results:** Metastases were significantly larger than adenomas ( $4.5 \pm 4.8$  cm versus  $2.4 \pm 0.7$  cm,  $p < 0.05$ ). Attenuation values on unenhanced CT were significantly lower for adenomas than for metastases ( $9.8 \pm 12$  HU versus  $32.8 \pm 24.9$  HU,  $p < 0.05$ ). 2 out of 32 metastases had attenuation values of 10 Hounsfield units (HU) or below. The combined score parameter of all CT criteria showed the largest area under the receiver operating characteristic (ROC) curve. The highest predictive power suggested by the model was calculated with a cut-off point at 7.05 for benign lesions with a sensitivity of 1.0 and a specificity of 0.9688. At 6.75 points the scoring system yielded a sensitivity of 95.8% and a specificity of 96.9%.

**Conclusion:** Compared to densitometry as the parameter with the highest single predictive power, diagnostic accuracy in the differentiation between adrenal adenomas and metastases is improved by including all CT criteria in the evaluation. The presented scoring system is simple but efficient and easy to use in the clinical routine.

## **8. Danksagung**

Herrn Prof. Dr. KH Hauenstein, Direktor des Institutes für Diagnostische und Interventionelle Radiologie danke ich für die Förderung und Unterstützung während der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. WS Rau, Direktor der Abteilung Diagnostische Radiologie der Universität Giessen gebührt Dank, mich zur Anfertigung dieser Arbeit motiviert zu haben.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. Gerrit Eichner vom Institut für Mathematik der Universität Giessen für seine fundierte, engagierte statistische Beratung in vielen intensiven Diskussionen und für die Bereitstellung der Graphiken.

Frau Dr. Annette Großmann, Fachärztin an der Universität Rostock, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, danke ich für die Unterstützung bei der Patientenrekrutierung und Mithilfe bei der Datenauswertung.

Den MTRA der Abteilung Computertomographie und Kernspintomographie des Institutes für Diagnostische und Interventionelle Radiologie danke ich für die Durchführung der CT Untersuchungen.

---

## 9. Lebenslauf

### Geburtstag und Geburtsort

2. September 1955 in St. Leonhard, Provinz Bozen, Italien

### Familienstand

verheiratet mit Barbara Wycislik

25. 9. 1987 Geburt unseres Sohnes Stephan Johann

10. 3. 1993 Geburt unseres Sohnes Robert Arthur

### Schul Ausbildung und Studium

10/1961-6/1969 Volks- und Mittelschule in St. Leonhard

10/1969-6/1974 Wissenschaftliches Lyzeum in Bozen, Italien

11/1974-6/1975 2 Semester Physik in Stuttgart

11/1975-4/1981 Medizinstudium an der Universität Innsbruck, Österreich

4/1981 Promotion an der Universität Innsbruck

12/1981 3. Staatsexamen in Bologna, Italien

### Militärdienst

12/1981-12/1982

### Ausbildung zum Facharzt Innere Medizin

2/1983-6/1983 Bezirkskrankenhaus Schlanders, Italien

6/1983-12/1990 II. Medizinische Klinik, Zentralklinikum Augsburg  
Chefarzt: Prof. Dr. D. Renner

### Facharzt für Innere Medizin

5/1990 Bayerische Landesärztekammer

### Ausbildung zum Facharzt für Diagnostische Radiologie

1/1991-9/1997 Diagnostische Radiologie, Universität Freiburg  
Prof. W. Wenz (bis 6/1992), Prof. M. Langer (ab 7/1992)

1/1996-9/1997 Funktionsoberarzt - Gynäkologische Radiologie  
Universität Freiburg

### Facharzt für Diagnostische Radiologie

10/1996 Landesärztekammer Baden-Württemberg

### Tätigkeit als Facharzt für Diagnostische Radiologie

10/1997-7/2000 Oberarzt  
Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universität  
Rostock; Direktor: Prof. Dr. KH. Hauenstein;

seit 8/2000 Oberarzt  
Diagnostische Radiologie, Klinikum der Universität Giessen  
Direktor: Prof. WS. Dr. Rau