

Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwec

von
Hendrik Lehnert

erweitert, überarbeitet

Thieme 2009

Verlag C.H. Beck im Internet:
www.beck.de
ISBN 978 3 13 129553 8

Zu [Inhaltsverzeichnis](#)

schnell und portofrei erhältlich bei beck-shop.de DIE FACHBUCHHANDLUNG

5

Nebenniere

Kapitelkoordination: H. Lehnert

5.1 Mineralokortikoidhypertonie	166
<i>J. Hensen</i>	
5.2 Phäochromozytom	173
<i>H. Lehnert</i>	
5.3 Androgen/Östrogen produzierende Nebennieren- tumoren	182
<i>H. Lehnert</i>	
5.4 Inzidentalome	182
<i>H. Lehnert</i>	
5.5 Nebennierenrindenkarzinom	186
<i>H. Lehnert</i>	
5.6 Primäre Nebennierenrinden-Insuffizienz (Morbus Addison)	188
<i>H. Lehnert</i>	
5.7 Isolierter Hypoaldosteronismus	193
<i>H. Lehnert</i>	
5.8 Das Adrenogenitale Syndrom	194
<i>F. G. Riepe, O. Hiort</i>	
5.9 Therapie mit Glukokortikoiden	203
<i>J. Hensen</i>	
5.10 Autonome Dysfunktion	205
<i>H. Lehnert</i>	

■ Glukokortikoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus

Die Behandlung erfolgt mit niedrigen Dosen Dexamethason (0,5–1 mg) zur Nacht. Die volle Wirkung tritt erst nach einigen Wochen auf. Sie kann inkomplett sein und nachlassen, sodass bei einigen Patienten die zusätzliche Gabe von Antihypertensiva erforderlich wird.

Literatur

Diederich SM, Bidlingmaier M, Quinkler M, Reincke M. [Diagnosis of primary hyperaldosteronism]. *Med Klin (München)* 2007;102:16
 Edwards CR. Renal 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase: a mechanism ensuring mineralocorticoid specificity. *Horm Res* 1990;34:114–117

Kino T, Chrousos GP. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptors and associated diseases. *Essays Biochem* 2004; 40:137–155

Mantero FD, Armanini A, Biondi M, et al. New aspects of mineralocorticoid hypertension. *Horm Res* 1990;34:175–180

Oelkers W, Holzhäuer H. Hypertonie bei Hypersekretion von Mineralokortikoiden. In: Allolio B, Schulte H-M (Hrsg). *Moderne Diagnostik und therapeutische Strategien bei Nebennierenerkrankungen*. Schattauer Verlag 1990:40–52

Seifarth C, Trenkel S, Schobel H, Hahn EG, Hensen J. Influence of antihypertensive medication on aldosterone and renin concentration in the differential diagnosis of essential hypertension and primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:457–465

Trenkel S, Seifarth C, Schobel H, Hahn EG, Hensen J. Ratio of serum aldosterone to plasma renin concentration in essential hypertension and primary aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002;110:80–85

5.2 Phäochromozytom

H. Lehnert

■ Einleitung



Das Phäochromozytom ist ein Katecholamin produzierender Tumor, der von den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks ausgeht. Phäochromozytome, die den extraadrenalen chromaffinen Zellen entstammen, werden als Paragangliome bezeichnet.

Die unterschiedlichen Lokalisationen, aber auch die biochemische und klinische Heterogenität des Phäochromozytoms erklären sich embryologisch. Chromaffine Zellen kommen bei Feten in vielen Organen vor; nach der Geburt degenerieren die meisten Zellen und bleiben lediglich noch im Nebennierenmark und in den sympathischen Ganglien erhalten. Wichtig sind klinisch v. a. die Unterscheidung von benignen und malignen Phäochromozytomen sowie die Einteilung in sporadische Tumoren und solche mit einem familiären Hintergrund. Diese pathogenetische und morphologische Vielfalt ist dann auch Grundlage unterschiedlicher therapeutischer Konzepte.

■ Epidemiologie

Exakte Daten zur Inzidenz und Prävalenz des Phäochromozytoms PCC und Paraganglioms PGL liegen nicht vor. Bei Patienten mit einer diastolischen Hypertonie beträgt die Prävalenz 0,1–0,4%. Die geschätzte Inzidenz liegt bei 1–2 Fällen pro 100000 Einwohner und Jahr. Das Phäochromozytom kann in jedem Lebensalter auftreten, eine Geschlechtspräferenz besteht nicht. Ein Häufigkeitsgipfel scheint zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr zu bestehen. Etwa 10% aller Inzidentalome sind Phäochromozytome; dies bedeutet, dass hier die Abklärung von einem zufällig gefundenen Nebennierentumor außerordentlich bedeutsam ist. Etwa 85–90% aller Phäochromozytome zeigen eine intraadrenale Lage, 20–25% treten bilateral auf. Etwa drei Viertel aller Tumoren sind sporadisch, ein Viertel familiärer Genese (s. u.).

Das **Risiko einer Malignität** des Phäochromozytoms liegt bei 10–15% bis maximal 25%, bezogen auf extraadrenale Tumoren bei 30–40%.

■ Definition und Klassifikation

Wie eingangs erwähnt, sprechen wir von einem Phäochromozytom, wenn dieser Tumor von den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks ausgeht. Tumoren, die aus den extraadrenalen Zellen stammen, werden als Paragangliome bezeichnet. Die Sekretion von Katecholaminen ist keine notwendige Voraussetzung für das Vorliegen eines Phäochromozytoms; bei Sonderformen familiären Phäochromozytoms kommen auch asekretorische Tumorformen vor.

Neben der Lokalisation wird unterschieden in benigne und maligne Phäochromozytome; die Einteilung richtet sich in erster Linie nach dem Vorhandensein von Metastasen in Organen, die normalerweise kein chromaffines Gewebe enthalten. Histologische Kriterien, z. B. Gefäßinvasionen, sind kein striktes Kriterium der Malignität.

Weiterhin ist von wesentlicher Bedeutung die Einteilung des Phäochromozytoms in sporadische und familiäre Formen. Die familiären Formen, die Häufigkeit eines Phäochromozytoms und das Risiko der Malignität sind in Tab. 5.3 dargestellt.

■ Pathogenese und Pathophysiologie

Die Pathogenese des Phäochromozytoms ist immer nur noch in Teilaspekten verstanden; insbesondere ist die Entstehung sporadischer Tumoren weitgehend unklar.



Tabelle 5.3 Klassifikation des familiären Phäochromozytoms

Syndrom	Gen	Locus	Exons	Phäo	Malignität
Multiple endokrine Neoplasie Typ 2a/b	RET	12q 11.2	21	50%	3–5%
Von-Hippel-Lindau-Syndrom	VHL	3p 25–26	3	20%	5%
Morbus Recklinghausen (Neurofibromatose Typ I)	Nf1	17q 11.2	59	2%	10%
Paragangliom-Syndrom Typ 1	SDHD	11q 23	4	4–7%	23%
Paragangliom-Syndrom Typ 2	SDHB	1p 36	8	3–10%	50%

Tabelle 5.4 Wichtigste Begleitsymptome beim Phäochromozytom

Symptom	Häufigkeit
Hypertonie	95–100%
Kopfschmerzen	60–90%
Palpitationen	50–70%
Schwitzen	55–75%
Blässe	40–45%
Übelkeit	20–40%
Gewichtsverlust	20–40%
Müdigkeit	20–40%
Hyperglykämie	20–40%

Quelle: Lenders et al. Lancet 2005

5

Zahlreiche Arbeiten beschreiben die vermehrte Expression von z. B. Enzymen der Katecholamin-Biosynthese oder auch Wachstumsfaktoren in Phäochromozytomen, ohne dass Klarheit über die transskriptionelle Regulation oder präzise Bedeutung für die Tumorbildung besteht.

Ein definierter und bekannter molekulargenetischer Hintergrund besteht dafür eindeutig bei den familiären Tumorsyndromen, so resultiert die Aktivierung des RET-Protoonkogens im Rahmen einer MEN-2b oder die Inaktivierung der Genkopien des von Hippel-Lindau-Tumor-Suppressor-Gens in der adrenalen, aber auch extra-adrenalen Tumorbildung. Die Entdeckung der SDH-Gene hat die genetische Klassifikation des Phäochromozytoms ebenfalls erheblich verändert; die Inaktivierung der Succinatdehydrogenase führt zu einer Heraufregulierung von hypoxie-induzierbaren Genen, die z. B. auch zu der ausgeprägten Tumervaskularisierung führt. Von großer klinischer Bedeutung sind die SDH-Phänotyp-Genotyp-Korrelationen, beispielsweise ausweislich des Malignitätsrisikos. So sind z. B. die trunkierenden Mutationen des SDHB-Gens mit einem deutlich maligneren Phänotyp assoziiert.

■ Klinik

Nach wie vor ist das **Leitsymptom** des Phäochromozytoms die **schwere, praktisch immer therapierefraktäre Hypertonie** als Ausdruck der Katecholamin-Mehr-

sekretion. In etwa jeweils der Hälfte der Fälle liegt ein Dauerhochdruck beziehungsweise intermittierender Hochdruck vor. Typisch ist auch die Beschwerde-Trias von **Kopfschmerzen, Schwitzen und Tachykardien**. Die wesentlichen Begleitsymptome des Phäochromozytoms sind in Tab. 5.4 genannt.

Nur selten werden Verläufe ohne eine Hypertonie beobachtet, bei denen dann infolge einer katecholamin-induzierten Kardiomyopathie beispielsweise eine Herzinsuffizienz entstanden ist. In diesen Fällen finden sich allerdings auch weitere Stoffwechselstörungen, wie etwa eine Hyperglykämie oder Hyperlipidämie.

! Allerdings werden immer wieder Fälle von klinisch sehr untypischen Phäochromozytomen beobachtet, sodass bei den meisten, unbedingt aber den klinisch auffälligen und therapieresistenten Hypertonie-Patienten, eine gründliche Abklärung möglicher Ursachen erfolgen muss.

Klinisch findet sich im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie 2a/b mit dem Leitsymptom des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei der MEN2a zusätzlich ein primärer Hyperparathyreoidismus, bei der MEN2b auch nicht-endokrine Zeichen, wie insbesondere knöcherne Veränderungen und eine Ganglioneuromatose des Gastrointestinaltrakts. Beim vom Hippel-Lindau-Syndrom finden sich je nach zugrunde liegender Mutation besonders Hämangiome im ZNS, der Retina sowie auch Tumoren des Pankreas, der Nieren, Hoden und Nebenhoden. Bei Mutationen im SDH-Gen bilden sich typischerweise Paragangliome, bei einer Mutation des SDHB-Gens v. a. auch maligne Tumore.

Prinzipiell ähneln bei malignen Phäochromozytomen die klinischen Zeichen denen des benignen Tumors; sie sind auch hier Folge der erhöhten Hormonsekretion. Patienten mit einem malignen Phäochromozytom weisen größere Tumoren auf (9,0 cm versus 5,5 cm Durchmesser) und sind im Übrigen durch die Lokalisierung der Metastasen charakterisiert. Der häufigste Metastasierungsort ist das Skelett; zusätzlich metastasiert der Tumor in Leber, Retroperitoneum, Lymphknoten, ZNS, Pleura und Niere.

Tabelle 5.5 Sensitivität und Spezifität biochemischer Testverfahren in der Diagnostik des Phäochromozytoms

	Sensitivität		Spezifität	
	Hereditäres P.	Sporadisches P.	Hereditäres P.	Sporadisches P.
Plasma				
Metanephrine	98%	99%	96%	82%
Katecholamine*	68%	92%	89%	72%
Urin				
Fraktionierte Metanephrine	97%	99%	82%	45%
Katecholamine*	76%	90%	96%	75%
Gesamt-Metanephrine	60%	88%	97%	89%
Vanillinmandelsäure	43%	76%	99%	86%

* Abnahme bei gleichzeitig erhöhten RR-Werten; Manger et al. 2006

■ Diagnostik

■ Biochemische Diagnostik

In der biochemischen Diagnostik hat sich ein eindeutiger Wechsel von der Bestimmung der freien Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin im 24-h-Urin als Screeningverfahren hin zur Bestimmung der Plasma-Metanephrine ergeben. Hier zeigen aktuelle Untersuchungen eine extrem hohe Sensitivität bei ausreichend hoher Spezifität.

Die Bedeutung der Bestimmung des Metanephrins (Metabolit des Adrenalins) und des Normetanephrins (Metabolit des Noradrenalins) beruht darauf, dass in Tumorzellen kontinuierlich über die Katecholamin-O-Methyl-Transferase diese Substanzen gebildet werden. Damit liegt die große Bedeutung der Bestimmung darin, dass unabhängig von der Blutdrucksituation pathologische und damit diagnostisch verwertbare Befunde erzielt werden. Sollte diese Diagnostik nicht etabliert sein, kann alternativ noch die Bestimmung der freien Katecholamine im Urin durchgeführt werden. Obsolet ist die Bestimmung der Vanillin-Mandelsäure.

Die Bestimmung der freien Katecholamine im Plasma ist nur dann sinnvoll, wenn gleichzeitig ein erhöhter Blutdruckwert vorliegt (Tab. 5.5).

Insbesondere bei Grenzwerten (d. h. bis etwa zum Doppelten des oberen Referenzwerts) wird zur Bestätigung der **Clonidin-Suppressionstest** angewandt. Clonidin ist ein zentral wirksamer präsynaptischer α_2 -Agonist, der die Freisetzung von Noradrenalin aus sympathischen Nervenendigungen supprimiert. Ein pathologisches Ergebnis liegt mit hoher Spezifität vor, wenn das Normetanephrin weder in den Normbereich noch um mindestens 40% des Ausgangswerts abfällt.

Für die familiären Phäochromozytome gilt weiterhin, dass die Metanephrin-Konzentrationen sehr sicher zwischen MEN2 (erhöht) und von Hippel-Lindau-Syndrom (normal) diskriminieren. Ein weiterer diagnostischer Marker kann Chromogranin A sein, das mit einer Sensitivität von bis zu 90% bei Phäochromozytom-Patienten

erhöht ist. Allerdings ist die Spezifität gering, sodass hier die diagnostische Bedeutung überschaubar ist.

Ein immer unter α -Blockade durchzuführender selektiver Venenkatheter mit seitengetrennter Blutentnahme der Katecholamine aus den Nebennierenvenen ist nur noch in extrem seltenen Fällen indiziert; eine Indikation wäre ein negatives MIBG-Szintigramm bei nicht eindeutigem CT/MRT-Befund.

! Bei der Bestimmung der Katecholamine und Metabolite ist darauf zu achten, dass einige Medikamente mit den Testergebnissen interferieren. Falsch-positive Werte können aus der Einnahme von α -Blockern (z. B. Phenoxybenzamin, Doxazosin), trizyklischen Antidepressiva und MAO-Inhibitoren resultieren. Paracetamol und Levodopa können mit der Analytik interferieren. ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten, Diuretika, aber auch β -Blocker beeinflussen die Testergebnisse nicht.

■ Genetische Diagnostik

Die genetische Diagnostik beim Phäochromozytom ist unverzichtbar; offensichtlich liegt rund einem Viertel aller vermeintlich sporadischen Phäochromozytome eine genetische Mutation zugrunde. Die genetische Diagnostik umfasst daher die sichere und rechtzeitige Identifizierung von Genträgern bei familiären Phäochromozytomerkrankungen, also insbesondere bei der MEN2a/b, von Hippel-Lindau-Syndrom und den Succinatdehydrogenasen-Genmutationen (SDH). Eine genetische Diagnostik der Neurofibromatose Typ 1 ist aufgrund der typischen klinischen Symptomatik verzichtbar.

Bei der MEN2a liegen die Phäochromozytome häufig bilateral; das genetische Screening für eine Mutation des RET-Protoonkogens umfasst:

- ▶ die Exone 10 (Kodons 609, 611, 618, 620),
- ▶ Exon 11 (Kodons 630, 634),
- ▶ Exon 13 (Kodons 768, 790, 791),

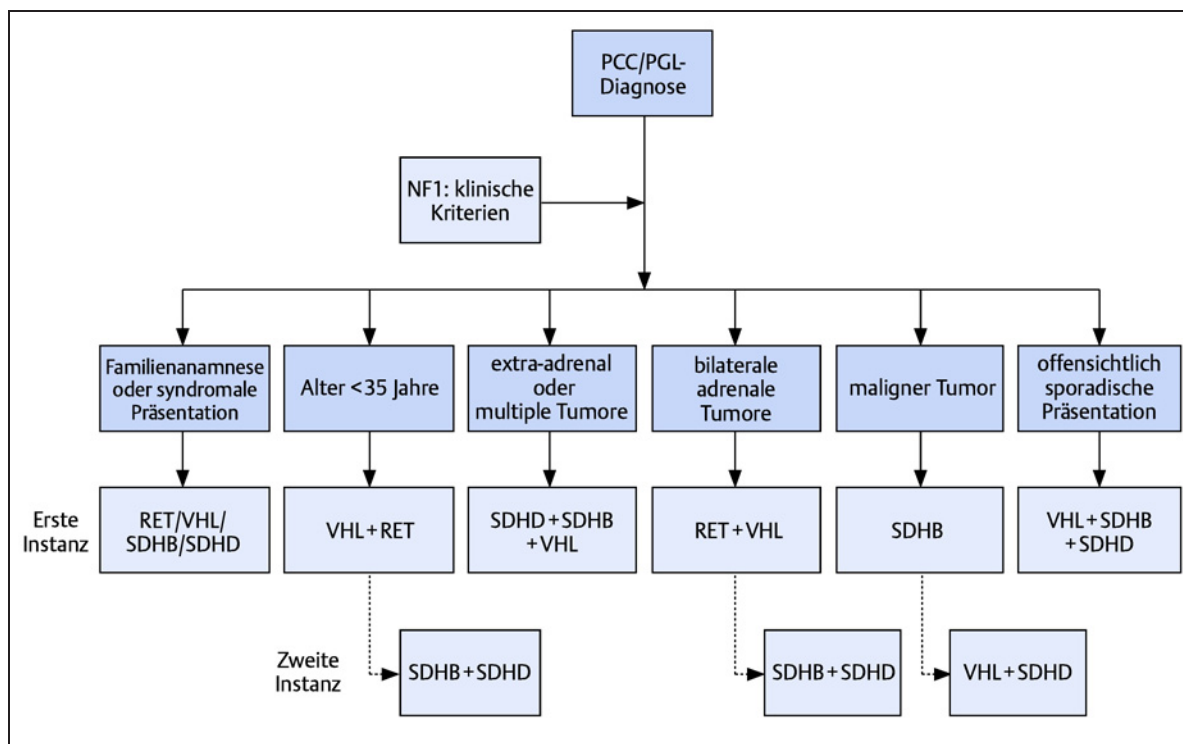


Abb. 5.1 Genetischer Screening-Algorithmus bei Phäochromozytom (ENS@T-PCC/PGL) (nach Gimenez-Roqueplo et al. 2006).

- ▶ Exon 14 (Kodon 804),
- ▶ Exon 15 (Kodons 883, 891) und
- ▶ Exon 16 (Kodon 918).

Bei der **MEN2a** liegen bei 99% aller bekannten Familien Mutationen im RET-Protoonkogen vor, die häufigsten entsprechen dabei den Mutationen in der zysteinreichen Region des Exons 10 sowie des Exon 11 auf Kodon 634.

Das **von Hippel-Lindau-Syndrom** ist charakterisiert durch eine heterozygote Mutation des Tumorsuppressorgens (VHL-Gen) und anschließendem somatischen Verlust des Wildtyp-Allels im Tumorgewebe. Genomische VHL-Mutationen werden in nahezu 100% der VHL-Familien gefunden, mehr als 96% der Patienten weisen Missense-Mutationen auf. Klinisch werden VHL-Familien nach Abwesenheit (Typ 1) oder Anwesenheit des Phäochromozytoms (Typ 2) klassifiziert; beim Typ 2c finden sich ausschließlich ein Phäochromozytom, nicht die weiteren klinischen Charakteristika des VHL-Syndroms wie retinale Angiome, zerebrale Angioblastome, Nierenkarzinome oder Inselzelltumoren.

Mutationen der Succinatdehydrogenasen (SDH), die mitochondriale Komplex-2-Untereinheiten konstituieren, sind in erster Linie für die Entwicklung des Phäochromozytom-/Paragangliom-Syndroms verantwortlich. Mutationen der SDHC (funktional und nicht funktional) führen zu Paragangliomen im Kopf-/Nackenbereich, Mutationen der SDHB zu extraadrenalen

Phäochromozytomen mit hohem Malignitätsrisiko, Mutationen der SDHD und ebenfalls zu Paragangliomen im Hals- und Nackenbereich mit und ohne assoziiertes Phäochromozytom. Der Erbgang bei der SDHD-Genmutation erfolgt über maternales Imprinting, der der SDHB und SDHC über maternale oder paternale Vererbung. Insbesondere bei extraadrenalen und malignen Phäochromozytomen ist das genetische Screening auf eine SDH-Mutation unverzichtbar. Ein Entscheidungsbaum für das diagnostische Vorgehen ist in der Abb.5.1 zusammengefasst.

■ Lokalisationsdiagnostik und bildgebende Verfahren

Hinsichtlich der Lokalisation bestehen erhebliche Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen. So treten bei Kindern in über 30% der Fälle multiple Tumoren auf, in etwa 70% intraadrenale. Bei Erwachsenen sind die Tumoren in ca. 80–85% intraadrenal und in 15–20% extraadrenal. Auch die extraadrenalen Phäochromozytome verteilen sich überwiegend auf intraabdominelle Paraganglien. Raritäten sind mediastinale und andere intrathorakale Lokalisationen sowie Befall der Prostata, Blase oder des Rektums.

Ein weiteres, diagnostisch und v. a. prognostisch außerordentlich bedeutsames Problem ist das **Malignitätsrisiko der Phäochromozytome**. Etwa 10–15% aller Phäochromozytome sind maligne. Nach Sicherung der

Tabelle 5.6 Mit der MIBG-Szintigrafie interferierende Medikamente

Interferierende Medikamente (d. h. szintigrafische Darstellung vermindernd)	Mechanismus
Trizyklische Antidepressiva	Aufnahmehemmung
Reserpin	Aufnahmehemmung
Antipsychotische Substanzen (Phenothiazine, Butyrophenone, Thioxanthiene)	Aufnahmehemmung
Labetolol	Aufnahmehemmung, Depletion der Granula
Sympathomimetika	Depletion der Granula
Kalziumantagonisten	Unbekannt
Keine wesentliche Interferenz mit:	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ α-adrenergen Blockern (Phenoxybenzamine, Phentolamin, Prazosin) ▶ α-Methyldopa ▶ α-Methylparatyrosin ▶ ACE-Hemmern ▶ β-adrenergen Blockern ▶ Clonidin ▶ Diuretika ▶ Analgetika ▶ Benzodiazepinen 	

klinischen Diagnose eines Phäochromozytoms kommen daher zur Klärung der Lokalisation bildgebende Verfahren (Sonografie, Computertomografie, MIBG-Szintigrafie, ggf. Magnetresonanztomografie) zum Einsatz. Die sonografische Lokalisation zeigt je nach Größe des untersuchten Kollektivs und natürlich auch in Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers eine Sensitivität zwischen 75 und 95%. Die vergleichsweise hohe Sensitivität der meisten Untersuchungen beruht auf der geringen Zahl von Phäochromozytomen mit einem Durchmesser von < 1–2 cm. Die Sonografie bietet sicher gegenüber den anderen Verfahren keine zusätzliche diagnostische Präzision, ist aber wegen der fehlenden Nebenwirkungen grundsätzlich einzusetzen. Als sensitivstes Verfahren gelten (v. a. für die intraadrenalen Tumoren) Computertomografie und MRT, die Sensitivität liegt hier zwischen 90 und 100%, die Spezifität zwischen 75 und 90%. Wie erwähnt, werden v. a. intraadrenale Tumoren ab einer Größe von 1–2 cm mit nahezu 100%iger Genauigkeit erfasst. Falsch negative Befunde resultieren also wesentlich aus extraadrenal lokalisierten Phäochromozytomen.

Unverzichtbar für die Lokalisationsdiagnostik ist die **Szintigrafie mit ^{123}I -Metaiodobenzylguanidin** (^{123}I -MIBG). Diese Substanz ist ein Guanethidin- und Noradrenalinanalog mit hoher intrinsischer Affinität für chromaffine Zellen und wird über einen energie- und natriumabhängigen spezifischen Transportmechanismus in die Zellen aufgenommen; zu einem geringeren Teil erfolgt die Aufnahme unspezifisch, also per dif-

fusionem. MIBG kann mit ^{123}I und ^{131}I markiert werden, wobei heute für die Diagnostik nur ^{123}I -MIBG verwandt werden sollte. Gründe hierfür sind v. a. die zur Abbildung notwendige nahezu optimale Photonenenergie (159 keV), die kürzere Halbwertszeit von 13,2 h und ein besseres Verhältnis von Strahlungsdosimetrie pro μCi . Die Standard-Dosis beträgt für Erwachsene 185 MBq, für Kinder je nach Gewicht zwischen 75 und 185 MBq. Ein weiterer Vorteil der Szintigrafie ist auch, dass zur Durchführung nicht auf die Therapie mit den üblichen α -adrenergen Blockern verzichtet werden muss. Eine Aufstellung interferierender Medikamente ist in der Tab. 5.6 gegeben.

Als **Indikationen für den Einsatz der Szintigrafie** sind hauptsächlich die Folgenden zu nennen:

- ▶ „biochemische“ Lokalisierung der mit anderen bildgebenden Verfahren nachgewiesenen Raumforderung,
- ▶ spezifische Diagnose eines Phäochromozytoms,
- ▶ Nachweis eines extraadrenalen Tumors, und/oder
- ▶ Diagnose und Behandlung bei malignem Phäochromozytom.

Entscheidend für die Indikationsstellung zur MIBG-Szintigrafie ist die Erkenntnis, dass dieses Verfahren extraadrenale Tumoren besser visualisiert als das CT. In etwa 80–85% der Tumoren besteht eine Übereinstimmung beider Verfahren, während in 15–20% der Tumornachweis durch eines der Verfahren gelingt. Übereinstimmend liegt in den Untersuchungen mit einer Patientenzahl von > 30 die Sensitivität der Szintigrafie zwischen 85 und 90%, die Spezifität zwischen 96 und 100%. Falsch negative Befunde der Szintigrafie liegen dabei in erster Linie entweder nekrotisch zerfallende Tumoren, die das Radiopharmakon nicht aufnehmen oder speichern können (Verlust der Reuptake-Kapazität), oder physiologische Überlagerungen zugrunde.

! Es muss daher dringend darauf hingewiesen werden, dass CT bzw. MRT und MIBG-Szintigrafie als komplementäre Verfahren zu sehen sind; v. a. angesichts der Möglichkeit einer multiplen Tumorbildung und malignen Entartung ist dies zu fordern. Dabei sollte primär ein MRT (wegen der diagnostischen Signalintensität in den T2-gewichteten Bildern) durchgeführt werden, ersatzweise ein CT.

Die **Somatostatinrezeptorszintigrafie** (^{111}In -Octreotid-Szintigrafie) ist eine sehr wertvolle Ergänzung der Lokalisationsdiagnostik, insbesondere bei Verdacht auf maligne Phäochromozytome. Die Sensitivität und Spezifität ist niedriger als MIBG-Szintigrafie, aber sie kann MIBG-negative Tumoren und Metastasen entdecken. Diese Technik sollte daher beim malignen Phäochromozytom routinemäßig eingesetzt werden. Weitere Lokalisationsmethoden, die ebenfalls ihren Platz bei MIBG-negativen Läsionen hat, sind das FDG-PET und – vorzugsweise – das Fluorodopamin-PET (Abb. 5.2).



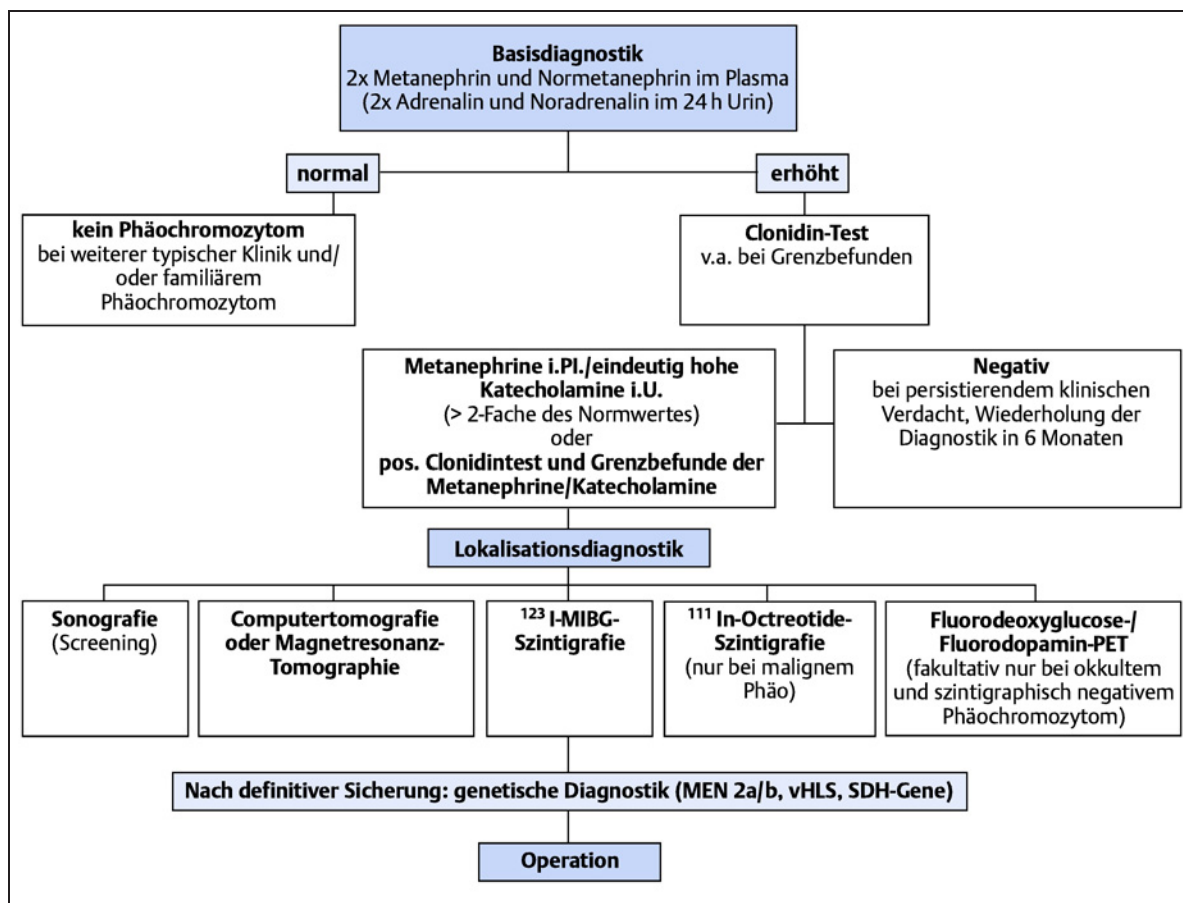


Abb. 5.2 Zusammenfassung des diagnostischen Vorgehens bei Phäochromozytom.

■ Differenzialdiagnostik

Bei dem Leitsymptom Hochdruck müssen unterschiedliche Differenzialdiagnosen berücksichtigt werden. Häufig muss natürlich die essenzielle Hypertonie abgegrenzt werden. Besonders auch bei jungen Männern kommt gelegentlich im Rahmen der essenziellen Hypertonie eine vermehrte Katecholaminausscheidung im 24-h-Urin vor. Hier hilft in den meisten Fällen der Clonidintest zur Differenzierung. Die Abgrenzung weiterer endokriner Hochdruckformen wird in den entsprechenden Kapiteln diskutiert. Zusammenfassend muss v. a. an die folgenden Differenzialdiagnosen gedacht werden:

- ▶ „Hyperadrenerge“ essenzielle Hypertonie,
- ▶ Panikattacken,
- ▶ Hyperthyreose,
- ▶ Einnahme von MAO-Hemmern (Tyramineffekt),
- ▶ Alkoholentzugssymptomatik,
- ▶ Hyperventilation,
- ▶ akute intermittierende Porphyrurie und
- ▶ Hypoglykämie.

■ Therapie

■ Benignes Phäochromozytom

Prä- und perioperative internistische Therapie. Ziel der präoperativen Behandlung ist es, die biologische Wirkung der sezernierten Katecholamine mit α -Rezeptorblockierenden Substanzen aufzuheben. Hierzu wird meistens Phenoxybenzamin (nichtspezifischer α -Rezeptor-Antagonist), seltener Prazosin (postsynaptischer α_1 -Antagonist) eingesetzt ist (s. u.). Mit der Therapie wird 10–14 Tage vor der Operation begonnen, um eine ausreichende Normalisierung des Blutdrucks und Blutvolumens zu erreichen. Unerwünschte Wirkungen der α -Blockade, z. B. Tachykardien, können dann mit einem β -Blocker behandelt werden. Die Gabe eines β -Blockers ohne gleichzeitige α -Blockade ist kontraindiziert. Eine **optimale präoperative Einstellung** wird mit folgenden Kriterien erreicht:

- ▶ Blutdruckwerte konstant $< 160/90$ mmHg über die letzten 2–3 Tage präoperativ,
- ▶ einer pathologischen ST-Streckensenkung oder T-Wellen im Langzeit-EKG,
- ▶ maximal eine ventrikuläre Extrasystole im EKG in 5 min.

Tabelle 5.7 Behandlung der prä- und intraoperativ auftretenden Blutdruckspitzen

Wirkstoff	Wirkung	Dosierung	Nebenwirkungen
Phenoxybenzamin	Hemmung prä-/postsynaptischer α -Rezeptoren	Beginnend mit 2-mal 10 mg am Tag Maximal 140–200 mg am Tag, verteilt auf 4 Einzeldosen Nur in Einzelfällen Dosierung mit 240 mg am Tag notwendig	Orthostatische Hypotonie Reflex tachykardie Schwellung der Nasenschleimhaut (guter Hinweis auf eine effektive Blockade) Gastrointestinale Beschwerden
Prazosin	Spezifischer postsynaptischer α_1 -Antagonist	Beginnend mit 0,5 mg (abends Beginn!) Gesamtdosis: 6–10 mg am Tag verteilt auf 4 Einzeldosen	Ausgeprägte orthostatische Hypotonie Synkopale Zustände etwa 30–90 min nach Einnahme der Initialdosis
Phentolamin	α_1 - und α_2 -Rezeptoren-Blocker	Beginnend mit 5 mg i. v. als Bolus Anschließend Infusion mit 1 mg/min Maximal 120 mg/h	Gastrointestinale Beschwerden Alternative zu Phentolamin (da in Deutschland nur noch über Auslandsapotheken zu beziehen); Nitroprussid-Natrium in einer Dosierung von 0,5–1,5 μ g/kg/min

Prä- und intraoperativ auftretende Blutdruckspitzen mit systolischen Werten > 200 mmHg werden am besten mit Phentolamin (Tab. 5.7) oder Nitroprussid-Natrium, intraoperativ auftretende Arrhythmien mit Lidocain oder Propranolol behandelt.

Unmittelbar präoperativ wird der α -Blocker bis einschließlich des Vorabends der Operation gegeben, bei frühzeitiger Operation am kommenden Morgen kann auf die Gabe am Operationstag verzichtet werden. Die Prämedikation sollte üblicherweise mit einem Benzodiazepin am Vorabend erfolgen, vermieden werden sollten Atrophen- und Morphinderivate (aufgrund der Tachykardien bzw. der Freisetzung von Katecholaminen). Die Einleitung erfolgt zumeist mit Thiopental, die Aufrechterhaltung mit Stickstoff oder einem Halogenäther (Enfluran oder Isofluran). Halothan sollte wegen der proarrhythmogenen Effekte hier nicht verwandt werden. Da Laryngoskopie und nachfolgende endotracheale Intravention einen starken Stimulus für die Freisetzung von Katecholaminen darstellen, wird die Applikation von Lidocain (1,5 mg/kg i. v.) 3 min vorher empfohlen.

Operative Therapie. Operatives Verfahren der Wahl ist bei unilateralen Tumoren die einseitige minimal-invasive videoassistierte **endoskopische Adrenalektomie**. Es stehen dabei prinzipiell retroperitoneale (dorsal oder lateral) und transperitoneale (anteriore und laterale) Zugangswege zur Auswahl. Wir favorisieren den transperitonealen anterioren Zugang, da er leichter erlernbar ist und optimale Übersicht bietet. **Kontraindikationen** für die minimal-invasive Vorgehensweise sind:

- ▶ Voroperationen im ipsilateralen Oberbauch,
- ▶ eine Tumorgroße von > 6 cm und
- ▶ der Malignomverdacht.

Hauptvorteil der minimal-invasiven Verfahren gegenüber den konventionell-offenen Verfahren sind schnellere Rekonvaleszenz und ein niedrigerer Bedarf an perioperativen Analgetika. Bei abdominalen Voroperationen wird beim Phäochromozytom abweichend zu den Nebennierenadenomen der transperitoneale Zugangs-

weg über eine quere Oberbauchlaparotomie gewählt, da bei dieser Technik die Nebennierengefäße wesentlich einfacher vor ausgiebiger Manipulation am tumortragenden Organ dargestellt und ligiert werden können.

! Beim sporadischen unilateralen Phäochromozytom sollte aufgrund der häufigeren Malignominzidenz (5–10%) die unilaterale totale Adrenalektomie erfolgen.

Bei hereditären Formen sollten parenchymsparende Operationsverfahren zur Anwendung kommen. Grundsätzlich sollte im Rahmen der operativen Strategien beim Phäochromozytom vor jeder Operation geklärt sein, ob ein sporadischer oder familiärer Tumor vorliegt. Dann gilt (Adx: Adrenalektomie):

- ▶ Sporadisch und unilateral → totale Adx
- ▶ MEN-2/VHLS und unilateral → subtotale Adx (Rezidiv in ca. 25% der Fälle möglich)
- ▶ Sporadisch und bilateral → subtotale Adx
- ▶ Familiär und bilateral → unilateral totale Adx, kontralateral subtotal

Die früher oft durchgeführte bilaterale Adrenalektomie erfordert notwendigerweise eine lebenslange Substitutionstherapie und bedingt damit auch eine Einschränkung der Lebensqualität. Die partielle Adrenalektomie kann die Notwendigkeit einer Hormonsubstitution und das Risiko einer Addison-Krise vermeiden. Natürlich ist grundsätzlich ein Rezidivrisiko gegeben, die langen Intervalle des Auftretens von metachronen Phäochromozytomen sprechen aber eindeutig gegen die „prophylaktische Entfernung“ der kontralateralen normalen Nebenniere. Bei bilateralem Befall sollte zumindest auf einer Seite parenchymhaltend operiert werden. Bislang hat sich die totale Adrenalektomie und heterotope Transplantation von medullafreiem Kortextgewebe gegenüber der subtotalen Adrenalektomie noch nicht als erfolgreiche Alternative erwiesen. Bei simultaner Diagnose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms und eines Phäochromozytoms im Rahmen einer MEN-2 sollte