



Verein VHL (von Hippel-Lindau) betroffener Familien e.V.

Veränderungen der Nebennieren / Phäochromozytome

Inhalt:

1. VHL-Rundbrief Dez./2014; Heft 3; Jahrgang 15
Vorträge Informationsveranstaltung Düsseldorf 2014
Thema: Moderne Chirurgie bei Phäochromozytomen und Paragangliomen – Alles nicht mehr so schlimm
2. VHL-Rundbrief Nov./2010; Heft 4; Jahrgang 11
Vorträge Informationsveranstaltung Köln 2010
Thema Minimal-Invasive Therapie von Phäochromozytomen und Paragangliomen
3. von Hippel-Lindau (VHL) | Eine patientenorientierte Krankheitsbeschreibung
März 2010
Phäochromozytome
Prof. Dr. Neumann, Freiburg und Prof. Dr. Walz, Essen
4. VHL-Rundbrief Nov./2008; Heft 4; Jahrgang 9
Zusammenfassung Vorträge Informationsveranstaltung Hannover 2008
Vortrag (- Auszug -) Herr Prof. Dr. M. Ritter, Klinikum Ibbenbüren
Thema: Diagnostik und Therapie von neuroendokrinen Tumoren bei VHL
5. VHL-Rundbrief Nov./2007; Heft 4; Jahrgang 8
Vortrag Frau Dr. Nicole Reisch,
Medizinische Klinik - Innenstadt, Endokrinologie, Klinikum der Uni München
Thema: Phäochromozytome unter besonderer Berücksichtigung der VHL Erkrankung
6. VHL-Rundbrief Mai/2007; Heft 2; Jahrgang 8
Optimierung der Hydrocortison-Substitutionstherapie
7. VHL-Rundbrief Aug./2006; Heft 3; Jahrgang 7
Labordiagnostik des Phäochromozytoms
8. VHL-Rundbrief Feb./2006; Heft 1; Jahrgang 7
Bericht vom 1. Internationalen Symposium über Phäochromozytome
Übersetzt aus dem VHL Family Forum Dez. 2005
9. VHL-Rundbrief Nov./2005; Heft 4; Jahrgang 6
Zusammenfassung Vorträge Informationsveranstaltung Dresden 2005
Vortrag Dr. Brauckhoff
Thema: Chirurgie der Nebennieren
10. VHL-Rundbrief Nov./2004; Heft 4; Jahrgang 5
Zusammenfassung Vorträge Informationsveranstaltung Münster 2004
Vortrag Prof. Dr. Walz
Thema: Die moderne Behandlung von Nebennierentumoren
11. VHL-Rundbrief Nov./2003; Heft 4; Jahrgang 4
Vortrag Prof. Dr. Dörr, Universitätskinderklinik, Abt. Pädiatrische Endokrinologie;
Thema: Diagnostik und Therapie der Nebennierenrindeninsuffizienz
12. VON HIPPEL-LINDAU ERKRANKUNG - Leitfaden für Patienten und Ärzte - Hrsg.
Verein für von der Hippel - Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien e.V.,
Nov. 2002
Autor: Prof. Dr. H. Neumann, Medizinische Universitätsklinik Freiburg
Beitrag: Veränderungen der Nebennieren / Phäochromozytome

13. VHL-Rundbrief Nov./ 2001; Heft 4; Jahrgang 2
Zusammenfassung Vorträge Informationsveranstaltung Berlin 2001
Vortrag Prof. Dr. H.P.H. Neumann, Klinikum der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg,
Abteilung Innere Medizin IV, Schwerpunkt Nephrologie
Thema: Diagnostik von VHL-assoziierten Tumoren von Nieren, Nebennieren und Pankreas.
14. VHL-Rundbrief Nov./2000; Heft 4; Jahrgang 1
Zusammenfassung Vorträge Informationsveranstaltung Koblenz 2000
Vortrag PD Dr. M.K. Walz, Chefarzt der Klinik für Chirurgie und des Zentrums für Minimal In-
vasive Chirurgie; Kliniken Essen-Mitte
Thema: Chirurgie der Nebennieren und der Paraganglien; moderne Verfahren
15. VHL-Rundbrief Feb./2000, Heft 1; Jahrgang 1
Die endoskopische Operation beim Phäochromozytom
Von Priv.-Doz. Dr. M.K. Walz, Chefarzt der Klinik für Chirurgie und des Zentrums für Minimal
Invasive Chirurgie Kliniken Essen-Mitte, Henricistraße 92; 45136 Essen

VHL-Rundbrief Dez./2014; Heft 3; Jahrgang 15
Vorträge Informationsveranstaltung Düsseldorf 2014
Zusammenfassung Vortrag Prof. Dr. Walz, Klinik für Chirurgie und Zentrum für Minimal Invasive Chirurgie, Kliniken Essen-Mitte, Ev. Huysens-Stiftung
Thema: Moderne Chirurgie bei Phäochromozytomen und Paragangliomen – Alles nicht mehr so schlimm
chirurgie@kliniken-essen-mitte.de

Prof. Walz ist Direktor der Klinik für Chirurgie und Zentrum für Minimal Invasive Chirurgie an den Kliniken Essen-Mitte. Seit vielen Jahren operiert er erfolgreich VHL-Betroffene und hielt nach 2000, 2005 und 2010 auch in diesem Jahr einen Vortrag über die minimal-invasive Chirurgie der Nebennieren.

Zunächst erklärte Prof. Walz die Lage und Funktion der Nebennieren. Die Nebennieren sind Drüsen, die sich oberhalb der Niere befinden und jeweils nur 10 Gramm schwer sind. Obwohl sie so klein sind, kann ein Mensch ohne Nebennieren nicht leben. Sie bestehen aus der äußeren Nebennierenrinde und im Innern aus dem Nebennierenmark. Die Nebennierenrinde produziert unter anderem das lebensnotwendige Cortisol, ohne das ein Mensch innerhalb weniger Tage stirbt. Die häufigsten Tumoren, die sich in der Nebennierenrinde befinden, verursachen das Conn-Syndrom und das Cushing-Syndrom. Im Nebennierenmark werden die Stresshormone Adrenalin und Noradrenalin produziert. Befindet sich dort ein Tumor, kann dieser Stresshormone produzieren, auch wenn der Körper sie gar nicht benötigt. Die Symptome, die ausgelöst werden, sind anfallsweise hoher Blutdruck mit Kopfschmerzen, aber auch kontinuierlich erhöhter Blutdruck. Weitere häufig beobachtete Symptome sind Herzklopfen und Herzrasen sowie starkes Schwitzen. Die Tumoren im Mark der Nebennieren heißen Phäochromozytome. Es sind die Tumoren, die bei der VHL-Erkrankung auftreten können.

Die Phäochromozytome werden bei den jährlichen Untersuchungen entweder durch die Magnetresonanztomographie (MRT) des Bauchraumes entdeckt oder durch die Bestimmung der Abbauprodukte von Adrenalin und Noradrenalin im 24-Stunden-Sammelurin oder im Blut. Um sicherzugehen, dass nur ein Phäochromozytom vorliegt bzw. um weitere zu finden, muss eine MIBG-Szintigraphie oder DOPA-PET Untersuchung durchgeführt werden.

Seit 1994 führt Prof. Walz die chirurgische Entfernung der Tumoren minimal-invasiv durch. Mittlerweile hat er über 1.500 Patienten mit der so genannten Schlüsselloch-Operation erfolgreich operiert. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, einen Nebennierentumor endoskopisch zu operieren. Prof. Walz operiert den Patienten in der Bauchlage und nähert sich der Nebenniere vom Rücken her.

Lange Jahre musste ein Patient, bevor er operiert werden konnte, über einen Zeitraum von 7 bis 14 Tagen Alpha-Blocker in steigender Dosierung zu sich nehmen, damit die Phäochromozytome während der Operation keine Stresshormone ausstoßen können und somit u. a. Blutdruckkrisen auslösen. Mittlerweile ist es aber an den Kliniken Essen-Mitte üblich, dass Patienten, die nur das Stresshormon Noradrenalin im Überschuss produzieren, diese medikamentöse Vorbehandlung nicht unbedingt nötig haben. Sie werden ohne vorherige Medikamentengabe operiert und müssen somit keine Nebenwirkungen des Medikaments im Vorfeld der Operation ertragen. Auch sind sie im Anschluss an die Operation deutlich fitter. Eine Entlassung findet in der Regel zwei bis drei Tage nach dem Eingriff statt. Ein Aufstehen aus dem Bett ist schon am Operationstag möglich.

Operation von Phäochromozytomen

Die Standard-Operationsmethode für Phäochromozytome ist heutzutage endoskopisch. Bei der Operation wurden in den vergangenen Jahren im Rückenbereich in der Regel drei kleine, jeweils etwa 0,5 bis 1 cm lange, Schnitte gemacht. Durch diese verschiedenen Schnitte wurden die Instrumente eingeführt. Heute bedarf es bei schlanken Patienten nur noch eines einzigen, etwa zwei Zentimeter langen Schnittes. Durch diesen wird eine kleine Lichtquelle mit einer Kamera eingeführt. Diese leuchtet dem Operateur das Operationsgebiet aus, durch die Kamera kann er über einen Monitor alles sehen. Die

Kamera kann bis zum 20-fachen vergrößern, so dass der Chirurg auch kleinste Strukturen erkennen kann. Kleinste Blutgefäße kann er somit veröden, so dass keine Blutung entsteht. Mit einem nur wenige Millimeter messenden „Messer“ kann er den Tumor frei präparieren und den Tumor aus dem gesunden Gewebe herauschälen. Der Tumor fällt schließlich in einen sogenannten Bergebeutel, der verschlossen und dann aus den Körper herausgezogen wird. Dadurch wird sichergestellt, dass keine Tumorzellen an andere Stellen im Körper verschleppt werden können. Die gesamte Operation dauert im Schnitt nur 50 Minuten und damit nur etwa 15 Minuten länger als mit den drei Schnitten.

Die Vorteile dieser Operationstechnik sind vielfacher Art:

- Der Patient braucht – wenn überhaupt - nach der Operation nur sehr wenig und für einen kurzen Zeitraum Schmerzmittel. Etwa die Hälfte der Patienten verlangt überhaupt keine Schmerzmittel.
- Die verbleibende Hautnarbe stellt ein kosmetisch sehr akzeptables Ergebnis dar.
- Der Patient kann nach 2 Tagen das Krankenhaus wieder verlassen.
- Der durchschnittliche Blutverlust ist mit unter 20 ml sehr gering.

Die endoskopische Operation ist auch dann möglich, wenn der Patient bereits zuvor an den Nebennieren operiert wurde. Treten beidseitig Tumoren auf, können diese zeitgleich entfernt werden. Dafür werden zeitgleich zwei Teams eingesetzt, die jeweils eine Seite operiert.

Paragangliome

Als Paragangliome werden Phäochromozytome bezeichnet, die sich nicht in den Nebennieren befinden, sondern entlang des so genannten sympathischen Grenzstranges liegen. Da dieser sich in der Nähe großer Blutgefäße befindet, bilden sich die Paragangliome auch in Nachbarschaft dieser Blutgefäße, z.B. der Aorta oder Vena cava. Paragangliome kommen viel seltener als Phäochromozytome vor. An den Kliniken Essen-Mitte beträgt das Verhältnis Phäochromozytom zu Paragangliom in etwa 1/6. Auch Paragangliome lassen sich in aller Regel endoskopisch operieren.

Fazit:

Alles nicht mehr so schlimm! Minimalinvasives Operieren ist heutzutage für Nebennierentumoren Standard, auch bei Rückfall-Phäochromozytomen. Der Blutverlust ist gering und die Patienten sind in der Regel nach zwei bis drei Tagen wieder fit und auf dem Weg nach Hause.

VHL-Rundbrief Nov./2010; Heft 4; Jahrgang 11
Vorträge Informationsveranstaltung Köln 2010
Zusammenfassung Vortrag Prof. Dr. Walz, Klinik für Chirurgie und Zentrum für Minimal Invasive Chirurgie, Kliniken Essen-Mitte, Ev. Huysens-Stiftung
Thema Minimal-Invasive Therapie von Phäochromozytomen und Paragangliomen

Prof. Walz ist Direktor der Klinik für Chirurgie und Zentrum für Minimal Invasive Chirurgie an den Kliniken Essen-Mitte. Seit vielen Jahren operiert er erfolgreich VHL-Betroffene und hielt nach 2000 und 2005 auch in diesem Jahr einen Vortrag über die minimal-invasive Chirurgie der Nebennieren.

Zunächst erklärte Prof. Walz die Lage und Funktion der Nebennieren, um anschließend auf die operative Behandlung einzugehen. Die Nebennieren sind Drüsen, die sich oberhalb der Niere befinden und jeweils nur 10 Gramm schwer sind. Obwohl sie so klein sind, kann ein Mensch ohne Nebennieren nicht leben.

Die Nebennieren bestehen aus der äußeren Nebennierenrinde und im Innern aus dem Nebennierenmark. Die Nebennierenrinde produziert unter anderem das lebensnotwendige Cortisol, ohne das ein Mensch innerhalb weniger Tage stirbt. Die häufigsten Tumoren, die sich in der Nebennierenrinde befinden, verursachen das Conn-Syndrom und das Cushing-Syndrom.

Im Nebennierenmark werden die Stresshormone Adrenalin und Noradrenalin produziert. Befindet sich dort ein Tumor, kann dieser Stresshormone produzieren, auch wenn der Körper sie gar nicht benötigt. Die Symptome, die ausgelöst werden, sind anfallsweise hoher Blutdruck mit Kopfschmerzen, aber auch kontinuierlich erhöhter Blutdruck. Weitere häufig beobachtete Symptome sind Herzklopfen und Herzrasen sowie starkes Schwitzen. Die Tumoren im Mark der Nebennieren heißen Phäochromozytome.

Die Phäochromozytome werden bei den jährlichen Untersuchungen entweder durch die Magnetresonanztomographie (MRT) des Bauchraumes entdeckt oder durch die Bestimmung der Abbauprodukte von Adrenalin und Noradrenalin im 24-Stunden-Sammelurin oder im Blut. Um sicherzugehen, dass nur ein Phäochromozytom vorliegt bzw. um weitere zu finden muss eine MIBG-Szintigraphie oder DOPA-PET Untersuchung durchgeführt werden.

Seit 1994 führt Prof. Walz die chirurgische Entfernung der Tumoren minimal-invasiv durch. Mittlerweile hat er über 1.100 Patienten mit der so genannten Schlüsselloch-Operation erfolgreich operiert. Es gibt verschiedene Möglichkeiten einen Nebennierentumor endoskopisch zu operieren. Prof. Walz operiert den Patienten in der Bauchlage und nähert sich der Nebenniere vom Rücken her.

Bevor ein Patient operiert werden kann, muss er über einen Zeitraum von 7 – 14 Tagen Alpha-Blocker in steigender Dosierung zu sich nehmen, damit die Phäochromozytome während der Operation keine Stresshormone ausstoßen können und somit u. a. Blutdruckkrisen auslösen. Neueste Untersuchungen am Klinikum Essen-Mitte haben ergeben, dass Patienten, die nur das Stresshormon Noradrenalin im Überschuss produzieren, diese medikamentöse Vorbehandlung nicht unbedingt nötig haben und somit keine Nebenwirkungen des Medikaments ertragen müssen.

Operation von Phäochromozytomen

Vor über 10 Jahren gab es eventuell noch eine Wahl, ob offen oder endoskopisch operiert werden sollte. Heutzutage kann gesagt werden, dass (fast) alle Phäochromozytome endoskopisch operiert werden können und auch sollten.

Bei der Operation werden im Rückenbereich in der Regel drei kleine, jeweils etwa 1 cm lange, Schnitte gemacht. Das Operationsgebiet wird mit Kohlendioxid aufgeblasen, so dass ein Hohlraum entsteht, durch den der Chirurg seine Instrumente einführt. Durch den einen Schnitt wird eine kleine Lichtquelle mit einer Kamera eingeführt. Diese leuchtet dem Operateur das Operationsgebiet aus, durch die Ka-

mera kann er über einen Monitor alles sehen. Die Kamera kann bis zum 20-fachen vergrößern, so dass der Chirurg auch kleinste Strukturen erkennen kann. Kleinste Blutgefäße kann er somit veröden, so dass keine Blutung entsteht. Mit einem nur wenige Millimeter messenden „Messer“ kann er den Tumor frei präparieren und den Tumor aus dem gesunden Gewebe herausschälen. Der Tumor fällt schließlich in ein kleines Beutelchen, der verschlossen und dann aus dem Körper herausgezogen wird. Dadurch wird sichergestellt, dass keine Tumorzellen an andere Stellen im Körper verschleppt werden können. Die gesamte Operation dauert im Schnitt nur 50 Minuten.

Die Vorteile dieser Operationstechnik sind vielfacher Art:

- Der Patient braucht im Vergleich zur offenen Operationen nach der Operation nur sehr wenig und für einen kurzen Zeitraum Schmerzmittel.
- Die verbleibenden Hautnarben stellen ein kosmetisch sehr akzeptables Ergebnis langfristig dar.
- Der Patient kann nach 2-4 Tagen das Krankenhaus wieder verlassen.
- Der durchschnittliche Blutverlust ist mit 20 ml sehr gering, so war es nur in einem Fall von über 1.000 Patienten erforderlich, eine Bluttransfusion zu geben.

In den Anfangsjahren kam es noch vor, dass von einer endoskopischen Operation auf eine offene Operation gewechselt werden musste, dies kommt heute praktisch nicht mehr vor. Bei 1,6 Prozent aller Operierten kamen Blutdruckkrisen vor. Die Erfahrung sowohl des Operateurs als auch des Anästhesisten helfen sehr, diese Krisen zu meistern.

Bei 59 Patienten wurde Phäochromozytome in beiden Nebennieren gleichzeitig operiert. Bei fast allen – bis auf 4 – konnte vermieden werden, dass die Patienten Cortisol-pflichtig wurden. Dies geschieht dann, wenn dem Patient nach der OP weniger als ein Drittel einer Nebenniere bleibt.

Die endoskopische Operation ist auch dann möglich, wenn der Patient bereits vorher an den Nebennieren operiert wurde. Bei 17 Patienten konnten neu auftretende Tumore erfolgreich entfernt werden, obwohl es durch die Voroperation zu starken Verwachsungen in dem Bereich gekommen war. Die neuen Tumoren entstanden über einen Zeitraum von 1 bis zu 30 Jahren.

Seit 2008 operiert Prof. Walz etwa jeden dritten Patienten durch nur noch einen kleinen Schnitt. Dadurch werden die Instrumente eingeführt und der Tumor entfernt. Die OP-Dauer ist ca. 15 Minuten länger, dafür benötigen aber über 50 Prozent der Patienten überhaupt keine Schmerzmittel mehr. Für diese neue Operationsmethode sind besonders schlanke Patienten geeignet.

Als Paragangliome werden Phäochromozytome bezeichnet, die sich nicht in den Nebennieren befinden, sondern entlang des so genannten sympathischen Grenzstranges liegen. Da dieser sich in der Nähe großer Blutgefäße befindet, bilden sich die Paragangliome auch in Nachbarschaft dieser Blutgefäße, z.B. der Aorta oder Vena cava. Paragangliome kommen viel seltener als Phäochromozytome vor. Am Klinikum Essen-Mitte beträgt das Verhältnis Phäochromozytom zu Paragangliom in etwa 1/6. Auch Paragangliome lassen sich sehr häufig endoskopisch operieren.

Fazit: Heutzutage sollten alle Nebennierentumoren endoskopisch - und soweit möglich - organerhaltend operiert werden. Phäochromozytome in beiden Nebennieren lassen sich ebenfalls gut entfernen, sogar bei Rückfall-Phäochromozytomen kann wiederholt endoskopisch operiert werden. Paragangliome können in der Regel auch minimal-invasiv operiert werden.

von Hippel-Lindau (VHL) | Eine patientenorientierte Krankheitsbeschreibung März 2010

Phäochromozytome

Prof. Dr. Neumann, Freiburg und Prof. Dr. Walz, Essen

Zusammenfassung

Phäochromozytome sind in der Regel gutartige Tumoren der Nebennieren oder der sog. Paragangliomen - dann Paragangliome oder extraadrenale Phäochromozytome genannt - und kommen bei etwa 20 Prozent der Patienten mit der VHL-Krankheit vor. Sie verursachen typischerweise attackenartige Beschwerden wie Kopfschmerzen, Schweißattacken und Herzrasen. In diesen Phasen oder auch dauerhaft besteht ein erhöhter Blutdruck. Die Diagnostik besteht aus Laboruntersuchungen und einer Bildgebung, meist MRT-Untersuchung. Im Labor werden die Katecholamine oder Metanephrine (Adrenalin und Noradrenalin bzw. Metanephrin und Normetanephrin) bestimmt. Festgestellte Tumoren sollen durch ein nuklearmedizinisches Verfahren (MIBG Szintigraphie oder DOPA-PET) bestätigt werden, um Zweittumoren auszuschließen. Die Behandlung sowohl von in den Nebennieren gelegenen Phäochromozytomen als auch den außerhalb davon gelegenen extraadrenalen Tumoren ist die endoskopische operative Entfernung. Sehr selten kommen bösartige (maligne) Phäochromozytome vor.

Definition

Das vegetative oder autonome Nervensystem steuert eine Vielzahl unbewusster Vorgänge des Körpers. Entsprechend hat der Mensch ein weites Steuerungssystem. Die Nebennieren, speziell das Mark der Nebennieren, sind hiervon ein wichtiger Bestandteil. Die Nebennieren sind etwa 3 x 3 x 1 cm im Durchmesser große Organe, die den beiden Nieren aufsitzen. Die Nebennieren bestehen aus einem Mark- und einem Rindenanteil. Tumoren, die sich aus dem Nebennierenmark entwickeln, heißen Phäochromozytome. Dem Nebennierenmark ähnliche Gewebestrukturen gibt es an vielen anderen Stellen, insbesondere im hinteren Bauchraum und Brustraum, meistens in unmittelbarer Nähe der großen Blutgefäße. Diese meist sehr kleinen Strukturen nennt man Paraganglien. Wenn sich hieraus Tumoren entwickeln, nennt man sie Paragangliome oder extraadrenale Phäochromozytome. Phäochromozytome und Paragangliome sind meistens gutartig, d.h. sie bilden keine Tochtergeschwülste, sog. Metastasen. Phäochromozytome und Paragangliome produzieren die Stoffe, die das Nebennierenmark und die Paraganglien normalerweise für ihre Funktion benötigen, nämlich Adrenalin und Noradrenalin im Überfluss und sind dadurch kreislaufaktiv. Massive Blutdrucksteigerungen können lebensgefährlich sein und zu Herzversagen und Hirnblutungen führen.

Häufigkeit

Phäochromozytome und Paragangliome sind insgesamt selten und kommen sowohl ohne familiären Hintergrund als auch im Rahmen von erblichen Erkrankungen, vor allem bei der VHL-Krankheit, vor. Die meisten, d.h. etwa 90 Prozent der Phäochromozytome entstehen in den Nebennieren. Paragangliome sind meistens in der Nähe der Nebennieren oder entlang der Blutleiter zum Becken lokalisiert. Im Brustkorb gelegene Paragangliome sind Raritäten. Bei Patienten mit der VHL-Krankheit zeigen insgesamt etwa 20 Prozent Phäochromozytome. Es gibt somit viele VHL-Patienten und viele Familien mit der VHL-Erkrankung, die nie derartige Tumoren entwickeln. Betroffen sind beide Geschlechter in etwa gleichem Maße. Das Alter, zu dem Phäochromozytome Krankheitszeichen verursachen und somit festgestellt werden, ist sehr verschieden. Der jüngste VHL-Patient mit einem Phäochromozytom war 4½ Jahre, der älteste 83 Jahre alt. 80 Prozent der Phäochromozytome werden bei der VHL-Erkrankung zwischen dem 10. und 55. Lebensjahr festgestellt. Etwa 40 Prozent der VHL-Patienten mit einem Phäochromozytom haben entweder bei Diagnosestellung oder im weiteren Verlauf Phäochromozytome beider Nebennieren.

Symptome

Phäochromozytome produzieren die Stresshormone Noradrenalin und Adrenalin im Überschuss und geben sie in die Blutbahn ab. Oft geschieht dies phasenweise. Die Krankheitszeichen treten deshalb typischerweise attackenartig auf. Schweißausbrüche, Kopfschmerzen und ein „Herzgefühl“ meist in Form von Pulsrasen führen die Patienten zum Arzt. Häufig sind die Attacken dann schon vorbei, und es lässt sich nichts mehr feststellen. Ist der Tumor noch aktiv, so findet sich fast immer ein erhöhter

Blutdruck. Für die Patienten sind die Attacken meistens beunruhigend und unangenehm. Neben diesen „klassischen“ Symptomen verursachen Phäochromozytome sehr viele weitere Krankheitszeichen wie Störungen der Darmtätigkeit bis zu Erbrechen oder Durchfall und Gewichtsverlust, Störung der Urinproduktion mit vermehrtem Durst und Wasserlassen, Störung des Nervensystems mit Zittern, Angstzuständen und Depressionen und Störung des Stoffwechsels mit Hitzegefühl und Erhöhung des Blutzuckers. Gefahren drohen den Patienten wegen der Herzbelastung und dem stark erhöhten Blutdruck durch Herzversagen oder Hirnblutung. Bösartige (maligne) Phäochromozytome mit Metastasen sind bei der VHL-Erkrankung sehr selten.

Diagnostik

Die Diagnostik besteht zum einen in der Messung der Stresshormone, zum anderen im Nachweis der Tumoren als Raumforderungen.

Stresshormone oder Katecholamine umfassen Adrenalin, Noradrenalin sowie deren Abbauprodukte Metanephrin und Normetanephrin, die im 24-Stunden-Urin oder im Blut-Plasma gemessen werden können. Sind diese Werte massiv erhöht, gibt es an dem Vorliegen eines Phäochromozytoms oder Paraganglioms keinen Zweifel. Wissenschaftliche Untersuchungen der letzten Jahre haben ergeben, dass Normetanephrin der beste Messwert zur Erkennung dieser Tumoren ist. Die Kernspintomographie (MRT) ist generell die bestgeeignete Untersuchung und sollte wenn möglich immer durchgeführt werden. Da diese Untersuchung auch der Erkennung von Tumoren der Nieren und der Bauchspeicheldrüse dient, ist die Indikation für die MRT-Untersuchung bei VHL-Patienten ein wesentlicher diagnostischer Pfeiler. Da mehr als 95 Prozent der Phäochromozytome und Paragangliome im Bauchraum lokalisiert sind, reicht eine MRT-Untersuchung des Bauches (Abdomen) aus.

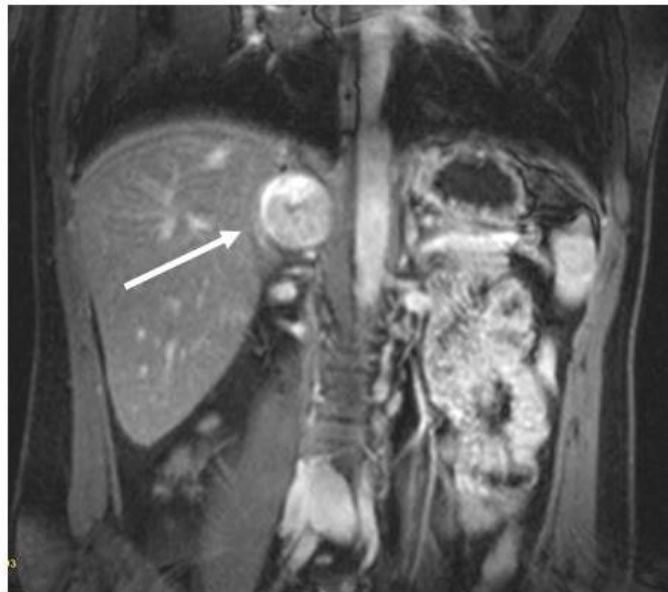
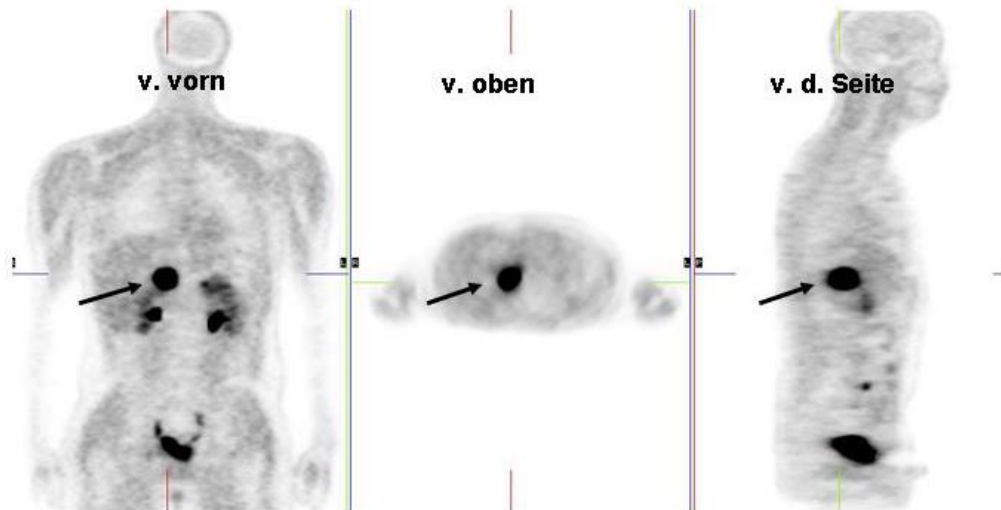


Abb. 11: Phäochromozytom der rechten Nebenniere.

A: Darstellung mittels Kernspintomographie in frontaler (coronarer) Schnittebene



B: Darstellung desselben Tumors mittels 18Fluor – DOPA – Positronenemissionstomographie (DOPA-PET) Phäochromozytome und Paragangliome lassen sich auch durch nuklearmedizinische Verfahren darstellen. Diesen Untersuchungen kommt jedoch nur die Rolle der Bestätigung bzw. des Nachweises oder Ausschlusses von Mehrfachtumoren zu. Zum Einsatz kommen die Metaiodobenzylguanidin (MIBG-) Szintigraphie und die DOPA-Positronen-Emissions-Tomographie (DOPA-PET).

Therapie

Die Therapie besteht in der operativen Entfernung des Phäochromozytoms. Vor der Operation ist eine Vorbehandlung in Form von einer Blockade der Wirkung der Stresshormone, beginnend etwa 7 Tage vor der Operation, notwendig. Hierzu werden Alphablocker, meist Phenoxybenzamin (Handelsname: Dibenzylan), eingesetzt. Bei unverändert schnellem Pulsschlag kommt zusätzlich die Behandlung mit Betablockern hinzu. Diese Behandlung erfolgt bis zur Operation.

Wegen der Lage der Nebennieren im hinteren Oberbauch waren bis vor kurzem Operationen mit meist recht langen Schnitten üblich. In den letzten 15 Jahren hat sich die „Schlüsselloch-Operation“, d.h. die endoskopische Operationstechnik zu einem neuen Standardverfahren entwickelt. Heute ist deshalb die endoskopische Entfernung von Phäochromozytomen die zu empfehlende Behandlung. Weil oft beide Nebennieren Phäochromozytome entwickeln, sollte die Operation organerhaltend durchgeführt werden.

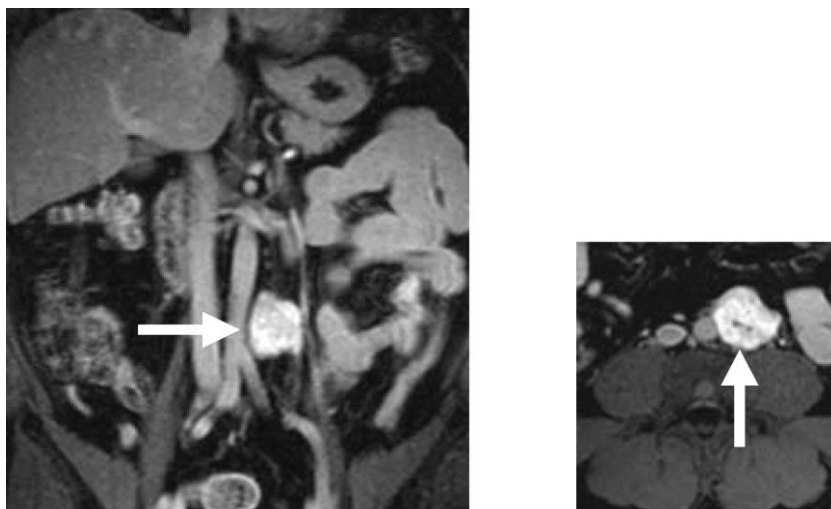


Abb. 12: Extraadrenales Phäochromozytom (Paragangliom). Kernspintomographie in frontaler (coronarer) Schnittebene

Die Operation ist fast immer erfolgreich, d.h. die Tumoren können vollständig entfernt werden, was zu einem Verschwinden aller Beschwerden führt. Wenn nach einer Operation vermutet werden muss, dass zu wenig Nebennierengewebe verblieben ist, muss ein sog. ACTH Test durchgeführt werden.

Dieser zeigt an, ob genug Nebennierenrindengewebe vorhanden ist, das die lebenswichtigen Hormone der Glukokortikoide und Mineralokortikoide produziert. Ein ACTH Test sollte durchgeführt werden nach Eingriffen an beiden Nebennieren. Dies beinhaltet sowohl eine Operation, bei der aus beiden Nebennieren Phäochromozytome entfernt wurden, als auch Operationen an nur einer Nebenniere, wenn in einer zurückliegenden Operation die andere Nebenniere entfernt wurde oder aus ihr ein Phäochromozytom enukleiert (herausgeschält) wurde. Falls die Nebennierenrinde nicht mehr funktionsstüchtig ist, muss eine lebenslange orale Medikation (sog. Steroidsubstitution) erfolgen.

Vorsorge

Zu empfehlen sind die Messung von Noradrenalin und Adrenalin oder Metanephrin und Normetanephrin im 24-Stunden-Urin oder im Blut sowie eine Kernspintomographie des Bauchraumes in frontaler (coronarer) und horizontaler (transversaler) Ebene. Hierdurch lassen sich die Tumoren der Nebennieren, aber auch die hin und wieder außerhalb der Nebennieren gelegenen Phäochromozytome gut darstellen.

Vorsorgeuntersuchungen werden ab dem 5. Lebensjahr empfohlen. In diesem Alter erscheint eine Sonographie zusammen mit der Bestimmung der Stresshormone im 24-Stunden-Urin ausreichend. Ab dem 10. Lebensjahr ist eine MRT-Untersuchung zu empfehlen.

Als Intervalle werden jährliche Kontrolluntersuchungen empfohlen. Für Patienten, die eine Mutation mit sehr langsamer Wachstumstendenz aufweisen, wie Trägern der Mutation VHL c.505 T>C (Schwarzwaldmutation), erscheinen Untersuchungen alle 2 bis 3 Jahre ausreichend. Bei VHL-Patienten, die bei wiederholten Kontrolluntersuchungen keine Phäochromozytome aufwiesen, kann die Bestimmung der Katecholamine entfallen. Bei Ihnen sind die MRT-Untersuchungen ausreichend.

Phäochromozytome und Schwangerschaft

Phäochromozytome werden bisweilen in der Schwangerschaft entdeckt und stellen eine Gefährdung von Mutter und Kind dar. Durch den Druck des größer werdenden Kindes kann es zu schweren Hochdruckkrisen kommen. Die Behandlung ist in dieser Ausnahmesituation prinzipiell dieselbe. Es sollte möglichst im mittleren Schwangerschaftsdrittel die endoskopische Phäochromozytom-Entfernung durchgeführt werden.

Bösartige Phäochromozytome

Bösartige Phäochromozytome sind bei VHL-Betroffenen äußerst selten. Ziel der Behandlung ist in jedem Fall die möglichst vollständige Entfernung sämtlicher Tumoren und somit auch der Metastasen. Sofern dies nicht möglich ist, kommen eine hochdosierte MIBG-Behandlung und eine Chemotherapie zum Einsatz, wobei das sog. Averbuch-Schema am häufigsten angewendet wird (siehe zum Thema „Metastasen“ auch Kapitel 8 Therapiemöglichkeiten bei metastasierenden VHL-Tumoren).

Literatur

1. Bausch B, Boedeker CC, Berlis A, Brink I, Cybulla M, Walz MK, Januszewicz A, Letizia C, Opocher G, Eng C, Neumann HP. Genetic and clinical investigation of pheochromocytoma: a 22-year experience, from Freiburg, Germany to international effort. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1073:122-37
2. Neumann H 2008: Pheochromocytoma. In: Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, and Joseph Loscalzo, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 17th ed. p. 2269-2275 New York: The McGraw-Hill
3. Neumann HPH, Eng C. The Approach to the Patient with Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:2677-83
4. Reisch N, Walz M, Erlic Z, Neumann HPH, Das Phäochromozytom – noch immer eine Herausforderung *Der Internist* 2009;50:27-35

VHL-Rundbrief Nov./2008; Heft 4; Jahrgang 9
Zusammenfassung Vorträge Informationsveranstaltung Hannover 2008
Vortrag (- Auszug -) Herr Prof. Dr. M. Ritter, Klinikum Ibbenbüren
Thema: Diagnostik und Therapie von neuroendokrinen Tumoren bei VHL

Herr Prof. Ritter ist Endokrinologe und Chefarzt am Klinikum Ibbenbüren. Am Anfang seiner Assistenzzeit am Universitätsklinikum München-Großhadern hat er sich bereits mit seltenen Tumorerkrankungen beschäftigt und hat unter Prof. Engelhardt lange Jahre Patienten mit VHL betreut. Seit ca. zehn Jahren ist er in Ibbenbüren (Nordrhein-Westfalen) tätig und betreut dort ebenfalls VHL Patienten.

In seinem Vortrag zur Diagnostik und Therapie von neuroendokrinen Tumoren ging Prof. Ritter zunächst auf die Nebennierentumoren (Phäochromozytome) und anschließend auf die Inselzelltumoren (NET) der Bauchspeicheldrüse ein.

Phäochromozytome

Im Freiburger VHL Register wurden Phäochromozytome bei 46 Prozent der Betroffenen festgestellt. Dieser Wert liegt deutlich über internationalen Erfahrungswerten von 10-20 Prozent der Betroffenen. Die Schwarzwaldmutation mit vielen Betroffenen mit Phäochromozytomen ist dafür die Erklärung. Eine der ersten Beschreibungen und die Namensgebung für den Tumor als „Phäochromozytom“ erfolgte 1886 bei einer 18-jährigen Frau an der Universitätsklinik Freiburg durch den Pathologen Dr. Felix Fränkel. Wie Prof. Neumann später nachweisen konnte, handelte es sich um eine Patientin mit der MEN2 Erkrankung.

Die Nebennieren liegen der Niere oberhalb zipfelförmig auf und haben eine Größe von etwa 4 x 3 cm. Die Nebennieren sind Drüsen, die in ihrer Rinde u. a. das lebensnotwendige Cortisol und im Nebennierenmark u. a. die Stresshormone Adrenalin und Noradrenalin produzieren. Wenn ein Großteil der Nebennieren entfernt wird, kann auch deren Funktionen beeinträchtigt sein.

Phäochromozytome kommen zu über 20 Prozent bei erblichen Tumorerkrankungen vor, insbesondere bei VHL, multiple neuroendokrine Neoplasie Typ 2 (MEN2) und der Neurofibromatose sowie seltener bei Erkrankungen der SDH-Gruppe.

Am häufigsten treten folgende klinische Symptome bei einem Phäochromozytom auf.

Bluthochdruck	> 90 %
Kopfschmerzen	60-90 %
Schwitzen	55-75 %
Herzklopfen	50-70 %
Blässe	40-45 %
Hoher Zucker	30-40 %

Es ist besonders wichtig das Hausärzte wissen, bei welchen Konstellationen sie an ein Phäochromozytom denken sollten:

- bei typischer Klinik
- bei allen zufällig entdeckten NN-Tumoren („Inzidentalome“)
- bei erblichen Formen für Phäochromozytome
- bei jungen Patienten (<40 Jahren) mit Bluthochdruck
- bei Patienten mit schwer einstellbarem Bluthochdruck

Die Diagnose eines Phäochromozytoms besteht zum einen aus der Bestimmung der Abbauprodukte der Hormone Adrenalin und Noradrenalin im 24-Stunden-Urin oder im Blut (Plasma) sowie dann nach der Hormondiagnostik in bildgebenden Verfahren.

Bestimmung der Abbauprodukte der Hormone Adrenalin und Noradrenalin

Die Metanephrine sind Abbauprodukte der Katecholamine Adrenalin bzw. Noradrenalin. Sind diese erhöht, weisen sie auf das Vorhandensein eines Phäochromozytoms hin. Die Bestimmung der Metanephrine bzw. Katecholamine kann sowohl im 24-Stunden-Urin als auch im Blut erfolgen. Wenn ein Labor die optimale Diagnostik durchführen kann, dann sind die Bestimmungen im Plasma oder Urin

gleichwertig. Die meisten Labore in Deutschland verfügen aber nicht über diese sog. HPLC-Diagnostik und in diesen Fällen ist wahrscheinlich die Bestimmung im Urin die bessere Methode.

Bildgebende Verfahren

Neben der Bestimmung der Abbauprodukte der Nebenniere im Urin oder Blut gibt es die bildgebenden Verfahren. Bei den meisten Betroffenen wird ein MRT (Kernspin) des Bauchraums (Abdomen) während der jährlichen Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Die MIBG-Szintigraphie ist ein weiteres bildgebendes Verfahren, mit dem auch weitere Tumoren, die sich außerhalb der Nebennieren befinden (so genannte Paragangliome), entdeckt werden können.

Die Operation eines Phäochromozytoms sollte heute endoskopisch (Schlüssellochchirurgie) durchgeführt werden.

Vortrag Frau Dr. Nicole Reisch,
Medizinische Klinik - Innenstadt, Endokrinologie, Klinikum der Uni München

Thema: Phäochromozytome unter besonderer Berücksichtigung der VHL Erkrankung

Frau Dr. Reisch ist am Lehrstuhl Endokrinologie der Medizinischen Klinik – Innenstadt der Universitätsklinik München beschäftigt. In ihrem Vortrag ging sie auf die Frage ein, was ein Phäochromozytom ist, welche Beschwerden es verursacht und wie es diagnostiziert und behandelt wird.

Was ist ein Phäochromozytom?

Der Begriff „Phäochromozytom“ (abgekürzt „Phäo“) wurde von dem Berliner Pathologen Dr. Pick geprägt und heißt übersetzt „graufarbene Zellgeschwulst“. Phäos sind Tumoren der Nebennieren. Die Nebennieren befinden sich oberhalb der Niere. Es ist ein Organ/Drüse, das Hormone bildet, die zum Teil lebensnotwendig sind. Die Nebenniere besteht zum einen aus der Nebennierenrinde und zum anderen aus dem Nebennierenmark. In der Nebennierenrinde werden u. a. die lebenswichtigen Hormone Cortisol und Aldosteron gebildet, außerdem DHEA. Letzteres ist ein Vorläufer der Sexualhormone, Aldosteron wird für den Wasserhaushalt im Körper benötigt.

Im Nebennierenmark werden die Stresshormone Adrenalin und Noradrenalin (Katecholamine) gebildet, die kreislaufwirksam sind. Ein Phäo ist ein Tumor des Nebennierenmarks und produziert unkontrolliert zu viel Stresshormone (Katecholamine), was lebensbedrohlich sein kann.

An einem Phäo erkranken pro Jahr ca. 2-8 Personen auf eine Millionen Menschen. Die Betroffenen sind meist zwischen 40-50 Jahre alt, Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen. Bei VHL Betroffenen treten die Phäochromozytome häufig in jüngeren Jahren auf und sind auch häufiger beidseitig.

Außerhalb der Nebennieren tritt das Phäo in etwa 15 Prozent aller Fälle auf, z.B. in den Paraganglien (Nervenzellen des Grenzstranges im Brust und Bauchbereich), diese werden dann Paragangliome genannt.

Welche Beschwerden macht ein Phäochromozytom?

Ein Phäo ist in der Regel ein gutartiger Tumor, dessen häufigste Symptomatik ein erhöhter Blutdruck (mehr als 90 %) ist. Daneben treten auch häufig Kopfschmerzen, Schwitzen und Schweißattacken sowie Herzklopfen bzw. -rasen (50-90%) auf. Seltener verursacht es eine Blutzuckererhöhung, Panik, Angst und Nervosität sowie Blässe (25-45%).

Ein Arzt sollte an ein Phäo denken, wenn er die oben genannten Symptome geschildert bekommt; aber auch in den Fällen, wo sich ein Bluthochdruck schlecht einstellen lässt. Wenn der Patient jünger als 40 Jahre ist und an Bluthochdruck leidet, sollte ebenfalls an ein Phäo gedacht werden, insbesondere an erbliche Formen. Schließlich ist das Vorhandensein von Phäos innerhalb der Familie auch ein starker Hinweis auf ein Phäo als Ursache von Bluthochdruck.

Ebenfalls kann ein Phäo wenig bis keine Beschwerden machen und als Zufallsbefund (Inzidentalom) entdeckt werden.

Wie wird ein Phäochromozytom diagnostiziert?

Um den Verdacht auf ein Phäo zu erhärten, wird der biochemische Nachweis der Katecholamin-Überproduktion gestellt, entweder der Stresshormone Adrenalin und Noradrenalin selbst oder deren Abbauprodukte. Dies wird in der Regel durch die Sammlung von Urin über 24 Stunden hinweg gemacht. Dabei muss dem Urin eine 10-prozentige Salzsäure zugefügt werden, da ansonsten die Diagnose unmöglich gemacht wird. Damit kann in den meisten Fällen ein Phäo nachgewiesen werden, insbesondere durch die Bestimmung sowohl der Stresshormone selbst als auch der verschiedenen Abbauprodukte im Urin zusammen, die Methode erfasst dennoch nicht alle Phäos. Seit wenigen Jahren gibt es auch die Möglichkeit bestimmte Abbauprodukte des Adrenalins und Noradrenalins (die sogenannten Metanephrine) im Blut zu untersuchen. Dabei muss das Blut gekühlt ins Labor geschickt werden. Die Untersuchung des Blutes ist im Vergleich zur Urinuntersuchung genauer, aber in Deutschland bisher noch nicht von jedem Labor durchführbar. Die Einhaltung von bestimmten Diäten oder das Absetzen von Medikamenten für die Labordiagnostik (Urinuntersuchung) ist in der Praxis in der Regel nicht nötig.

Neben der Labordiagnostik sind bildgebende Verfahren nötig, um die Lage und die Anzahl der Phäos zu bestimmen. Basis der bildgebenden Verfahren sind die Schnittbildverfahren Computertomographie und Magnetresonanztomographie. Die Kernspintomographie (auch Magnetresonanztomographie, abgekürzt: MRT) hat den Vorteil, dass sie im Gegensatz zur Computertomographie keine Strahlenbelastung darstellt, da sie mit einem Magnetfeld arbeitet, während das CT Röntgenstrahlen benutzt. Auch werden die Weichteile besser dargestellt und können Tumore außerhalb der Nebenniere (Paragangliome) mit dem MRT besser entdeckt werden.

Um auszuschließen, dass weitere Phäos übersehen wurden, sollte vor einer Operation ein weiteres bildgebendes Verfahren eingesetzt werden. Dies kann entweder mit der MIBG-Szintigraphie oder der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) gemacht werden. Bei beiden Verfahren handelt es sich um nuklearmedizinische Verfahren. Die (DOPA-)PET Untersuchung ist in München, Freiburg, Mainz und Ulm möglich und ist das bessere und neuere Verfahren.

Neuere Studien, insbesondere auch von Herrn Prof. Dr. Neumann aus Freiburg, haben gezeigt, dass die sogenannte 10-Prozent-Regel nicht mehr gültig ist. Früher ging man davon aus, dass Phäos zu jeweils 10 Prozent - bei Kindern, - beidseitig, - außerhalb der Nebenniere (Paragangliome), - erblich und - bösartig vorkommen. Heute weiß man, dass ca. 25 Prozent aller Phäos erblich bedingt sind. Erblich bedingte Phäos sind selten bösartig (Ausnahme SDHB-Mutation), kommen jedoch häufiger beidseitig (18 Prozent) vor sowie außerhalb der Nebenniere (bis zu 20 Prozent).

Wie wird ein Phäochromozytom behandelt?

Die Therapie des Phäos ist die operative Entfernung. Bei Bluthochdruck erfolgt zur Blutdruckkontrolle die Behandlung mit α -Blockern. Eine Behandlung mit Beta-Blocker darf nie vor den α -Blockern erfolgen, da dieses die Symptomatik deutlich verschärfen kann.

Die Operation sollte heutzutage organerhaltend und laparoskopisch (Schlüsselloch-OP, minimal-invasiv) durchgeführt werden. Vor der Operation muss zur Blutdruckkontrolle und Vorbeugung von Blutdruckkrisen eine ausreichend lange und suffiziente Therapie mit α -Blockern erfolgen. Die Dosierung erfolgt einschleichend über ca. zwei Wochen. Die α -Blocker bewirken, dass der Blutdruck gut eingestellt wird und es während der Operation keine Blutdruckkrisen geben kann. Die Vorteile einer laparoskopischen Operation sind u. a. dass während der Operation weniger Stresshormone freigesetzt werden können, der Patient erholt sich schneller und benötigt nach der Operation weniger oder keine Schmerzmittel.

Bösartige Phäochromozytome

Phäos sind insgesamt selten bösartig (außer bei SDHB-Mutation), bei VHL Betroffenen sind Phäos sehr selten bösartig, d.h. sie bilden sehr selten Fernmetastasen in der Lunge, Leber und den Knochen. Der Pathologe kann auch durch eine feingewebliche Untersuchung des Tumors nicht sicher unterscheiden, ob ein Phäo gut- oder bösartig ist. Alleiniges sicheres Kriterium für die Bösartigkeit des Phäos ist die Fernmetastasierung, d.h. Tumorabsiedelung in anderen Organen.

Zusammenfassung

Phäochromozytome verursachen zum Teil ganz unterschiedliche Symptome, ein Bluthochdruck ist aber fast immer gegeben. Eine durch zuviel ausgeschüttete Stresshormone bedingte Phäo-Krise kann lebensbedrohlich sein. Neben der Labordiagnostik sind bildgebende Verfahren wie CT oder MRT und MIBG-Szintigraphie bzw. DOPA-PET notwendig. Die Operation sollte organerhaltend in der sogenannten „Schlüssellochtechnik“ durchgeführt werden. Vor der Operation ist die Einnahme von α -Blockern notwendig, um Blutdruckkrisen während der OP zu vermeiden. Nach der OP ist eine regelmäßige Nachsorge (Kontrolle) notwendig.

VHL-Rundbrief Mai/2007; Heft 2; Jahrgang 8

Optimierung der Hydrocortison-Substitutionstherapie

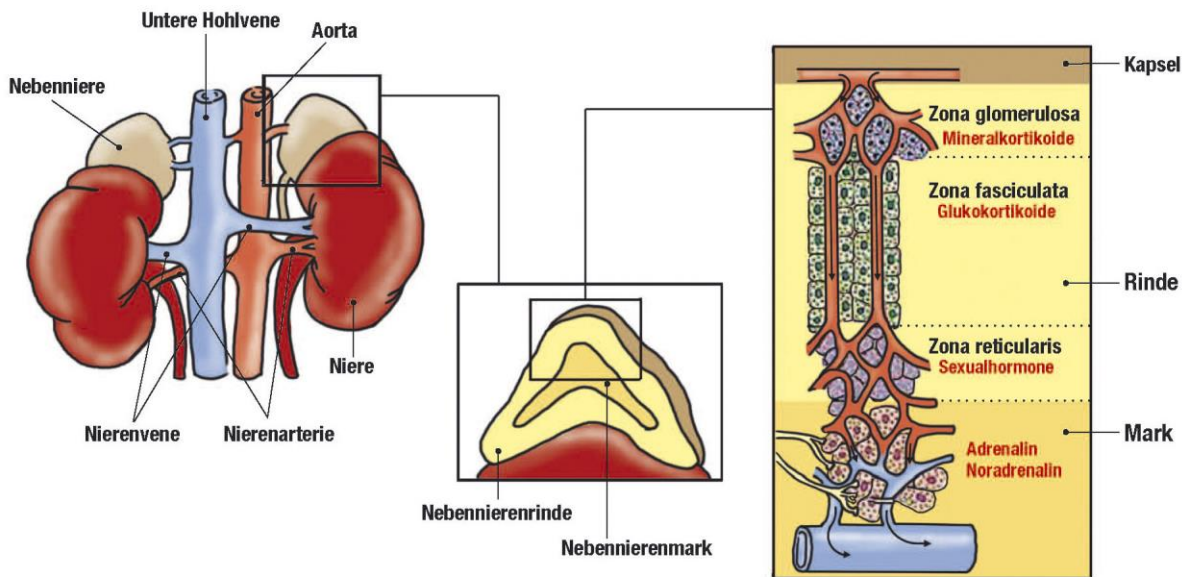
Artikel von Frau Dr. Dr. Birgit Harbeck, AG Endokrinologie der Klinik für Allg. Innere Medizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein/ Campus Kiel veröffentlicht in GLANDULA 24/07

Das Hormon Cortisol beeinflusst direkt oder indirekt alle biochemischen Vorgänge im Körper, so vor allem die Regulation des Wasser- und Salzhaushaltes, die Mobilisierung von Energiereserven, die Immunabwehr und die Reaktion auf Umgebungsreize, wie z.B. Stress (Erhöhung der Adrenalinsynthese). Es ist für den Menschen lebenswichtig und muss bei einem nachgewiesenen Mangel durch die Gabe von Hydrocortison substituiert (ersetzt) werden.



Frau Dr. Dr. Birgit Harbeck

Abbildung 1: Die Nebenniere — ein wichtiger Hormonproduzent.



Die Nebenniere liegt am oberen Nierenpol. Sie ist von einer feinen Bindegewebskapsel umgeben und besteht aus der Rinde (NNR) und dem Mark.

Die Rinde, die etwa 90 % des Gesamtorgans ausmacht, gliedert sich in 3 Zonen, in denen verschiedene Hormone synthetisiert werden:

1. *Zona glomerulosa*: In den kleinen, knäuelartigen Zellen werden Mineralokortikoide (z. B. Aldosteron) gebildet.
2. *Zona fasciculata*: Die strangartig angeordneten, ziemlich großen Zellen produzieren vorwiegend Glukokortikoide (Cortisol) und geringe Mengen von Sexualhormonen.
3. *Zona reticularis*: In den netzförmig angeordneten Zellen werden Androgene (z. B. DHEA) gebildet.

Die gemeinsame Grundsubstanz für die Synthese aller Steroide (NNR-Hormone, Sexualhormone) ist das Cholesterin. Im Mark werden die sog. Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin) gebildet.

Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Regelkreis

Cortisol wird neben einer Reihe anderer Hormone in der Nebennierenrinde gebildet (Abb. 1). Seine Synthese (Bildung) und Freisetzung werden durch einen komplizierten Regelkreis gesteuert, in dem die Hypophyse und der Hypothalamus die Hauptrolle spielen: Im Hypothalamus wird das Corticotro-

pin Releasing Hormon (CRH) produziert. CRH wiederum stimuliert in der Hypophyse die Bildung und Freisetzung des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH). ACTH wirkt auf die Nebennieren und regt diese zur Hormonproduktion an.

Abbildung 2a:

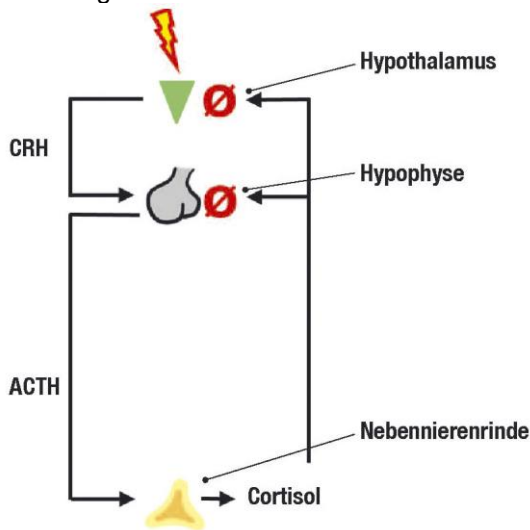


Abbildung 2b:

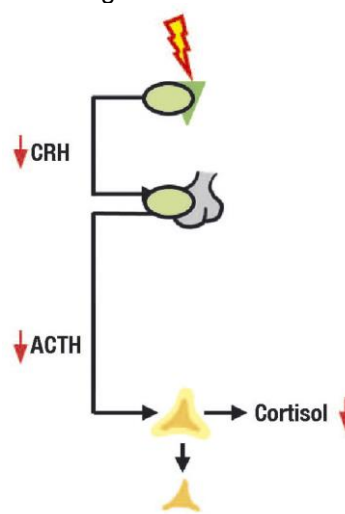


Abbildung 2a: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Regelkreis.

CRH = Corticotropin Releasing Hormon, wird im Hypothalamus gebildet und stimuliert in der Hypophyse die Bildung und Freisetzung von ACTH. ACTH = Adrenocorticotropes Hormon, stimuliert die Cortisol-Produktion in der Nebennierenrinde.

Abbildung 2b: Störung des Regelkreises durch einen großen Tumor im Hypothalamus- bzw. Hypophysenbereich (grün markiert). Als Folge entwickelt sich eine NNR-Insuffizienz mit unzureichender Cortisol-Produktion.

Die Cortisol-Sekretion unterliegt einer zirkadianen Rhythmik mit einem Maximum am frühen Morgen und einem Minimum gegen Mitternacht. Dabei wird Cortisol über den Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Regelkreis als Reaktion auf verschiedene Stimuli (Stress, emotionale Reize, niedrige Spiegel an Cortisol) während des Tages verstärkt ausgeschüttet (Abb. 2a). Die Regulation der Cortisol-Sekretion erfolgt vor allem über eine negative Rückkopplung durch das zirkulierende Hormon, das heißt, ein hoher Cortisol-Spiegel führt zu einer geringeren Freisetzung von CRH und ACTH. Bei Vorliegen einer Nebennierenrinden-Insuffizienz ist dieser Regelkreis gestört (Abb. 2b).

Primäre, sekundäre und tertiäre NNR-Insuffizienz

Zu einer unzureichenden Sekretion des lebenswichtigen Stresshormons Cortisol (= Hydrocortison) kommt es, wenn die Funktion der Nebennierenrinde (NNR) beeinträchtigt ist. Dies kann verschiedene Gründe haben:

1. Es liegt eine direkte Schädigung der Nebennierenrinde vor. Ursache ist in 80 % der Fälle eine Autoimmunerkrankung (M. Addison), seltene Ursachen sind angeborene Aplasien, Metastasen, Infektionskrankheiten, etc. Diese Form der NNR-Insuffizienz wird als primär bezeichnet.
2. Von einer sekundären NNR-Insuffizienz spricht man, wenn das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH) ausfällt, das normalerweise die Nebennierenrinde zur Cortisol-Produktion anregt. Dies ist z.B. der Fall, wenn die Hormonsynthese im Hypophysenvorderlappen durch einen Tumor bzw. durch dessen Behandlung (Operation, Bestrahlung) beeinträchtigt ist.
3. Die Ursache für einen Cortisol-Mangel kann aber auch eine „Instanz“ höher liegen, nämlich im Hypothalamus. Ist dort, beispielsweise durch ein Schädel-Hirn-Trauma, eine Hirnblutung oder einen Tumor, die Bildung des Corticotropin Releasing Hormon (CRH) gestört, fehlt der Stimulus für die ACTH-Bildung in der Hypophyse und als Folge kommt auch die Cortisol-Bildung in der Nebennierenrinde zum Erliegen. Wenn eine Funktionsstörung des Hypothalamus der Auslöser für einen Cortisol-Mangel ist, nennt man das eine tertiäre NNR-Insuffizienz.

Allen Formen der NNR-Insuffizienz gemeinsam ist, dass der Cortisol-Mangel durch eine Hormonerstatttherapie ausgeglichen werden muss.

Bedeutung einer adäquaten Cortisol-Substitution

Da die Hormonersatztherapie in den allermeisten Fällen lebenslang notwendig ist, ist es wichtig, eine adäquate Substitution durchzuführen, um potenziell ernsten Langzeitschäden durch eine Über- oder Unterdosierung vorzubeugen. Zudem ist diese Substitutionstherapie lebenswichtig zur Stressadaptation (Stressanpassung). Im Gegensatz zu anderen Hypophysen- und Nebennieren-Hormonen, die sich nach einem Ausfall relativ einfach anhand von Laborwerten ersetzen und einstellen lassen, ist die Cortisol-Substitution ziemlich problematisch. Denn zum einen sind zur Therapieüberwachung Laborparameter (Serum-Cortisol, 24-Stunden-Sammelurin) nur bedingt geeignet, zum anderen gestaltet sich die (Eigen-) Anpassung der Hydrocortison-Dosis in Stresssituation meist schwierig. In diesem Zusammenhang häufig von Patienten gestellte Fragen sind:

- Was ist die optimale Dosis für mich ?
- Wie muss ich diese Dosis über den Tag aufteilen?
- Welches Präparat ist am besten?
- Wie muss ich die Dosis bei Stress anpassen?

Praktische Durchführung der Substitutionstherapie

Durch die (oder auch trotz der) Hormonersatztherapie soll sich der Patient wohl fühlen und keine Nebenwirkungen verspüren. Das Therapiemonitoring (-überwachung) beruht daher in erster Linie auf dem klinischen Bild. Die Messung von ACTH und Serum-Cortisol ist wenig aussagekräftig, da deren Höhe vom Abstand zwischen der Blutentnahme und der letzten Hydrocortison-Einnahme beeinflusst wird.

Dosierschemata

Es gibt verschiedene Dosierschemata zur Imitation der physiologischen (natürlichen) Cortisol-Ausschüttung. Üblicherweise erhalten Patienten mit NNR-Insuffizienz zum Hormonersatz 10-30 mg Hydrocortison täglich, verteilt auf 2 oder 3 Dosen, wobei der Hauptanteil morgens und der Rest - je nach Schema - am frühen Nachmittag bzw. bei 3 Gaben auch am Abend einzunehmen ist (Abb. 3).

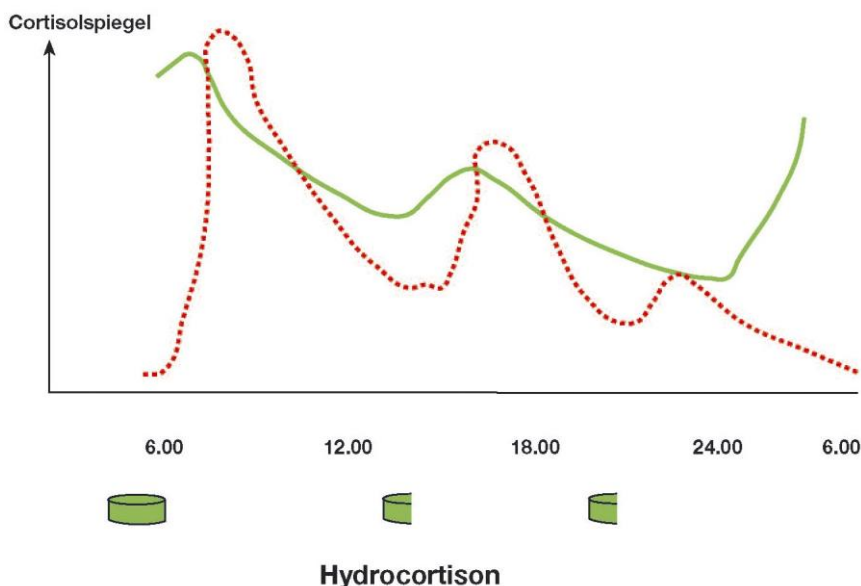


Abbildung 3: Physiologische Cortisol-Sekretion über 24 Stunden (durchgezogene grüne Linie) und Cortisol-Tagesprofil bei Hydrocortison-Substitution (um 6, 14 und 19 Uhr, gepunktete rote Linie) im Vergleich.

Probleme bei der Substitution

Diese herkömmliche Substitutionstherapie kann jedoch die physiologische Cortisol-Ausschüttung Gesunder nicht völlig imitieren. Wegen der kurzen Halbwertszeit des zur Substitution üblicherweise verwandten Hydrocortisons von weniger als 1 Stunde kommt es nachts, in den frühen Morgenstunden und am Nachmittag vor Einnahme der Nachmittagsdosis zu sehr niedrigen Cortisol-Spiegeln (vgl. Abb. 3). Dagegen sind die Cortisol-Spiegel 2 Stunden nach Tabletteneinnahme oft zu hoch. Damit

besteht eine zeitweilige Über- und Untersubstitution mit einem ausgeprägten Cortisol-Mangel in der Nacht.

Welches Präparat ist am besten geeignet?

Üblicherweise wird zur Substitution Hydrocortison verwendet, da es dem körpereigenen Cortisol entspricht. Seltener wird Cortisonacetat (Cortison Ciba) benutzt. Dieses wird im Körper erst zu Hydrocortison umgewandelt; dadurch besteht eine etwas geringere Wirkung, so dass eine höhere Dosierung erforderlich ist (25 mg morgens, ggf. 12,5 mg nachmittags). Von Vorteil ist die längere Verweildauer im Organismus, so dass das Präparat nur 1- bis 2-mal täglich einzunehmen ist. Der Nachteil liegt in der schlechteren Dosierbarkeit.

Wie viel Hydrocortison braucht man täglich?

Eine gesunde Nebenniere produziert täglich 15—20 mg Cortisol. Dies ist allerdings nur ein grober Anhaltspunkt. Bei der Bestimmung der erforderlichen Gesamtdosis sind starke individuelle Schwankungen im Bedarf zu berücksichtigen (unterschiedliche Sensitivität und Pharmakokinetik (Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung eines Medikaments im Körper); zudem ist bei einer sekundären Nebenniereninsuffizienz oft noch eine ACTH-unabhängige Restsekretion vorhanden). Grundsätzlich sollte zur Erhaltungstherapie die niedrigste ausreichende Dosis eingenommen werden. Dadurch lassen sich die Nebenwirkungen einer überhöhten Substitutionsdosis verhindern:

- Zunahme des Körpergewichts
- Schlafstörungen (Schlaflosigkeit)
- Akne
- Osteoporose (langfristig)
- Gestörter Glukosestoffwechsel (langfristig).

Mögliche Folgen einer zu geringen Substitutionsdosis dagegen sind:

- Müdigkeit, vor allem abends und mittags
- Kopfschmerzen
- Appetitlosigkeit, Übelkeit, Bauchschmerzen
- Leistungsminderung
- Erhöhte kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Morbidität (langfristig).

Anzustreben ist immer eine den individuellen Bedürfnissen angepasste Substitutionstherapie, das heißt, die Dosis wird so gewählt, dass sich der Patient wohl fühlt und möglichst keine Nebenwirkungen auftreten. Allerdings erschwert die individuell stark unterschiedliche Pharmakokinetik des Hydrocortisons die Substitution, so dass nach Einzelfall entschieden werden muss.

Auf wie viele Einzelgaben sollte man die Hydrocortison-Menge aufteilen?

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass häufigere Hydrocortison-Gaben zu einem verbesserten Wohlbefinden führen, weil sie die physiologische Rhythmik besser nachahmen. In Untersuchungen zur 3x täglichen Gabe kam es nach der Cortisol-Einnahme seltener zu einem supraphysiologischen Hypercortisolismus (überhöhter Cortisol-Spiegel) als bei der 2x täglichen Gabe. Außerdem litten die Patienten weniger unter einem nachmittäglichen Tief.

Aktuelle Forschungsergebnisse

Um vor allem die nächtlichen Cortisol-Defizite bei einer Substitutionstherapie zu vermeiden und die natürliche Rhythmik besser zu imitieren, wurde die Entwicklung von retardierten (den Wirkstoff verzögert freisetzen) Hydrocortison-Präparaten oder -Pumpen in Erwägung gezogen. In diesem Zusammenhang wurde in Kiel eine Studie durchgeführt, die der Frage nachging, ob sich die kognitive Leistungsfähigkeit und emotionale Befindlichkeit von Patienten mit NNR-Insuffizienz durch eine nächtliche Hydrocortison-Substitution verbessern lassen. Dazu erhielten 14 Patienten mit primärer oder sekundärer NNR-Insuffizienz eine nächtliche Hydrocortison-Infusion zusätzlich zur üblichen oralen Standardtherapie. Das überraschende Ergebnis: Obwohl ihre Cortisol-Spiegel nahezu dem Referenzbereich von gesunden Menschen entsprachen, waren die Studienteilnehmer nicht signifikant leistungsfähiger und fühlten sich auch nicht signifikant besser als unter der alleinigen oralen Standardtherapie. Aber es waren Tendenzen zu einer Verbesserung des Wohlbefindens festzustellen (weniger Erschöpfung, weniger

Müdigkeit). Dass sich aus der Höhe des Cortisol-Spiegels keine direkten Rückschlüsse auf das Befinden des Patienten ziehen lassen, zeigen folgende Ergebnisse:
 Dieselbe Hydrocortison-Dosis führte bei den einzelnen Patienten zu stark unterschiedlich hohen Cortisol-Spiegeln.
 Trotz gleicher Cortisol-Spiegel hatten die Patienten eine unterschiedliche Wohlfühlwahrnehmung.

Situation	Dosis
„geringer Stress“ (Fieber, viel Sport)	2-fache Dosis (30-50 mg Hydrocortison/d)
„mittelgradiger Stress“ (kleinere operative Eingriffe in Lokalanästhesie, hohes Fieber)	3-4-fache Dosis (50-100 mg Hydrocortison/d)
„maximaler Stress“ (Operationen, Geburten)	Abgestuftes Schema (50 mg Hydrocortison i.V. als Bolus, dann 100-200 mg/24 h als Infusion, 2. Tag: 50 mg/24 h als Infusion, 3. Tag: 30 mg p.o., Dosisreduktion nach Schwere der Erkrankung)
Erbrechen, Durchfall	Ggf. parenterale Substitution, 2-5-fache Dosis
Psychischer Stress	Keine Erhöhung?
Schicht/Nachtarbeit	Dreiteilung der Tagesdosis günstig 1/2 - 1/4 - 1/4), vermutlich keine höhere Abenddosis erforderlich

Tabelle 1: Anpassung der Hydrocortison-Dosis in Stresssituationen.

Anpassung der Hydrocortison-Dosis bei Stress

In besonderen Stresssituationen ist es notwendig, die erforderliche Hydrocortison-Dosis eigenständig zu erhöhen. Die maximale Cortisol-Produktionsrate einer gesunden NNR bei Stress beträgt 200-300 mg/d. Daher wird Patienten mit NNR-Insuffizienz geraten, in Stresssituationen die Hydrocortison-Dosis auf das 2-bis 5-Fache zu erhöhen. Einzelheiten dazu sind Tabelle 1 zu entnehmen. Da die individuellen Erfahrungswerte entscheidend sind, sollte die Dosierung unbedingt mit dem behandelnden Endokrinologen abgesprochen werden.

Nicht zu vergessen: Patienten mit Nebenniereninsuffizienz benötigen einen Notfallausweis, der regelmäßig kontrolliert und ggf. ergänzt werden sollte (Abb. 4), sowie eine Notfallmedikation, z. B. mit Rektodelt®-Zäpfchen.

Zeichen eines drohenden Corticoid-Mangelzustandes

- Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen
- Unterzuckerungen (Kaltschweißigkeit, Herzrasen, Hunger)
- Niedriger Blutdruck, Schwindel
- Antriebsarmut, Reizbarkeit oder Apathie
- Gewichtsabnahme
- Flüssigkeitsmangel
- Langsamer Herzschlag
- Kreislaufkollaps
- Schock mit tiefer Bewusstlosigkeit
- Verschiebung der Blutsäure

Die Behandlung des Patienten erfolgt durch

Hausarzt

Betreuende endokrinologische Institution

Datum / Unterschrift behandelnder Arzt

Wichtige Informationen

- Implantationen können durchgeführt werden, allerdings kann der Erfolg einer Implantation mit Testimplantationen (z.B. Griffimplantation) bei Einnahme einer Substitutionsdosis von 50 mg Hydrocortison eingeschränkt sein. Implantationen mit Lebendimplantationen (Masern, Röteln, Kinderlämmern) sollten nur nach vorheriger Rücksprache mit Fachärzten für Endokrinologie und Immunologie erfolgen.
- Durch die Einnahme eines Kontrazeptivums können infolge einer stärkeren Bindung an das Cortisol-Bindungsprotein höhere Serum-Corticoidspiegel auftreten.
- Bei einer adäquaten Substitutionsdosis ist nicht von einer Wechselwirkung mit anderen Medikamenten auszugehen.
- Besteht zusätzlich ein Diabetes insipidus, ist auf eine mögliche Störung des Elektrolythaushaltes zu achten (Bestimmung des Serum-Natriumspiegels).

Für den Zoll
 Diese Person führt zur Aufrechterhaltung einer Hormonersatztherapie ein Spritzenbesteck und / oder einen Pen als Injektionshilfe sowie Hydrocortison und / oder andere Medikamente mit sich.

For customs
 This person is undergoing continuous hormone replacement therapy, and for this reason is carrying an injection device / pen, hydrocortisone and / or other drugs.

Die Erstellung dieses Ausweises erfolgt unter Berücksichtigung von Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) und mit freundlicher Unterstützung der Firma **NOVARTIS**

Gestaltung: Dr. Martin Schütt, Med. Klinik I, UK-S-H, Campus Lübeck

Netzwerk für Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V.
 www.glandula-online.de

NOTFALL-AUSWEIS
 für Patienten mit einer Hormonersatztherapie bei Erkrankungen der Hirnanhangsdrüse oder der Nebennieren
EMERGENCY HEALTH CARD
 for patients with hormone replacement therapy due to diseases of the pituitary or adrenal gland

Dieser Patient leidet an einer Insuffizienz des hypophysären-adrenalen Systems, d.h. einem Mangel an Cortisol.
 This person is suffering from a disease of the pituitary-adrenal system. In emergency situations a glucocorticoid (at least 100 mg hydrocortisone) has to be administered immediately i.v. or i.m. The patient might carry an emergency ampoule or suppository for rectal application with him / her.

Bei Komplikationen bitte umgehend die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses oder einen Notarzt kontaktieren.

Abbildung 4: Beispiel eines Notfallausweises für Patienten mit NNR-Insuffizienz.

VHL-Rundbrief Aug./2006; Heft 3; Jahrgang 7 Labordiagnostik des Phäochromozytoms

Zur von-Hippel-Lindau Erkrankung können auch Phäochromozytome gehören. Dies sind Tumoren des Nebennierenmarks, die gekennzeichnet sind durch die nicht zu hemmende Ausschüttung bestimmter Hormone, der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin.

Diese Überproduktion der Katecholamine kann sowohl einen krisenhaften als auch einen dauerhaften Bluthochdruck bedingen. Typische Merkmale sind Kopfschmerz, Schwitzen und Herzrasen. Die Bestimmung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin im 24-Stunden Urin kann zur Feststellung der Erkrankung genutzt werden. Alternativ sind die Abbauprodukte der Katecholamine, Metanephrin und Normetanephrin, in den Mittelpunkt der Diagnostik gerückt.

In eigenen Untersuchungen konnten wir zeigen, dass diese Abbauprodukte im Blut gemessen, sehr zuverlässig die Diagnose Phäochromozytom in einem Kollektiv von Patienten mit Nebennierenraumforderung sichern konnten. Im Vergleich schnitten sowohl die Katecholamine als auch die Abbauprodukte im 24-Stunden Urin schlechter ab (Unger et al. 2006 European Journal of Endocrinology 154: 409-417). In dieser Untersuchung haben wir erstmalig einen Radioimmunoassay als Meßmethode untersucht (DLD Diagnostika GmbH, Hamburg), der prinzipiell in den meisten Laboratorien eingesetzt werden kann. Metanephrin und Normetanephrin im Plasma und Urin werden nunmehr auch in Großlaboren (zum Beispiel Labor Limbach, Heidelberg) bestimmt. Es ist darauf zu achten, dass der Sammelurin in Gefäßen mit 2% Salzsäure gesammelt wird. Auch können bestimmte Medikamente, zum Beispiel unselektive alpha-Blocker wie das Dibenzylan® zu einer Beeinflussung der Metanephrin-Spiegel führen.

Nach unseren Untersuchungen sind für die jeweilige Untersuchungsmethode und zugrundeliegende Erkrankung etablierte Normalwerte von besonderer Bedeutung. Inwiefern die Grenzwerte, die bei Patienten mit nicht genetisch bedingten Phäochromozytomen festgelegt worden sind, auch für Patienten mit unterschiedlichen Formen genetisch bedingter Phäochromozytome geeignet sind und schon früh den Nachweis der Manifestation eines Phäochromozytoms erlauben, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen.

Nicole Unger, PD Dr. Stephan Petersenn, Klinik für Endokrinologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen

VHL-Rundbrief Feb./2006; Heft 1; Jahrgang 7 Bericht vom 1. Internationalen Symposium über Phäochromozytome Übersetzt aus dem VHL Family Forum Dez. 2005

Das erste Internationale Symposium über das Phäochromozytom wurde in Bethesda, Maryland vom 20. bis 23. Oktober 2005 gehalten. Es ist schwer zu glauben, dass erst im Jahre 2005 das erste Internationale Symposium stattfand, das jemals über dieses Thema gehalten worden ist. Dr. Graeme Eisenhofer und Dr. Karel Pacak vom U. S. National Institute of Health führten den Vorsitz auf dieser Veranstaltung und brachten 180 Wissenschaftler aus der ganzen Welt zusammen. Vierzig Patienten und Familienangehörige kamen um an dieser Erfahrung teilzuhaben, einige sogar aus Texas, Michigan und Oregon.

Dr. William Manger von der New York Universität eröffnete die Konferenz mit dem ernüchternden Gedanken: „Tragischerweise werden immer noch bis zu 50% der Phäochromozytome erst nach dem Tod gefunden, hauptsächlich, weil die Diagnose nicht in Betracht gezogen wurde.“ Familien, die wissen, dass sie ein Risiko für Phäochromozytome haben, sollten die Symptome kennen, so dass sie ihren Ärzten helfen können, die richtige Diagnose zu stellen.

„Das Phäochromozytom ist immer noch einer der besonders tückischen und irreführenden Tumore auf diesem Planeten“, sagte Dr. Manger. „Eine Fehldiagnose endet ausnahmslos in verheerenden kardiovaskulären Komplikationen oder mit dem Tod. Kliniker müssen immer an ein Phäochromozytom denken, wenn sie Patienten mit vorübergehendem oder konstantem Bluthochdruck beurteilen müssen oder bei allen anderen Symptomen, die erhöhte Katecholaminwerte vermuten lassen. Es ist sehr selten der Fall, dass ein familiäres Phäochromozytom keinen Bluthochdruck oder andere Zeichen verursacht. Eine Laboruntersuchung kann aber immer nachweisen, ob ein Phäochromozytom vorliegt oder nicht. Mit Hilfe von MRT, CT oder 131- oder 123-I-MIBG ist fast immer das Auffinden des Tumors möglich.“

„Die sehr große Vielfalt von Symptomen und Zeichen, die man bei Patienten mit Phäochromozytomen antrifft, lassen oft eine Anzahl anderer Ursachen vermuten und könnten den Arzt fehlleiten, verwirren und zu einer falschen Diagnose führen. Zutreffend hat sich dieser listige Tumor den Titel ‚großer Maskierter‘ verdient. Vor allem ist es wichtig, dass ein Arzt, der mit diesen Befunden konfrontiert wird, an ein Phäochromozytom denkt!“ Es ist auch wichtig für eine Familie mit Von Hippel-Lindau (VHL), dass sie ihrem Arzt vorschlagen, ein Phäochromozytom in Betracht zu ziehen, und ihm Literatur für bestmögliche Informationen zukommen zu lassen.

Um die Rate der Diagnosestellung zu erhöhen, konzentrierte sich die Konferenz auf:

- Verständnis der vielfältigen klinischen Bilder des Phäochromozytoms, um das Bewusstsein für diese zu schärfen;
- eine Einigung über die diagnostischen Kriterien mit besonderem Augenmerk auf Tests, die die Diagnosestellung eines Phäochromozytoms erleichtern;
- eine Einigung über biochemische Tests, die am spezifischsten sind für Phäochromozytome und am empfindlichsten sind, um sogar kleinere Tumoren zu finden;
- eine Einigung über bildgebende Verfahren, die am effektivsten sind, um Phäochromozytome außerhalb der Nebenniere (Paragangliome) zu finden;
- eine Einigung darüber, wann Patienten auf eine oder mehrere genetische Veränderungen untersucht werden sollen, die zu einem Phäochromozytom führen.

Familiäre Phäochromozytome können beim Menschen vorhanden sein, die eines der folgenden sechs genetischen Syndrome haben:

- Von Hippel-Lindau (VHL)
- Multiple Endokrine Neoplasie (MEN, besonders Typ I)
- Neurofibromatose Typ I (NF I)

- Eine neu bekannt gewordene Gruppe von Genen, die als SDHB, SDHC und SDHD bezeichnet werden.

Mindestens 70% der Phäochromozytome treten per Zufall (nicht erblich) in der Bevölkerung auf.

Phäochromozytome wurden erstmals von Frankel 1886 beschrieben. Dr. von Euler bekam 1946 den Nobelpreis für den Beweis, dass Norepinephrin (NE) ein Neurotransmitter ist. Doch Diagnose, Lokalisation und Auffinden von Phäochromozytomen innerhalb des Körpers war extrem schwer, bis neueste Fortschritte in Bildgebung und Chemie die Diagnose erleichterten.

Phäochromozytome entstehen aus chromaffinen Zellen des sympathischen Nervensystems. 85% der Phäochromozytome entstehen in den Nebennieren, aber 15 % entstehen außerhalb. Diese extraadrenalen Phäochromozytome werden auch Paragangliome genannt. Der Einfachheit halber werden unter dem Begriff Phäochromozytom diese neuroendokrinen Tumore, egal wo sie im Körper vorkommen, zusammengefasst.

Die genetischen Faktoren, die in Phäochromozytom-Syndromen beteiligt sind, präsentieren ein perfektes Beispiel für diese aufregenden Fortschritte in der modernen Biomedizin. Bis vor kurzem dachte man, dass mehr als 90 % dieser seltenen aber klinisch wichtigen Katecholamin produzierenden Tumore nur sporadische, nicht angeborene Gebilde sind, die keiner genetischen Untersuchung bedürfen, außer wenn eine positive Familienanamnese für bestimmte Formen der multiplen endokrinen Neoplasie vorhanden war.

In den letzten drei Jahren häuften sich Belege, dass eine beträchtliche Anzahl an Patienten mit diesen Tumoren einen definierten genetischen Defekt mit potentiell klinisch wichtigen Auswirkungen haben.

Sie präsentieren üblicherweise eine klassische Triade an Symptomen: Kopfschmerzen, Herzklopfen und Schwitzen. Aber nicht jeder zeigt alle drei Symptome. Dr. Debbie Cohen von der Universität von Pennsylvania und andere zeigten, dass ca. 60% der Patienten über Kopfschmerzen klagen, 50% Herzklopfen oder Panikattacken aufweisen und ungefähr 35% schwitzen. Manche haben alle drei, aber sehr oft weisen die Menschen nur eine oder zwei dieser Symptome auf. Und andere wiederum haben keine der drei Symptome. Ca. 50% haben normalen Blutdruck.

Phäochromozytome in der Schwangerschaft werden oft als Präeklampsie fehldiagnostiziert. Das Versagen, Phäochromozytome in der Schwangerschaft zu erkennen, trägt zu einer hohen Sterblichkeit für Mutter und Fetus bei. Sobald der Arzt ein Phäochromozytom erkannt hat, können insbesondere in der frühen Schwangerschaft Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, um Mutter und Kind zu schützen.

In Studien über zufällig festgestellte Phäochromozytome (gefunden während einer anderen Untersuchung) waren diese generell 5 bis 11 cm groß. Für solch einen großen Tumor ist es wahrscheinlich, dass dieser über mehrere Jahre gewachsen ist und wahrscheinlich auch Symptome über mehrere Jahre verursacht hat.

Dr. Barontini aus Argentinien teilte die Untersuchungen ihrer 40-jährigen Karriere in der Pädiatrie mit. Sie glaubt, dass Phäochromozytome bei Kindern noch schwerere und dauerhaftere Symptome verursachen als bei Erwachsenen. Es ist insbesondere wichtig, genetische Studien bei Kindern durchzuführen, da ein hoher Prozentsatz von ihnen ein genetisches Syndrom haben. Sie ist mit all ihren Patienten in Kontakt geblieben und hat sie zu einer genetischen Untersuchung eingeladen, da zusätzliche genetische Informationen verfügbar geworden sind.

Dr. Timmes aus den Niederlanden schrieb eine Übersichtsarbeit über 141 Publikationen der medizinischen Literatur über Phäochromozytome in der Schwangerschaft und berichtet über eine Gesamtzahl von 174 Fällen. Nur 7% von denen wurden auf ein Phäochromozytom behandelt und nur 17% hatten eine Anamnese über Bluthochdruck. Die initiale Diagnose war bei 31% der Fälle falsch. Das Risiko für die Mütter war in den Fällen von inkorrekt er Diagnose am höchsten. Das Ergebnis für Mutter und Kind war hauptsächlich abhängig vom zeitigen Erkennen des Problems und der angemessenen Be-

handlung. Die Dinge wandten sich zum Besten, wenn das Phäochromozytom früher als in der 24. Schwangerschaftswoche entfernt wurde oder die Schwangerschaft bis zur Geburt vorsichtig geführt wurde und das Phäochromozytom nach der Geburt entfernt wurde. Es ist sehr wichtig, den Gynäkologen zu informieren, wenn die Patientin ein Risiko für ein Phäochromozytom hat, so dass Mutter und Kind frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden können.

Wie kommt es, dass sechs unterschiedlichen Gene alle zu einem Phäochromozytom führen? Dr. William Kaelin zeigte den Fortschritt bezüglich des Verständnisses dieses Problems, den sein Labor erzielte. Es gibt eine Serie an Ereignissen, die zu einer Entwicklung des Tumors führen. Es gibt eine Reihe an gegenseitigen Kontrollmechanismen in der Zelle, die nachprüfen, ob sich eine Zelle ordentlich entwickelt. Wenn die Zellen schlecht entwickelt sind, werden sie von den körpereigenen Schutzmechanismen abgetötet und bilden eine neue Zelle. Dieser Prozess wird als Apoptose bezeichnet. Im Falle von Phäochromozytomen wachsen Zellen, die normalerweise abgetötet worden wären, weiter zu Tumoren. Das NF1-Gen reguliert NGF, welches zu Apoptose führt. Ohne das NF1-Gen in gutem Funktionszustand können sich Zellen zu Phäochromozytomen weiterentwickeln. Ähnlich reguliert VHL C-Jun und EglN1 wird durch SDH gehemmt. Wenn alles richtig funktioniert, werden alle schlecht entwickelten Zellen abgetötet und es entstehen keine Phäochromozytome. Wenn die Regulatoren aber nicht richtig funktionieren, dann können Zellen sich weiter zu Phäochromozytomen entwickeln.

Die Studie zu phänotypischen/genotypischen Ausrichtungen in VHL führte ihn zu dieser Theorie, die er dann bewies. Warum kriegen nur manche Familien mit VHL Phäochromozytome? Risikoarme Familien haben hohe Konzentrationen an EglN3, während risikoreiche Familien niedrige Konzentrationen von EglN3 haben. Zuerst dachten wir, Phäochromozytome würden durch HIF verursacht werden, aber das ist nicht der Fall. Die kritische Komponente in der Entstehung von Phäochromozytomen ist EglN3. Die Levels von EglN3 sagen das Risiko ein Phäochromozytom zu bekommen voraus.

Die wichtigste Nachricht für Menschen mit familiären Syndromen, die das Risiko für ein Phäochromozytom haben, ist sich untersuchen zu lassen, um ein frühzeitiges Auffinden zu ermöglichen und alles zu tun, was zu einer angemessenen Behandlung führt. Patienten sollen sich informieren und ihren Ärzten helfen, um zu einer schnellen Diagnose eines Phäochromozytoms zu gelangen.

Erinnern sie sich daran, dass sie sich nicht selbst schützen können, wenn sie nicht wissen, dass sie ein Risiko haben. Machen sie es sich zur Aufgabe herauszufinden, ob sie ein Risiko haben, und übernehmen sie Verantwortung für Ihre eigene Gesundheit und die Ihrer Kinder.

Weil das Wissen über Phäochromozytom-Syndrome unter den Ärzten nur sehr spärlich ist, haben sich die Konferenzteilnehmer entschlossen, dass Empfehlungen und aktualisierte Therapierichtlinien auf der PRESSOR-Website (www.pressor.org) aufgenommen werden sollen, gemeinsam mit einer Liste von Zentren mit einem zufriedenstellendem Maß an Erfahrung in der Behandlung von Phäochromozytomen. Diese Informationen werden im kommenden Jahr entwickelt. Die formalen Fortschritte dieser Konferenz werden in The Annals of the New York Academy of Sciences, vorgesehen für Oktober 2006, publiziert.

VHL-Rundbrief Nov./2005; Heft 4; Jahrgang 6

Zusammenfassung Vorträge Informationsveranstaltung Dresden 2005

Vortrag Dr. Brauckhoff, Facharzt für Endokrine Chirurgie,

Geschäftsführender Oberarzt und Stellvertreter der Klinikdirektor, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, michael.brauckhoff@medizin.uni-halle.de

Thema: Chirurgie der Nebennieren

Allgemein

Definition: Phäochromozytome sind selten auftretende Tumoren des Nebennierenmarkes, die von den Katecholamine produzierenden Zellen ausgehen. Phäochromozytome können im Nebennierenmark auftreten sowie in den Paraganglien entlang der großen Schlagadern, dann werden sie auch als Paragangliome bzw. als extraadrenale Phäochromozytome bezeichnet. Die Nebennieren befinden sich oben auf der Niere. Die Nebenniere besteht aus der Nebennierenrinde und dem -mark. In der Nebennierenrinde werden u.a. Cortisol sowie Sexualhormone gebildet. Im Nebennierenmark werden die Stresshormone Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin produziert. Untersuchungen gehen davon aus, dass ca. 20 Prozent der VHL Betroffenen das Risiko haben, an einem Phäochromozytom zu erkranken. Hierbei handelt es sich immer um die VHL Erkrankung vom Typ 2. Diesem Typ liegt oftmals eine Punktmutation zu Grunde.

Phäochromozytome treten zu zwanzig Prozent bei einer erblichen Erkrankung wie VHL oder MEN auf. Die restlichen achtzig Prozent der Tumoren sind nicht erblich bedingt (sporadisch). Ein Vergleich der erblichen mit den sporadischen Tumoren zeigt, dass erbliche Phäochromozytome in jüngeren Jahren auftreten, im Durchschnitt kleiner sind, nicht selten an mehreren Stellen gleichzeitig und häufig beidseitig auftreten und nur in seltenen Fällen bösartig sind.

	sporadisch	MEN 2	VHL	
Altersdurchschnitt (J)			40-50	25-40
Tumorgröße (cm)			3 - >10	3-5
Tumoranzahl			1	>1
beidseitiges Auftreten			<2%	>50%
Entartung			20-25%	<3%
Symptome				>1
				20-80%
				<3%

Phäochromozytome setzen phasenweise spontan bzw. nach Stimulation (z.B. Stress) große Mengen an Adrenalin und Noradrenalin in die Blutbahn frei. Das Noradrenalin bewirkt anfallsweise lebensgefährliche schwere Blutdruckkrisen mit starkem Anstieg des Blutdrucks. Dies führt zu Kopfschmerzen, Nasenbluten, Schwindel, Sehstörungen und anderen Beschwerden. Adrenalin bewirkt anfallsweise Herzasen und Blutzuckeranstiege. Bei Risikopatienten wie z.B. Herzkranken oder Schwangeren kann ein lebensbedrohlicher Zustand ausgelöst werden.

Diagnose

Biochemisch kann das Vorliegen eines Phäochromozytoms durch die Bestimmung der Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin, Metanephrin, Normetanephrin und Vanillinmandelsäure) im 24- Stunden-Sammelurin bzw. im Blut erfolgen. Mit verschiedenen bildgebenden Verfahren kann die Raumforderung dargestellt werden. Von diesen ist das CT bzw. das Kernspin (MRT) mit einer Trefferquote von jeweils über 90 Prozent der Ultraschalluntersuchung mit einer Trefferquote von nur 80-90 Prozent vorzuziehen. Die MIBG-Szintigraphie wird oft vor der Operation eingesetzt, um das Vorhandensein weiterer Tumoren auszuschließen. Durch die VHL - Früherkennung hat die Häufigkeit fortgeschrittener Phäochromozytome abgenommen; d.h. bei vielen Patienten erfolgt heute eine sehr frühzeitige Diagnose noch vor dem Auftreten schwerer Symptome.

Behandlung:

Die medikamentöse Behandlung einer Blutdruckkrise muss im Krankenhaus erfolgen. Eine definitive Heilung ist nur durch eine Operation möglich. Vor einer Operation ist die Einstellung auf Dibenzyran

in ansteigender Dosis oder ein ähnliches Medikament erforderlich. Die Dosissteigerung von Dibenzylran sollte im Krankenhaus 3-4 Tage vor der Operation erfolgen. Das Medikament verhindert, dass es während der Operation zu Problemen, wie Blutdruckkrisen, kommt. Dieses Risiko reduziert sich dadurch auf unter ein Prozent.

Die Standardoperationsmethode ist mittlerweile die endoskopische „Schlüsselloch-Operation“. Sie kann sowohl von hinten (retroperitoneoskopisch) bzw. von vorne (laparoskopisch) durchgeführt werden.

Wird bei der Operation eine Nebenniere komplett entfernt, hat dies für den Patienten keine gravierenden Konsequenzen, da die zweite Nebenniere die fehlende Nebenniere kompensiert.

Ist es jedoch erforderlich beide Nebennieren zu entfernen, führt dieses zum kompletten Ausfall der lebenswichtigen Hormonproduktion in der Nebennierenrinde. Der Verlust des Nebennierenmarks ist klinisch folgenlos.

Die lebenswichtigen Nebennierenrindenhormone Kortisol und Aldosteron müssen medikamentös ersetzt (substituiert) werden (Hydrokortison, Astonin H). Die Hormonsubstitution muss sich nach dem Tagesrhythmus richten (morgens mehr, abends weniger). Bei Stresszuständen (Krankheiten, Operationen, Unfälle) ist eine ausreichende Dosissteigerung lebenswichtig. Etwa ein Viertel der Patienten klagen über eine Einschränkung der Lebensqualität. Nach beidseitiger Nebennierenentfernung sollten die Patienten stets einen Kortison-Pass und eine Notfalldosis Hydrokortison bei sich tragen!

Operation bei VHL Betroffenen

VHL Betroffene sollten endoskopisch organerhaltend operiert werden. Für die organerhaltende Methode spricht, dass bei vielen VHL-Betroffenen die Nebennieren beidseitig betroffen sind. Allerdings gibt es nach organerhaltender Operation ein Risiko für neuerliche Tumoren. Das Risiko an der bereits operierten Nebenniere in den nächsten 10 Jahren erneut einen Tumor zu entwickeln liegt bei ca. zehn Prozent.

Die Frage: „Wie groß muss der Nebennierenrest sein, damit gerade noch eine normale Funktion resultiert?“ ist sehr wichtig. Mit Hilfe des sogenannten ACTH-Tests kann die Funktion der Nebennierenrinde untersucht werden. Die Ergebnisse einer Untersuchung ergaben, dass ca. zwanzig Prozent an Restgewebe nach einer beidseitigen organerhaltenden Nebennierenoperation ausreichen um eine ausreichende Hormonproduktion zu garantieren. Dabei wurde auch festgestellt, dass die Nebenniere bis zu 3 Monate nach einer Operation braucht, um sich zu regenerieren und um genügend Hormone zu produzieren. In dieser Zeit müssen die fehlenden Hormone allerdings nur selten ersetzt (substituiert) werden.

Zusammenfassung

Phäochromozytome treten bei VHL Betroffenen häufig auf. Durch regelmäßige Kontrollen werden Tumoren rechtzeitig entdeckt und lebensgefährliche Komplikationen verhindert. Die Operation sollte in einem erfahrenen chirurgischen Zentrum minimal-invasiv und organerhaltend durchgeführt werden.

VHL-Rundbrief Nov./2004; Heft 4; Jahrgang 5

Zusammenfassung Vorträge Informationsveranstaltung Münster 2004

Vortrag Prof. Dr. Walz, Chefarzt Klinik für Chirurgie und Zentrum für Minimal Invasive Chirurgie, Kliniken Essen Mitte, Ev. Huysens-Stiftung

Thema: Die moderne Behandlung von Nebennierentumoren

Allgemein

Mit ihrer hormonproduzierenden Funktion gehören die Nebennieren zu den lebenswichtigen Organen des Menschen. Ihr Gewicht beträgt etwa 10 Gramm, ihre Länge ca. 4 cm, ihr Umfang etwa 2-3 x 0,5 cm. Sie liegen oben auf der Niere direkt an. Die Nebenniere setzt sich zusammen aus der gelblich gefärbten Rinde und dem rötlichen Mark. In dem gelben Gewebe, der Rinde, wird unter anderem das Hormon Cortison produziert. In dem rötlichen Mark die Stresshormone Adrenalin und Noradrenalin. In beiden Gewebearten der Nebenniere können sich Tumore bilden.

Tumorerkrankungen der Nebenniere

Im Falle von Tumoren der Nebennierenrinde spricht man z.B. vom Cushing-Syndrom. In solchen wird ein Überschuss an Cortison gebildet, deswegen sind sie zu behandeln. Neuerkrankungen dieser Art kommen nach Schätzungen einmal bei 500.000 Personen vor. Tumore der Nebennierenrinde sind meistens gutartig.

Die in Verbindung mit VHL auftretenden Phäochromozytome sind Tumore des Nebennierenmarks. Sie verändern den Haushalt der Stresshormone. Demzufolge treten Symptome wie Herzrasen, Bluthochdruck und Schweißattacken auf. Die Symptome können lebensbedrohende Ausmaße annehmen.

Endoskopische Operation von Nebennierentumoren allgemein

Welche Möglichkeiten der Behandlung gibt es? In den letzten Jahren wurde die sog. offene Operation, bei der eine große Narbe hinterlassen wird, verstärkt von der endoskopischen Operation abgelöst. Von den über 400 Nebennierenoperationen, die Prof. Walz seit 1990 durchgeführt hat, - alleine im Jahre 2004 über 80 – konnten fast alle endoskopisch erfolgen.

Während der endoskopischen Operation liegt der Patient auf dem Bauch. In dem Bauchraum wird ein Gas eingefüllt, damit ein Hohlraum zum operieren entsteht. Es werden drei Öffnungen mit minimalem Blutverlust angelegt. Zwei sind für das Operationsbesteck, eine ist für die Kamera. Das Gewebe wird mit einem Ultraschallmesser oder –schere zerteilt bzw. rundherum gelöst, kleinere Gefäße werden verödet. Schließlich wird der Tumor in einem Plastikbeutel entfernt.

Der Auswertung der Essener Operationserfahrungen mit 400 Patienten zufolge dauerten die Operationen durchschnittlich 76 Minuten, die OPs in jüngster Zeit nahmen nur 51 Minuten in Anspruch. Es waren keine Bluttransfusionen notwendig. Ein Wechsel von der endoskopischen zur offenen Operation war nur in den Anfangsjahren und dann sehr selten erforderlich. Nach 5 Tagen konnten die Patienten das Krankenhaus verlassen. Als Nebenfolge dieses Operationsverfahrens können vorübergehend Taubheitsgefühle in der Haut der Bauchdecke auftreten. Die Narben sind nach Verheilung kaum noch zu sehen.

Endoskopische Operation von Phäochromozytomen

In Essen stützt man sich auf große Erfahrung mit der Entfernung von Phäochromozytomen (in der Nebenniere) und Paragangliomen (außerhalb der Nebenniere, an anderer Stelle im Körper). Seit 1994 wurden über 130 Phäochromozytome endoskopisch operiert, im laufenden Jahr bereits 35. Während der Operation werden Stresshormone ausgeschüttet, wenn an der Nebenniere manipuliert wird. Aus diesem Grund werden im Vorfeld in Essen Alpha-Blocker gegeben. Damit kann der Blutdruck während der OP fast immer unter dem Wert von 200 mm Hg gehalten werden.

Besondere Vorsicht ist bei erblichen bedingten Phäochromozytomen geboten, da sie, wie bei VHL Betroffenen, oft beidseitig auftreten können. Eine beidseitige Entfernung der Nebennieren würde eine Cortisontherapie für den Rest des Lebens nach sich ziehen. Umso bedeutsamer ist es organerhaltend (im Sinne einer Nebennierenresektion) zu operieren. Bei der Nebennierenresektion ist es das Ziel, die cortisonproduzierende Nebennierenrinde zu erhalten und das Phäochromozytom mit Teilen

des Nebennierenmarks zu entfernen. Mittels einer Ultraschallsonde kann der Tumor von außen gesehen und abgetrennt werden. Es bleibt genügend von der Cortison produzierenden Rinde erhalten, so dass eine Cortisontherapie abgewendet werden kann. Die Operationsdauer ist bei der Nebennierenresektion genau so lang wie bei einer vollständigen Entfernung der Nebenniere.

Insgesamt wurden in Essen bisher 19 Patienten mit beidseitigen Phäochromozytomen behandelt, die fast alle erblich bedingt waren. Bis auf einen Patienten brauchen alle anderen kein Cortison zu sich nehmen. Mittlerweile sind sechs Patienten mit Rezidiven endoskopisch operiert worden, die ebenfalls – mit einer Ausnahme - alle einen erblichen Hintergrund hatten. Seit der Erstoperation waren durchschnittlich 10 Jahre vergangen. Eine derartige Entwicklung ist in Verbindung mit VHL nicht untypisch.

Abschließend berichtet Prof. Walz über die Operation von Paragangliomen. Für die Operationsplanung sind zur Darstellung der Tumore neben einer CT oder MRT auch eine DOPA-PET Untersuchung und gelegentlich eine Angiographie hilfreich.

Das Fazit von Prof. Walz lautet: Bei Phäochromozytome und Paragangliome sollte funktionserhaltend endoskopisch operiert werden. Dieses ist fast immer möglich. Sie sollten operiert werden, wenn sie erkannt werden, denn eine Nicht-Behandlung birgt enorme Gefahren z.B. bei einem Unfall oder auch bei einer Geburt.

VHL-Rundbrief Nov./2003; Heft 4; Jahrgang 4

Vortrag Prof. Dr. Dörr,

Universitätskinderklinik, Abt. Pädiatrische Endokrinologie;

Thema: Diagnostik und Therapie der Nebennierenrindeninsuffizienz

Einleitung:

Prof. Dörr ist Kinderarzt und Endokrinologe an der Universitätskinderklinik in Erlangen. Er berichtete, dass Phäochromozytome bei Kindern insgesamt selten auftreten, aber auch auf eine erbliche Tumorerkrankung wie VHL zurückzuführen sind.

Hat der Betroffene aufgrund von mehreren Phäochromozytomen oder aufgrund von nicht-organerhaltenden Operationen keine Nebennieren mehr oder nur noch eine geringe Restfunktion, kann es zu einer Nebenniereninsuffizienz kommen.

Insuffizienz bedeutet „Schwäche“ oder „ungenügende Leistung“. Wenn hormon-produzierende Drüsen insuffizient werden, produzieren sie nicht mehr genug Hormone. Ohne die medikamentöse Einnahme der ausgefallenen Hormone (Hormonersatztherapie) kann der Mensch nicht überleben.

Anatomie und Funktion der Nebenniere

Die Nebennieren sitzen als orangefarbene Kappen auf den Nieren, sie sind 3-eckig geformt, 7,5 cm lang und 1,3 cm hoch. Sie besteht aus einem Zentrum (Mark) und einer Rinde, die ca. 90 Prozent der Masse ausmacht. Drei Arterien versorgen jede Nebenniere mit Blut; eine Vene führt in die Nebenniere. In der Nebennierenrinde werden verschiedene Hormone produziert, die wichtigsten sind Cortisol (auch Hydrocortison genannt) und Aldosteron.

Cortisol ist ein „Zuckerhormon“, das den Körper mit Zucker versorgt, während Aldosteron das „Salzhormon“ ist.

Die Nebennierenrinde besteht aus 3 Schichten, in denen die unterschiedlichen Hormone produziert werden. In der dünnen Außenschicht wird z.B. Aldosteron produziert. Eine dicke, mittlere Schicht produziert z.B. Cortisol und in der innersten Schicht werden Sexualhormone wie z.B. Dehydroepiandrosteron (DHEA) produziert. Im Vorderlappen der Hypophyse (auch Hirnanhangsdrüse genannt) werden Hormone gebildet und in den Blutkreislauf abgegeben. Zumeist steuern die Hypophysenvorderlappen-Hormone die Produktion von weiteren Hormonen in anderen Drüsen des Körpers. Im Falle der Nebenniere setzt die Hirnanhangsdrüse ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) frei, ACTH stimuliert die Nebennieren.

Cortisol-Regelkreis

ACTH bewirkt eine Zunahme der Cortisol-ausscheidung aus der Nebennierenrinde. Wird im Körper Cortisol verbraucht und fällt damit die im Blut vorhandene Menge ab, so ist das der Reiz für die sofortige Bildung der beiden übergeordneten Hormone, so dass dann auch gesteigert Cortisol hergestellt wird. Ist der Blutspiegel wieder aufgefüllt, kommt das System auf allen Ebenen zur Ruhe. Da während der Nacht die meisten Körperfunktionen auf „Sparkurs“ arbeiten, besteht auch nur ein reduzierter Bedarf an Cortisol. Damit frühmorgens die Organe und Funktionen aktiv werden können, ist ein rascher Anstieg der Cortisolbildung Voraussetzung. Im Laufe des Tages lässt die Produktion nach und erreicht um Mitternacht wieder ihr Minimum (zirkadianer Rhythmus). Ähnlich diesem Regelkreis gibt es den Renin-Angiotensin-Aldosteron-Regelkreis.

Wirkung von Cortisol

Cortison und Cortisol werden als Glukohormone (= Zuckerhormone) bezeichnet, weil es eine ihrer wichtigsten Aufgaben ist, dem Körper stets in ausreichender Menge den „Brennstoff“ Zucker zur Verfügung zu stellen. Daneben greifen sie auch in viele andere Stoffwechselfvorgänge ein. Außerdem beeinflussen sie die Bildung und Verteilung der verschiedenen Blutzellen und steuern Abwehrvorgänge im Organismus.

In seiner Gesamtheit sorgt Cortisol für die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts im inneren Milieu (= Homöostase) und ist somit lebensnotwendig.

Schließlich ist das Nebennierenrindenhormon verantwortlich für die Anpassung des Körpers an die verschiedenen Belastungen, die man als Stress bezeichnet. Das geschieht durch plötzliche Mehrbildung des Hormons bis zum 10-fachen der normalen Tagesproduktion. Cortisol ist also auch Hormon für den Stress.

Ernährung

Betroffene mit Nebenniereninsuffizienz sollten folgende Ernährungshinweise beachten:

Reichlich Eiweiß: Fleisch, Fisch, Milch, Hülsenfrüchte

Reichlich Vitamine: Obst und Gemüse

Reichlich Calcium: Milch, Milchprodukte

Reichlich Kalium: Gemüse, Obst, Kartoffeln

Wenig Salz: mit pflanzlichen Gewürzen kochen und würzen,

Wenig Zucker: auf Zucker, Süßigkeiten, Süßspeisen verzichten.

Kein Kalorienüberschuss: wenig Fett, auf „versteckte“ Fette achten, wenigstens 50% der Nahrungsmenge auf Kohlenhydratbasis stellen.

Symptome bei Nebenniereninsuffizienz

Damit die Symptome einer Nebenniereninsuffizienz auftreten, müssen mindestens 90% der Nebennierenrinde zerstört sein. Die Symptome selbst ergeben sich im Wesentlichen aus dem Mangel an Cortisol und Aldosteron. Bei einer sich langsam entwickelnden Nebennierenrindeninsuffizienz kommt es zu Appetitmangel und Übelkeit, evtl. mit Erbrechen. Dadurch bedingt sich ein Gewichtsverlust. Die körperliche Leistungsfähigkeit sinkt. Auch die Fähigkeit des Körpers, Infektionen abzuwehren, nimmt ab. Der Blutdruck ist niedrig, durch den Natriummangel besteht oft „Salzhunger“.

Diagnostik

In der Regel genügt eine einfache Blutentnahme mit Bestimmung der Hormonkonzentrationen im Blut nicht. Meist benötigt man sogenannte Stimulationstests, bei denen die Reaktion der Hormone auf bestimmte Testsubstanzen oder übergeordnete Hormone untersucht wird. Es muss untersucht werden, ob der Regelkreis intakt ist. Dies kann nötig werden, weil nicht alle Hormone in immer gleichen Mengen im Blut zirkulieren, oder in Abhängigkeit vom Stress schwanken können.

Für eine Nebenniereninsuffizienz spricht, wenn Cortisol im Blut und Urin niedrig und ACTH im Blut deutlich erhöht ist. Außerdem sind die Plasma-Renin-Aktivität (PRA) bzw. Renin erhöht (als Zeichen des Aldosteronmangels). Am einfachsten lässt sich mit einem ACTH-Test feststellen, ob die Nebennieren genügend Cortisol produzieren.

Behandlung bei Nebenniereninsuffizienz

Durch den Hormonmangel besteht die Notwendigkeit, die fehlenden Hormone von außen zuzuführen (Substitutionstherapie).

Da sich zerstörtes Nebennierengewebe nicht regenerieren kann, muss die Hormonersatztherapie ein Leben lang erfolgen.

Der Cortisolmangel kann durch Hydrocortison oder ähnliche Präparate (Cortisonacetat, Prednisolon) ausgeglichen werden. Die Cortisoleigenproduktion des Gesunden schwankt im Tagesverlauf und ist frühmorgens am höchsten. Man versucht deshalb, den natürlichen Rhythmus nachzuahmen, indem man die Tagesdosis in 2-3 Teildosen über den Tag aufteilt. 2/3 der Tagesmenge wird morgens eingenommen, der Rest verteilt sich auf den Nachmittag. Bei Müdigkeit am späten Nachmittag kann auch noch abends eine Tablette eingenommen werden. Grundsätzlich kann Hydrocortison als Tablette eingenommen werden, im Falle von Erbrechen und Durchfall muss es injiziert (gespritzt) werden (siehe unten).

Wichtig für den Betroffenen ist, zu wissen, dass der Organismus im Falle von außergewöhnlichen Belastungen seine Cortisoleigenproduktion auf das Mehrfache erhöht.

Deshalb muss man selbstständig im Fall von außergewöhnlicher körperlicher Belastung oder bei Infektionen die Cortisoldosierung erhöhen. Unterbleibt dies, kann es im schlimmsten Fall zur sogenannten „Addison-Krise“ kommen.

Das zweite zu ersetzende Hormon ist das bereits erwähnte, blutdruckaktive Aldosteron.

Da Aldosteron selbst in der Darmschleimhaut nicht gut aufgenommen wird, gibt man das sehr ähnliche Medikament Fludrocortison. Ähnlich dem Regelkreis ACTH-Cortisol wird auch das Aldosteron über Renin, ein in der Niere gebildetes Hormon, gesteuert. Die Höhe der Plasmareninaktivität und der Elektrolyte sind für den Arzt Hilfen bei der Ermittlung des Substitutionsbedarfes.

Ärztliche Kontrollen

Die Häufigkeit ärztlicher Kontrollen hängt von der Güte der medizinischen Einstellung ab, deren allerwichtigster Parameter das persönliche Wohlbefinden ist. Ein wichtiger Kontrollwert ist auch der Blutdruck. Ein zu hoher Blutdruck kann Zeichen einer Cortisol-/Aldosteronübersubstitution sein, ein zu geringer Hinweis auf eine Untersubstitution mit Fludrocortison. In diesem Fall wird der Arzt auch die Plasminreninaktivität und die Elektrolyte bestimmen. Blutcortisolbestimmungen sind aufgrund der bereits erwähnten Tagesschwankungen weit weniger bedeutend, man kann daher auch Cortisol im Speichel und im Urin (24-Stunden) messen.

Grundsätzlich sind zu Therapiebeginn engmaschige Kontrollen in wöchentlichen bis monatlichen Abständen nötig. Ist die Therapie erst einmal gut eingestellt, reichen halbjährliche Kontrollen aus. Im Fall von Infekten, Gewichtsveränderungen, Müdigkeiten oder Leistungsknick sollten Sie Ihren Arzt allerdings möglichst bald zur Kontrolluntersuchung aufsuchen.

Verhalten bei Übelkeit, Erbrechen oder bei Durchfall

Beim Erbrechen besteht die Gefahr, dass die Hydrocortison-Tablette gar nicht lange genug im Magen verbleibt, um den Wirkstoff über die Darmschleimhaut in die Blutbahn gelangen zu lassen. Ähnliches gilt für die bei Durchfallerkrankungen beschleunigte Darmpassage. Somit besteht die Möglichkeit, dass Sie nicht Ihre benötigte Hydrocortisonmenge zu sich nehmen. Hinzu kommt, dass bei den der Übelkeit und dem Erbrechen zugrundeliegenden Erkrankungen der Cortisolbedarf höher als normal ist. Dies gilt auch für die Durchfallerkrankungen. Es ist also unerlässlich, das Hydrocortison auf anderem Wege als mit Tabletten zuzuführen. Eine Möglichkeit wäre die Gabe über Injektionen (Spritzen). Falls nur Erbrechen, aber kein Durchfall besteht, kann man sich auch in der Apotheke schnellwirkende Hydrocortisonzäpfchen für den Fall des Falles herstellen lassen und zu Hause aufbewahren.

Auslandsreisen

Besonders belastend für den Organismus sind fieberhafte Infekte, Erbrechen und Durchfall. All dies stellt sich in südlichen Ländern während des Urlaubs mit vorhersehbarer Sicherheit ein. Hier nutzt es, wenn den Patienten ein Ausweis in der Landessprache mitgegeben wird oder Telefonnummer von erfahrenen Ärzten (Endokrinologen).

Flugreisen mit Zeitverschiebung

Besonders bei Reisen nach Osten machen sich Zeitverschiebungen unangenehm bemerkbar (Müdigkeit, Schlaflosigkeit). Die Substitutionsdosis soll wie bisher morgens zur gewohnten Stunde eingenommen werden; d.h. zwischen 7- 8 Uhr Lokalzeit. Dass hierdurch das Einnahmeintervall um einige Stunden verschoben wird (bei Flug nach Osten kürzeres Intervall), ist ohne Bedeutung. Bei der Substitutionstherapie wird auch empfohlen, über einen Tag die doppelte Dosis zu nehmen. Gesicherte Daten gibt es hierzu nicht.

Schicht- oder Nachtarbeit

Selbstverständlich können Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz auch Schicht- und Nachtarbeit leisten. Da der Wechsel des Schichtdienstes bei uns meist unphysiologisch schnell erfolgt, bevor sich der Körper hierauf eingestellt hat (hierzu benötigt er etwa 14 Tage), kann Hydrocortison wie sonst auch genommen werden.

Notfallausweis

Alle Patienten mit einer Nebenniereninsuffizienz brauchen einen Notfallausweis. Dies ist vor allem dann wichtig, wenn sie bei einem unerwarteten Ereignis von einem Arzt behandelt werden sollten, der Sie persönlich nicht kennt.

VON HIPPEL-LINDAU ERKRANKUNG - Leitfaden für Patienten und Ärzte - Hrsg. Verein für von der Hippel - Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien e.V., Nov. 2002

Autor: Prof. Dr. H. Neumann, Medizinische Universitätsklinik Freiburg

Beitrag: Veränderungen der Nebennieren / Phäochromozytome

Die Nebennieren sind kleine, etwa 3 x 2 x 2 cm im Durchmesser große Organe, die den Nieren aufsitzen. Sie bestehen aus einem Mark- und einem Rindenanteil. Phäochromozytome sind meist gutartige Tumoren des Nebennierenmarks. Dem Nebennierenmark gleichartiges Gewebe gibt es aber auch an anderen Stellen im hinteren Bauchraum, dort können sich solche Tumoren auch entwickeln; man nennt sie extraadrenale Phäochromozytome.

Etwa 20% der VHL-Patienten entwickeln Phäochromozytome. Phäochromozytome produzieren sog. Stresshormone (Noradrenalin und Adrenalin) im Überschuss und geben sie in die Blutbahn ab. Oft geschieht dies phasenweise. Die typischen Krankheitszeichen treten deshalb attackenartig auf. Schweißausbrüche, Kopfschmerzen und ein "Herzgefühl" (oft durch Pulsrasen) führen die Patienten zum Arzt. Häufig sind die Attacken dann vorbei, es lässt sich nichts mehr feststellen. Ist der Tumor noch aktiv, so findet sich ein erhöhter Blutdruck. Für die Patienten sind die Attacken unangenehm; Gefahren drohen ihnen durch die Herzbelastung und den stark erhöhten Blutdruck. Eigentlich bösartige (maligne) Phäochromozytome mit Metastasen sind bei der Von Hippel-Lindau Erkrankung extrem selten.

Die Diagnostik besteht zum einen in der Messung der Stresshormone, zum anderen im Nachweis der Tumoren als Raumforderungen. Stresshormone oder Katecholamine umfassen Adrenalin, Noradrenalin, Vanillinmandelsäure, Metanephriene und Normetanephriene, die im 24-Stunden-Urin oder im Blut (Plasma) gemessen werden können. Bildgebende Verfahren sind Ultraschalluntersuchung (Abb. 18), Computertomographie (Abb. 19), Kernspintomographie (Abb. 20), Metaiodobenzylguanidin (MIBG-) Szintigraphie (Abb. 20) und DOPA-Positronenemissionstomographie (DOPA-PET) (Abb. 20 und 21). Zu empfehlen sind die Messung von Noradrenalin, Adrenalin und Vanillinmandelsäure im 24-Stunden-Urin sowie eine Kernspintomographie des Bauchraumes in frontaler (coronarer) und horizontaler (transversaler) Ebene. Hierdurch lassen sich auch die hin und wieder außerhalb der Nebennieren gelegenen Phäochromozytome gut darstellen. Bei der Von Hippel-Lindau Erkrankung kommen Phäochromozytome nicht selten an mehreren Stellen (multipel) entweder gleichzeitig oder im Abstand vieler Jahre vor.

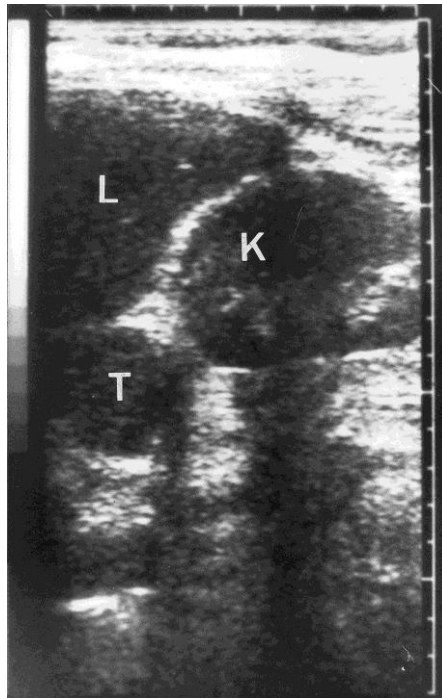


Abb. 18:
Ultraschalluntersuchung mit Darstellung eines Phäochromozytoms der rechten Nebenniere. Seitliche Ansicht mit Schnittbild eines liegenden Patienten, außerhalb des Bildes sind Kopf links und Füße rechts zu denken. Man sieht den Tumor (T), die Leber (L) und die Niere (K).

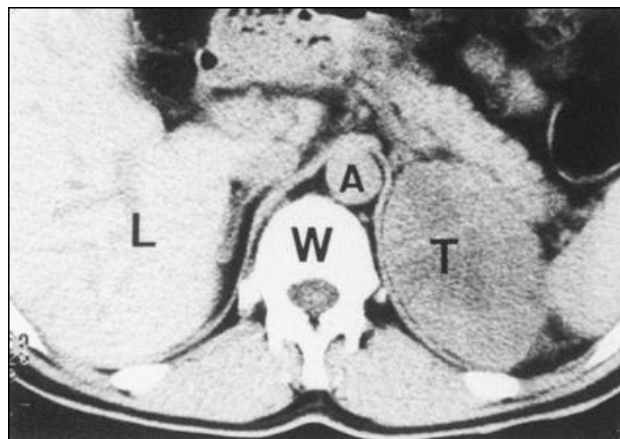


Abb. 19:
Computertomographie des Bauches mit Darstellung eines Phäochromozytoms. Das Phäochromozytom ist mit T markiert. Weitere markierte Organe und Strukturen sind L= Leber, W= Wirbelkörper, A = Aorta (Hauptschlagader im Bauch).

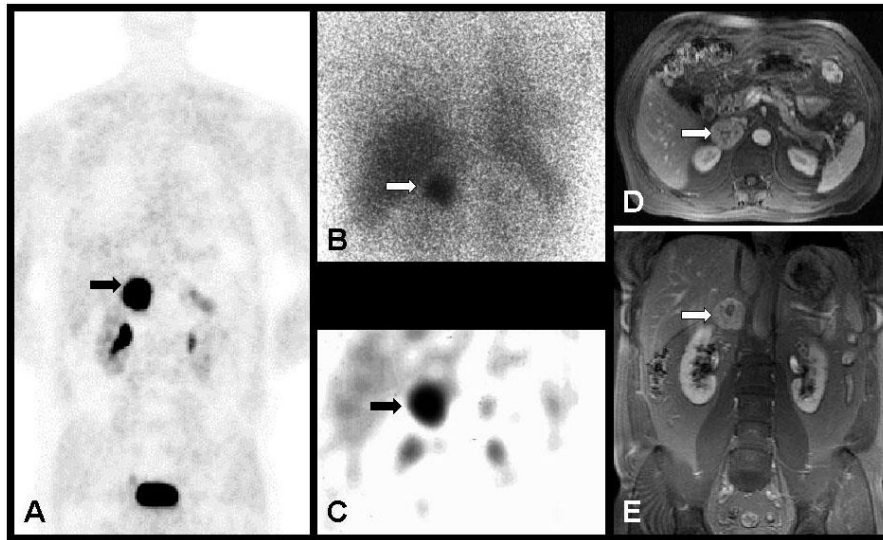


Abb. 20:
Darstellung eines Phäochromozytoms mittels verschiedener Techniken. Der Pfeil kennzeichnet das Phäochromozytom. A: 18Fluor-DOPA Positronenemissionstomographie (DOPA-PET), B und C: MIBG Szintigraphie in üblicher Technik (B) und mittels SPECT (C) (single photon emission computed tomography), D und E: Kernspintomographie in horizontaler (oder transversaler) Ebene (D) und frontaler (oder coronarer) Schnittebene (E). In A finden sich auch Anreicherungen in beiden Nierenbecken und der Harnblase (natürliche Ausscheidung des 18Fluor DOPA).

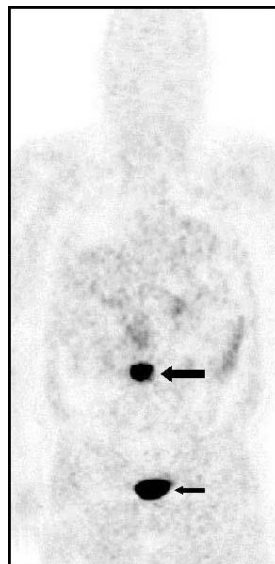


Abb. 21:
18Fluor DOPA-Positronenemissionstomographie (DOPA-PET) Phäochromozytoms außerhalb der Nebennieren. Der Tumor ist mit einem großen Pfeil, die Harnblase, über die die Substanz ausgeschieden wird, mit einem kleinen Pfeil gekennzeichnet. Er liegt in der Mittellinie und etwas weiter unten als die Nebennieren und ist daher klar außerhalb der Nebennieren gelegen.

Für die Operationsplanung ist es deshalb sehr wichtig zu wissen, ob nur ein oder mehrere Tumoren vorliegen. Deshalb sollte die Kernspintomographie durch eine MIBG-Szintigraphie oder eine DOPA-PET-Untersuchung ergänzt werden. Vor der Operation ist eine Vorbehandlung - eine Blockade der Wirkung der Stresshormone - beginnend etwa 7 Tage vor der Operation, notwendig. Wegen der Lage der Nebennieren im hinteren Oberbauch waren bis vor kurzem Operationen mit meist recht langen Schnitten üblich; dabei sind zwei Zugangswege möglich, nämlich ein Bauch- oder ein Flankenschnitt. In den letzten Jahren hat sich die "Schlüsselloch"-Operation, d. h. das endoskopische Operieren immer weiter entwickelt. Heute ist deshalb die laparoskopische Entfernung von Phäochromozytomen die zu empfehlende Behandlung. Weil oft beide Nebennieren Phäochromozytome entwickeln, sollte die Operation organerhaltend durchgeführt werden. Die Operation ist fast immer erfolgreich, d. h. die Tumoren können vollständig entfernt werden, was zu einem Verschwinden aller Beschwerden führt. Der jüngste VHL-Patient mit einem Phäochromozytom wurde in Freiburg beschrieben und war 4½ Jahre alt. Diesbezügliche Vorsorgeuntersuchungen empfehlen wir deshalb ab dem 6. Lebensjahr. In diesem Alter erscheint eine Sonographie zusammen mit der Bestimmung der Katecholamine im 24-Stunden-Urin ausreichend, um die Probleme, die mit einer Kernspintomographie bei Kindern auftreten können, zu umgehen.

Es ist anzumerken, dass Phäochromozytome in der Schwangerschaft durch den Druck des größer werdenden Kindes vereinzelt zu Komplikationen mit schweren Hochdruckkrisen geführt haben. Die Behandlung ist in solch einer Situation besonders schwierig. Jedoch kann im mittleren Schwangerschaftsdrittel eine endoskopische Phäochromozytom-Operation durchaus gewagt und erfolgreich - für Mutter und Kind - durchgeführt werden.

VHL-Rundbrief Nov./ 2001; Heft 4; Jahrgang 2
Zusammenfassung Vorträge Informationsveranstaltung Berlin 2001
Vortrag Prof. Dr. H.P.H. Neumann, Klinikum der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg, Abteilung Innere Medizin IV, Schwerpunkt Nephrologie
Thema: Diagnostik von VHL-assoziierten Tumoren von Nieren,
Nebennieren und Pankreas.

Prof. Neumann ist seit langem auf dem Gebiet der VHL-Erkrankung tätig. Sein Engagement gilt seit vielen Jahren nicht nur der Erforschung und Behandlung, sondern auch Aufklärung und Information der Patienten. Er ist Mitglied unseres wissenschaftlichen Beirats wie auch in der amerikanischen Selbsthilfegruppe.

...

Der Schwerpunkt des Vortrages von Prof. Neumann lag bei der Diagnose und Therapie der Phäochromozytome („Phäos“). Phäos treten zu neunzig Prozent in den Nebennieren auf; zehn Prozent sind „extra adrenal“ gelegen, d.h. außerhalb der Nebennieren in den Paraganglien. Symptome die auf ein Phäo hinweisen können, sind u.a. hoher Blutdruck, starkes Schwitzen, Herzrasen.

Für die Diagnostik von Phäos gibt es verschiedene Untersuchungsmethoden. Prof. Neumann berichtete über eine Studie an der Uniklinik in Freiburg über die Aussagekraft der verschiedenen möglichen Diagnoseverfahren. Dabei wurde festgestellt, dass eine Ultraschalluntersuchung bei den bildgebenden Verfahren schlechte Resultate erzielt. Mit Hilfe des Ultraschalls wurden weniger als fünfzig Prozent entdeckt. Für eine CT Untersuchung waren diese Ergebnisse deutlich besser (etwa 75%) aber nicht zufriedenstellend. Mit Hilfe der MIBG-Szintigraphie und des Kernspins (MRT) wurden hingegen mit 95 Prozent fast alle Tumoren diagnostiziert.

Unter den Laboruntersuchungen ist eine Blutuntersuchung (Noradrenalin und Adrenalin im Plasma) wenig aussagefähig. Hingegen sind die Ergebnisse für die Bestimmung der Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin und Vanillinmandelsäure) im 24-Stunden Urin sehr gut.

In Freiburg werden daher folgende Diagnoseverfahren eingesetzt: die 24-Stunden Blutdruckmessung, der 24-Stunden Urin, das Kernspin sowie vor der Operation die MIBG Szintigraphie, um mögliche weitere Tumoren zu entdecken.

Prof. Neumann berichtete über eine Studie, bei der die sogenannte „DOPA-PET Untersuchung“ bei Phäos zur Anwendung kam. Dr. Högerle aus der Abteilung für Nuklearmedizin in Freiburg hat dieses spezielle Verfahren untersucht und in Freiburg weltweit zum ersten Mal eingesetzt. Bei der Positronen Emissions Tomographie (PET) handelt es sich um eine Art strahlentechnisches Verfahren (ähnlich der MIBG Szintigraphie wird eine radioaktiv markierte Substanz eingesetzt), das dreidimensionale Bilder ermöglicht. Dem Patienten wird radioaktiv markiertes DOPA gespritzt. Dieser Marker reichert sich im Körper dort an, wo Adrenalin bzw. Noradrenalin im Überschuss gebildet werden. Die Bilder werden mit Hilfe einer Gammakamera erstellt.

Die Operation sollte endoskopisch (Schlüsselloch-Technik) und wenn irgend möglich organerhaltend durchgeführt werden. Prof. Neumann berichtete, dass diese Operationsmethode seit kurzem auch in Freiburg bei Phäos zur Anwendung kommt. Die Patienten sollten so weit möglich immer endoskopisch operiert werden, da der nach-operative Heilungsprozess für den Patienten deutlich angenehmer sei....

VHL-Rundbrief Nov./2000; Heft 4; Jahrgang 1

Zusammenfassung Vorträge Informationsveranstaltung Koblenz 2000

Vortrag PD Dr. M.K. Walz, Chefarzt der Klinik für Chirurgie und des Zentrums für Minimal Invasive Chirurgie; Kliniken Essen-Mitte

Thema: Chirurgie der Nebennieren und der Paraganglien; moderne Verfahren

Herr Priv.-Doz. Dr. Walz referierte in seinem Vortrag – auf sehr anschauliche und anregende Weise – über die Chirurgie der Nebennieren und der Paraganglien. Bei VHL-Betroffenen treten häufig Tumoren im Nebennierenmark auf, sogenannte Phäochromozytome. Diese Tumoren können jedoch auch außerhalb der Nebennieren auftreten; dort werden sie als Paragangliom bezeichnet. Sie produzieren Stresshormone (Adrenalin und Noradrenalin), die von den Tumoren in den Blutkreislauf abgegeben werden. Dies kann zu stark erhöhten Blutdruckwerten, zum Herzrasen und zum vermehrten Schwitzen führen.

Herr Priv.-Doz. Dr. Walz hat ein Verfahren entwickelt, bei dem mit Hilfe der „Schlüssellochchirurgie“ operiert wird. Dabei sind nur ganz kleine Einschnitte in die Haut nötig. In diese Hautöffnungen werden wenige Millimeter große Metallhülsen gesteckt, durch die man dann mit einer Art Fernsehkamera in den Körper sehen und gleichzeitig operieren kann. Der Eingriff dauert etwa 90 bis 120 Minuten, am Ende wird der Tumor in einen kleinen Plastikbeutel gesteckt, der dann durch eine der Hautöffnungen herausgezogen wird. Mittlerweile wird dieses Verfahren auch - so weit möglich - organerhaltend durchgeführt, was für VHL-Betroffene sehr bedeutsam ist.

Um Blutdruckkrisen während des Eingriffs zu vermeiden, werden über mehrere Tage hochdosiert blutdruckstabilisierende Medikamente (sogenannte α -Blocker) gegeben. Dies geschieht bereits während des stationären Aufenthalts.

Bei keinem der Patienten war bisher eine Blutübertragung nötig. Auch kamen typische operativen Komplikationen wie Nachblutungen oder Infektionen bisher nicht vor. Außerdem ist der Schmerzmittelbedarf sehr gering.

Auch bei Phäochromozytomen, die sich außerhalb der Nebennieren entwickelt haben, den sogenannten Paragangliomen, können heute endoskopische Verfahren angewandt werden. Dabei richtet sich das Operationsverfahren vorrangig nach der Lokalisation des Tumors. Vor jeder Nebennierenoperation sollte durch eine MIBG-Szintigraphie vorher abgeklärt werden, ob neben den Phäochromozytomen noch Paragangliome vorliegen.

VHL-Rundbrief Feb./2000, Heft 1

Die endoskopische Operation beim Phäochromozytom

Von Priv.-Doz. Dr. M.K. Walz, Chefarzt der Klinik für Chirurgie und des Zentrums für Minimal Invasive Chirurgie Kliniken Essen-Mitte, Henricistraße 92; 45136 Essen;
Tel.: 0201 – 1741809; FAX.: 0201 – 1741812; E-Mail: martin.walz@uni-essen.de

Phäochromozytome sind Tumoren, die meistens in der Nebenniere entstehen. Sie produzieren Stresshormone (Adrenalin und Noradrenalin), die von den Tumoren in den Blutkreislauf abgegeben werden. Dies kann zu stark erhöhten Blutdruckwerten, zum Herzrasen, zur plötzlichen Blässe und zum vermehrten Schwitzen führen. Damit haben diese Tumoren gefährliche Nebenwirkungen, und sollten bald operiert werden.

Die Nebennieren sind Drüsen, die versteckt mitten im Körper liegen. Sie sind von den großen inneren Organen (Leber, Milz, Magen, Bauchspeicheldrüse, Nieren) umgeben und befinden sich außerdem direkt neben der Bauchschlagader und der unteren Hohlvene. Diese besondere anatomische Lage macht operative Eingriffe an diesen Organen verhältnismäßig kompliziert, weshalb sie meistens von Spezialisten durchgeführt werden. In der Vergangenheit konnten die Nebennieren nur operiert werden, in dem man einen relativ großen, ca. 20 - 25 cm langen Leibschnitt entweder an der Bauchdecke längs- oder querverlaufend oder am Rücken vornahm. Beim hinteren Schnitt war auch die Entfernung der 11. oder 12. Rippe erforderlich. Natürlich sind derart große Operationswunden für den Patienten mit erheblichen, manchmal auch chronischen, postoperativen Schmerzen verbunden.

In den letzten Jahren sind erhebliche Fortschritte auf dem Gebiet der Nebennierenchirurgie erzielt worden. So ist es inzwischen möglich, diese Organe und die darin befindlichen Tumoren – also auch die Phäochromozytome - mit Hilfe der "Schlüssellochchirurgie" zu operieren. Dabei sind nur noch kurze Einschnitte in die Haut nötig. In diese Hautöffnungen werden wenige Millimeter große Metallhülsen gesteckt, durch die man dann mit einer Art Fernsehkamera in den Körper sehen und gleichzeitig operieren kann. Eine dieser neuen Methoden, die wir "posteriore retroperitoneoskopische Adrenalektomie" genannt haben, wurde von uns in Essen 1994 entwickelt und ist von uns inzwischen über 150-mal erfolgreich angewandt worden (Abb. 1).

Die meisten unserer Patienten litten an einseitigen, kleinen, weniger als 5 - 6 cm messenden, gutartigen, hormonproduzierenden Tumoren der Nebenniere. Bei 30 Patienten lag ein Phäochromozytom vor. Grundsätzlich ist bei diesen Patienten eine besonders sorgfältige Vorbereitung auf die Operation notwendig. Um Blutdruckkrisen während des Eingriffs zu vermeiden, werden über mehrere Tage hochdosiert blutdruckstabilisierende Medikamente (sogenannte α -Blocker) gegeben. Dies geschieht bereits während des stationären Aufenthalts.

Die Operation wird in Vollnarkose durchgeführt. Um zur Nebenniere zu gelangen benötigen wir nur 3 Hautöffnungen, eine 10 Millimeter und zwei 5 Millimeter lang. Der Eingriff dauert etwa 90 bis 120 Minuten, am Ende wird der Tumor in einen kleinen Plastikbeutel gesteckt, der dann durch eine der Hautöffnungen herausgezogen wird. Auf diese Weise wird eine Streuung der Tumorzellen sicher vermieden. Am Operationstag darf der Patient aufstehen, trinken und essen, die stationäre Behandlung ist nach etwa drei Tagen beendet. Bei keinem unserer Patienten war bisher eine Blutübertragung nötig. Auch kamen typische operativen Komplikationen wie Nachblutungen oder Infektionen bisher nicht vor. Vor allem aber hat uns der niedrige postoperative Schmerzmittelbedarf überrascht: so hat die Hälfte unserer Patienten nach der Operation überhaupt kein Schmerzmittel verlangt und die andere Hälfte nur eine einmalige Gabe innerhalb der ersten Stunden benötigt. Letztlich spielt die Kosmetik auch eine wichtige Rolle, tatsächlich bleiben nach diesem Eingriff kaum sichtbare Narben übrig.

Inzwischen haben wir unsere Operationstechnik noch weiter verfeinert. So ist es nun in geeigneten Situationen möglich, nur das krankhafte Tumorgewebe und nicht - wie früher üblich - die gesamte Nebenniere auf der betroffenen Seite zu entfernen. Auf diese Weise behält der Patient gesunde Organanteile, was in seinem weiteren Leben durchaus bedeutsam werden kann. Besonders wichtig ist dieses organerhaltende Operationsverfahren für Patienten mit beidseitigen Nebennierentumoren, z.B.

von Hippel-Lindau- oder MEN II-erkrankte Patienten mit beidseitigen Phäochromozytomen oder der Anlage, beidseitige Phäochromozytome zu entwickeln. Früher hat man in solchen Fällen fast ausnahmslos beide Nebennieren komplett entfernt, woraufhin die Betroffenen eine lebenslange Hormonsubstitution durchführen mußten. Heute kann man dies vermeiden, indem man Teile des gesunden Organs an Ort und Stelle beläßt. Wir haben diese organerhaltende endoskopische Operationstechnik - zum Teil unter Zuhilfenahme der intraoperativen Ultraschalluntersuchung - mittlerweile bei über 30 Patienten erfolgreich angewandt. Bei allen wurde das hormonproduzierende Tumorgewebe vollständig entfernt. Drei Patienten mit beidseitigen Tumoren haben funktionierende, gesunde Nebennierenreste, so daß sie keiner Hormonsubstitution bedürfen.

Auch bei Phäochromozytomen, die sich außerhalb der Nebennieren entwickelt haben, den sogenannten Paragangliomen, können heute endoskopische Verfahren angewandt werden. Dabei richtet sich das Operationsverfahren vorrangig nach der Lokalisation des Tumors. Es muß also in jedem Einzelfall festgelegt werden, wie man am schonendsten zu dem Paragangliom gelangt. Dies kann entweder - so wie bei der Nebenniere - von hinten oder auch einmal von der Seite oder von vorne am bestem sein.

Insgesamt gesehen stehen mit den neuen endoskopischen Operationsverfahren sichere und sehr schonende Methoden zur Verfügung, die leider noch nicht überall angeboten werden können.

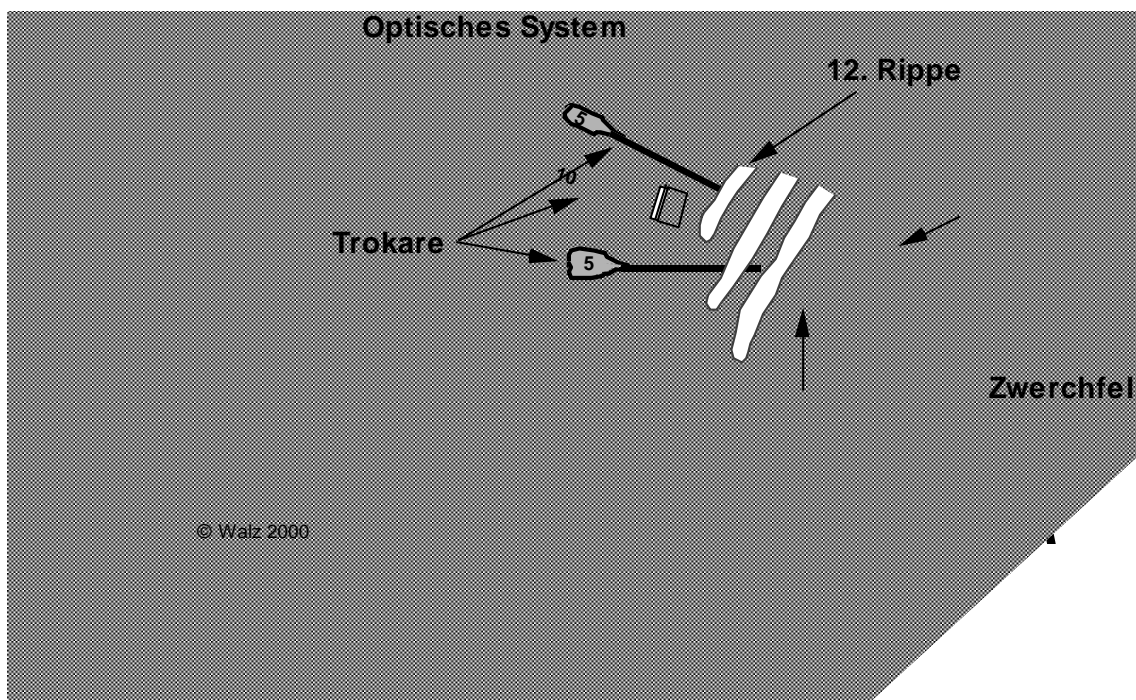


Abb. 1:
Schematische Darstellung der anatomischen Situation und der Operationstechnik bei der retroperitoneoskopischen Adrenalectomie.