

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. Henning Dralle, FRCS)

**Klinische und pathophysiologische Untersuchungen zur
adrenokortikalen Stresskompetenz
nach bilateral subtotaler Adrenaektomie**

Habilitation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med. habil.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Dr. med. Michael Brauckhoff
geboren am 10. Januar 1966 in Erfurt

Gutachter:

- | | | |
|----|---------------------------------|----------------------------------------|
| 1. | Prof. Dr. H. Dralle, Halle | Datum der Verteidigung: 23.05.2006 |
| 2. | Prof. Dr. A. Frilling, Essen | |
| 3. | Prof. Dr. H. Lehnert, Magdeburg | Datum der Beschlussfassung: 11.07.2006 |

urn:nbn:de:gbv:3-000010579

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000010579>]

Referat

Einleitung

Die moderne Nebennierenchirurgie wird von zwei wesentlichen Entwicklungen geprägt: der Einführung der minimal-invasiven Operationstechnik und der Durchführung nebennierenrindenerhaltender Operationen insbesondere bei den sich häufig bilateral manifestierenden hereditären Phäochromozytomen. Systematische Untersuchungen zur funktionserhaltenden Nebennierenchirurgie beim Menschen wurden bislang jedoch nicht durchgeführt.

Zielsetzung:

Untersuchungsziel war erstens, aufzuklären, ob es eine für eine suffiziente adrenokortikale Stresskompetenz „kritische“ adrenale bzw. adrenokortikale Restmenge gibt und wie diese intraoperativ ausreichend genau bestimmt werden kann sowie mögliche funktionelle und morphologische Kompensationsmechanismen nach partieller (>50% normales Nebennierengewebe; unilaterale Operation) bzw. subtotaler Adrenalektomie (<50% normales Nebennierengewebe; bilaterale Operation) beim Menschen nachzuweisen. Weiterhin sollten die operativen Ergebnisse der partiellen Adrenalektomie mit den Ergebnissen der totalen Organentfernung, insbesondere unter Berücksichtigung des Zugangs (konventionell vs. minimal-invasiv) verglichen werden.

Material und Methoden:

In der klinisch angelegten Untersuchung mit teilweise retro- und prospektiver Datenerfassung wurde bei 47 Patienten, die partiell bzw. subtotal adrenalektomiert wurden (50 Operationen, 57 partielle Adrenalektomien), das adrenale Restvolumen ermittelt und mit biochemischen Funktionsuntersuchungen zur adrenokortikalen Hormonsynthesekapazität (Schwerpunkt: adrenokortikale Stresskompetenz) sowie klinischen Ergebnissen korreliert. Bei einer Subgruppe wurde die Genauigkeit der intraoperativen Größenbestimmung der adrenal Reste mittels indirekter computer-tomographischer Volumetrie kontrolliert.

Wesentliche Ergebnisse:

- 1.) Die partielle Adrenalektomie wies gegenüber der totalen Adrenalektomie, unabhängig vom operativen Zugang und der Diagnose keine Nachteile auf (keine Unterschiede bei Operationsdauer, Komplikationsrate, intraoperativen hämodynamischen Parametern).
- 2.) Eine exakte intraoperative absolute Größenbestimmung des adrenal Geweberestes war nur eingeschränkt möglich.
- 3.) Sowohl nach subtotaler als auch partieller Adrenalektomie war die adrenokortikale Stresskompetenz unmittelbar postoperativ bei >80% der Patienten kompromittiert. Innerhalb von 3 Monaten kam es bei fast allen Patienten zu einer kompletten Restitution der adrenokortikalen Stresskapazität.
- 4.) Parallel zur funktionellen adrenokortikalen Restitution war innerhalb von drei Monaten eine, allerdings statistisch nicht signifikante Volumenzunahme der adrenal Gewebereste bei einem Teil der Patienten nachweisbar.
- 5.) Zwischen adrenal Restmenge und adrenokortikaler Stresskompetenz war eine positive Korrelation nachweisbar. Durch Extrapolation wurde für eine suffiziente adrenokortikale Stresskapazität eine kritische Restmenge von 10% des normalen adrenal Gesamtvolumens errechnet.
- 6.) Die Vermeidung der adrenokortikalen Hormonsubstitution war mit einer besseren Beurteilung der subjektiven Leistungsfähigkeit in Beruf und Freizeit sowie einer geringeren postoperativen Morbidität assoziiert.

Schlussfolgerungen:

Bei ACTH-unabhängigen Nebennierentumoren, insbesondere bei familiären Phäochromozytomen sollte stets eine partielle bzw. subtotale Adrenalektomie erwogen, allerdings nur bei ausreichend großem adrenal Restgewebe (>10-15%) durchgeführt werden. Die relative Volumenbestimmung (25%, 33%, 50%) des adrenal Restgewebes bezogen auf eine normale Nebenniere ist für den klinischen Gebrauch ausreichend. Unmittelbar postoperativ weisen die meisten Patienten eine bei unkompliziertem Verlauf allerdings klinisch irrelevante Einschränkung der adrenokortikalen Stresskapazität auf. Eine exogene Hormonzufuhr sollte nur in Ausnahmefällen erfolgen, um die funktionelle Restitution des adrenal Restgewebes nicht zu gefährden.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1	2
1.2	2
1.3	4
2. Fragestellungen	7
3. Patienten und Methoden	8
3.1	8
3.2	15
3.2.1	16
3.2.2	16
3.2.3	17
3.3	17
3.4	19
3.4.1	19
3.4.1.1	19
3.4.1.2	20
3.4.1.3	20
3.4.1.4	20
3.4.1.5	21
3.4.2	22
3.5	22
3.5.1	22
3.5.2	24
3.5.2.1	24
3.5.2.2	25
3.5.2.3	25
3.6	27
3.7	27
3.8	28
4. Ergebnisse	29
4.1	29
4.1.1	32
4.2	40
4.2.1	40
4.2.2	43
4.2.3	45
4.3	47
4.3.1	47

4.3.2	Adrenokortikale Stresskapazität nach bilateral subtotaler Adrenalektomie	49
4.3.2.1	Funktionelle Restitution der adrenokortikalen Stresskapazität	51
4.3.2.2	Korrelation von adrenokortikaler Stresskapazität und adrenalem Restvolumen bei Patienten mit Phäochromozytom	56
4.3.2.3	Adrenokortikales Funktionsprofil	58
4.4	Rezidiventwicklung und Rezidivtherapie	63
4.5	Subjektive Patienteneinschätzungen im Follow-up	65
5.	Diskussion	68
5.1	Ergebnisse der organerhaltenden Nebennierenchirurgie beim zentralen ACTH-abhängigen Hyperkortisolismus (Morbus Cushing)	69
5.2	Ergebnisse der organerhaltenden Nebennierenchirurgie beim familiären Phäochromozytom	72
5.3	Operationstechnische Aspekte der partiellen Adrenalektomie	76
5.4	Restitution der adrenokortikalen Funktion nach bilateral subtotaler Adrenalektomie	79
5.4.1	Klinische Ergebnisse	79
5.4.2	Mechanismen der funktionellen adrenokortikalen Restitution	83
5.5	Methodische Aspekte der residuellen adrenalen Größenbestimmung	86
5.6	Korrelation zwischen adrener Restmenge und postoperativer Kortisolstimulierbarkeit bei Patienten mit Phäochromozytom	88
5.7	Ipsilaterale Lokalrezidivrate nach partieller bzw. subtotaler Adrenalektomie und therapeutisches Management	89
5.7.1	Adrenokortikale Erkrankungen	89
5.7.1.1	Primärer Hyperaldosteronismus	89
5.7.1.2	Nicht-ACTH abhängiger, primärer Hyperkortisolismus	91
5.7.1.3	ACTH-abhängiger, sekundärer Hyperkortisolismus	91
5.7.2	Adrenomedulläre Erkrankungen	92
5.7.3	Nebennierenmetastasen	95
6.	Zusammenfassung	96
7.	Literaturverzeichnis	98
8.	Thesen der Habilitationsschrift	108
9.	Lebenslauf	110
10.	Eidesstattliche Erklärung	111
11.	Danksagung	112

Verzeichnis der Abkürzungen

AAV, absolutes adrenales Volumen
ACC, adrenokortikales Karzinom
ACTH, adrenokortikotropes Hormon (adrenocorticotropic hormone)
AGS, adrenogenitales Syndrom
AE, Adrenalektomie
AKAT, adrenokortikale Autotransplantation
AKSK, adrenokortikale Stresskompetenz
ALDO, Aldosteron
AMH, adrenomedulläre Hyperplasie
ASA, American Society of Anaesthesiologists
AsP, adrenal secretory protease
AVGC, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie
BL, bilateral
BMI, body mass index
BPC, bilaterale Phäochromozytome
BTAE, bilateral totale Adrenalektomie
CE, Cholezystektomie
CGRP, calcitonin gene related peptide
CRC, kolorektales Karzinom
CRH, Kortikotropin stimulierendes Hormon (corticotropin releasing hormone)
CT, Computertomographie
DHEAS, Dehydroepiandrosteronsulfat
DNA, Desoxyribonukleinsäure
EGF, epidermaler Wachstumsfaktor
FC, Fluorkortison
FPC, familiäres Phäochromozytom
GIST, gastrointestinaler Stromatumor
HC, Hydrokortison
ID, Identifikation
IGF, Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor
IOUS, intraoperative Ultraschalluntersuchung
KORT, Kortisol
Konv, konventionell
LAP, laparoskopischer Zugang
LAPant, anterior-laparoskopischer Zugang
LAPlat, lateral-laparoskopischer Zugang
LUM, offen-lumbaler Zugang
M, multifokal
MB, musculus brachialis
MEN 1 oder 2, Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1 oder 2
MHH, Medizinische Hochschule Hannover

MIC, minimal-invasive Chirurgie
ML, Myelolipom
MLU, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
MQF, musculus quadriceps femoris
MRA, musculus rectus abdominis
NF1, Neurofibromatose Typ 1
NNM, Nebennierenmetastase
NNRA, Nebennierenrindenadenom
NNRH, Nebennierenrindenhyperplasie
NNRI, Nebennierenrindeninsuffizienz
NNV, Nebennierenvene
N-POMC, N-terminales Fragment des Proopiomelanokortin
n.s., nicht signifikant
OPD, Operationsdauer
OT, offen-transabdominaler Zugang
PAE, partielle Adrenalektomie
PBA, Phenoxybenzamin
PC, Phäochromozytom
PHAS, primärer Hyperaldosteronismus
PHK, primärer Hyperkortisolismus
POMC, Proopiomelanokortin
RAV, relatives adrenales Volumen
RTAV, relatives totales adrenales Volumen
RET, RET-Protoonkogen
RETRO, retroperitoneoskopischer Zugang
RIA, Radioimmunoassay
RPAE, partielle Rezidivadrenalektomie
RTAE, totale Rezidivadrenalektomie
SA, Standardabweichung
SDH B bzw. D, Succinyldehydrogenase Subtypen B bzw. D
SF 1, steroidogenic factor 1
SPC, sporadisches Phäochromozytom
STAE, subtotale Adrenalektomie
TAE, totale Adrenalektomie
TAPP, transperitoneale präperitoneale Hernioplastie
TAR, tiefe anteriore Rektumresektion
UAE, unilaterale Adrenalektomie
UL, unilateral
VHL 2, von Hippel-Lindau Erkrankung Typ 2
17-OHP, 17-Hydroxyprogesteron

1 Einleitung

Nach unilateraler Adrenalektomie (UAE) wird die adrenokortikale Stresskompetenz (AKSK) in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Erkrankung in der Regel vollständig von der kontralateralen Nebenniere gewährleistet. Nach bilateral totaler Adrenalektomie (BTAE) resultiert demgegenüber eine komplette (primäre) Nebennierenrindeninsuffizienz (NNRI), die eine lebenslange, stressadaptierte Substitution von Gluko- und Mineralokortikoiden erfordert [2]. Dies führt, in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Erkrankung, bei 25% bis 75% der Patienten zu einer Minderung der Lebensqualität [60,94,104,124]. Es besteht darüber hinaus für diese Patienten das Risiko einer akuten und lebensbedrohlichen Addison-Krise während schwerer Erkrankungen, nach großen Operationen oder schweren Unfällen. Der Verlust des adrenomedullären Gewebes hat demgegenüber keine wesentliche klinische Relevanz [2].

Um die Risiken und Nachteile der BTAE zu vermeiden, stehen grundsätzlich zwei Optionen zur Verfügung:

- (a) die auto- oder heterologe Transplantation von adrenokortikalem Gewebe und
- (b) die organ- und funktionserhaltende Adrenalektomie (AE)

Während eine heterologe Transplantation von Nebennierenrindengewebe bislang beim Menschen noch nie durchgeführt wurde, liegen für die adrenokortikale Autotransplantation (AKAT) weder bei adrenokortikalen (Morbus Cushing) noch bei adrenomedullären (Phäochromozytome (PC)) Erkrankungen befriedigende klinische Ergebnisse vor (mittlere Erfolgsrate: ca. 30%) [1,27,29,44,56,64,68,75,80,84,88,103].

Derzeit bietet nur die nebennierenrindenerhaltende Nebennierenresektion, bei der funktionstüchtiges adrenokortikales Gewebe in situ belassen wird, die Möglichkeit, die endogene adrenokortikale Funktion, zumindest bei ACTH-unabhängigen Nebennierenerkrankungen, insbesondere bei PC, in einem hohen Prozentsatz zu erhalten und den betroffenen Patienten eine lebenslange exogene hormonelle Substitutionstherapie zu ersparen [1,11,69,85,99,128,129,132,137,138].

Mit dem Erhalt der Organfunktion durch Belassen von normalem Nebennierengewebe ist jedoch, u.a. krankheitsspezifisch determiniert, das Risiko einer Rezidivkrankung verknüpft. Dies ist und war für eine Reihe von Chirurgen und Endokrinologen, u.a. auch wegen der potentiellen Gefahr der Malignitätsentwicklung, Anlass, eine organerhaltende AE eher abzulehnen [Diskussion zu 14,30,68], insbesondere auch

unter Hinweis auf die exzellenten Möglichkeiten der hormonellen Substitutionstherapie [145]. Bei der Diskussion zwischen BTAE und organerhaltender Chirurgie bei syn- oder metachron auftretenden bilateralen Nebennierenerkrankungen, d.h. der Kontroverse zwischen vollständigem Funktionsverlust versus Rezidivrisiko muss jedoch unbedingt die zugrunde liegende Erkrankung berücksichtigt werden. Insbesondere bei den adrenomedullären Erkrankungen liegt, entsprechende Expertise vorausgesetzt, allgemein ein günstiges Verhältnis zwischen Erfolgsrate (zwischen 80-90%) und Rezidivrate (10-20% innerhalb von 10-20 Jahren) vor [Übersichten in: 16,17,139].

1.1 Definition: partielle bzw. subtotale Adrenalectomie

Der Begriff der subtotalen AE (STAE) ist bisher nicht einheitlich definiert und oft synonym mit dem Begriff der partiellen AE (PAE) verwendet worden. Da die Nebennieren paarig angelegt sind, könnte aus funktioneller Sicht schon eine UAE als subtotale Organentfernung angesehen werden. Klinisch hat sich der Begriff der STAE jedoch nur für die partielle uni- oder bilaterale Organresektion durchgesetzt.

Um der funktionellen Relevanz organerhaltender bilateraler Nebennierenresektionen Rechnung zu tragen, wird in der vorliegenden Arbeit zwischen PAE und STAE unterschieden. Unilaterale organerhaltende Nebennierenresektionen bei intakter kontralateraler Nebenniere werden als PAE bezeichnet (adrenales Restgewebe >50%, einseitige Operation). Der Begriff der STAE wird hier nur für bilaterale Einriffe mit uni- oder bilateral partieller Nebennierenresektionen verwendet (adrenales Restgewebe in der Regel <50%).

Da bilaterale Nebennierenerkrankungen nicht immer synchron auftreten, kann die bilateral funktionserhaltende Operation sowohl synchron als auch metachron durchgeführt werden. Im letzteren Fall bestehen grundsätzlich die Varianten, Nebennierenreste nur bei der ersten oder nur bei der zweiten oder aber bei beiden Operationen zu belassen.

1.2 Historische Entwicklung und Ergebnisse der partiellen bzw. subtotalen Adrenalectomie

Die wahrscheinlich erste Beschreibung einer partiellen Nebennierenresektion beim Menschen stammt aus dem Jahr 1936 vom amerikanischen Urologen Hugh H. Young (1870-1945) [87,144], der sie bei Patientinnen mit virilisierender bilateraler Nebennierenhyperplasie im Rahmen eines kongenitalen adrenogenitalen Syndroms

durchführte. Die Resektion erfolgte mit einem Skalpell nach Freilegung der Nebenniere über einen lumbalen Zugang. Zur Blutstillung wurde der Nebennierenrest ligiert [144]. Zu dieser Zeit war die Erhaltung der Nebennierenrindenfunktion (durch UAE oder STAE mit ein- oder beidseitiger Organerhaltung) ohne Alternative, da exogen substituierbares Kortisol erst 1948 klinisch eingeführt wurde, nachdem erst ca. 10 Jahre zuvor überhaupt die Isolierung von Glukokortikoiden (Rinderkortison) gelungen war, eine Leistung, für die 1950 der in Polen geborene Schweizer Chemiker Tadeus Reichstein (1897-1996) und die Amerikaner Philip Showalter Hench (1896-1965) und Edward Calvin Kendall (1886-1972) mit dem Nobelpreis geehrt wurden [78,113].

Auch nach klinischer Einführung von Hydrokortison blieb für zahlreiche Chirurgen die subtotale Nebennierenresektion bei bilateralen Erkrankungen von Interesse. Bevor in den sechziger und siebziger Jahren des 20. Jahrhunderts die mikrochirurgische Hypophysenchirurgie risikoarm und mit hoher Erfolgsquote etabliert wurde [57], war beim ACTH-abhängigen Morbus Cushing die Nebennierenchirurgie Therapie der ersten Wahl. In dieser Zeit wurden zahlreiche Untersuchungen angestellt, die die BTAE (mit oder ohne AKAT) mit der STAE beim Morbus Cushing verglichen [32,48,105,141]. In den meisten dieser Studien wurden, von einigen wenigen Berichten abgesehen [44], sowohl für die AKAT als auch die STAE nicht nur mit Erfolgsraten (Vermeidung der NNRI) um 10-30% enttäuschende funktionelle Ergebnisse sondern auch, in Abhängigkeit von der Nachbeobachtungsdauer, hohe Rezidivraten bis über 30% festgestellt [32,141]. Außerdem zeigte sich bei den wenigen Patienten, die ohne dauerhafte Hormonsubstitution leben konnten, in mehr als 80% eine eingeschränkte adrenokortikale Stresskompetenz (AKSK) [79], so dass vielfach die BTAE als Standardtherapie für Patienten mit Morbus Cushing angesehen wurde [94,104,141] bzw. (bei Versagen der hypophysären Therapie bzw. bei ektopter ACTH-Produktion) wird [89].

Erste Berichte über STAE bei familiären Phäochromozytomen (FPC) stammen aus den 1970er und 1980er Jahren [47,69,111,128,129]. Insbesondere in der USA wurde von vielen Chirurgen zunächst generell die BTAE, unabhängig davon, ob eine simultane bilaterale Manifestation vorlag, bevorzugt, da die Häufigkeit einer syn- oder metachronen bilateralen Manifestation bei Patienten mit FPC über 50% liegt und das in dieser Zeit noch hohe PC-assoziierte Morbiditäts- und Letalitätsrisiko selbst eine prophylaktische BTAE zu rechtfertigen schien [51,128]. Weitere Untersuchungen zeigten jedoch bald, dass bei Auftreten eines kontralateralen PC nach UAE aufgrund des postoperativen Überwachungsprogramms, dem die Patienten unterliegen und der damit verknüpften frühzeitigen Diagnose des kontralateralen Rezidivs, nicht mit einem erhöhten Morbiditätsrisiko gerechnet werden muss [51,83]. Dies führte dann zunächst

dazu, dass bei zunächst nur unilateraler Manifestation von FPC auch nur die erkrankte Nebenniere entfernt wurde [83,125]. Parallel zu dieser Entwicklung wurden erste Erfahrungen mit der STAE bei FPC veröffentlicht [47,69,128,129]. Im Gegensatz zum Morbus Cushing lagen die funktionellen Erfolgsraten (Vermeidung der NNRI) nach STAE mit 80-90% deutlich höher [Übersicht in 16]. Eher enttäuschend waren dagegen, ähnlich wie beim Morbus Cushing die Ergebnisse der AKAT (mittlere Erfolgsquoten um 20-30% [Übersicht in 16]).

Vor allem außerhalb der USA ist in den letzten 10-20 Jahren, insbesondere seit Einführung der minimal-invasiven Verfahren in die Nebennierenchirurgie, eine Zunahme an Publikationen zur PAE bzw. STAE bei einer Vielzahl von Erkrankungen (fokale oder disseminierte Formen des adrenalen Hyperkortisolismus oder Hyperaldosteronismus, sporadische PC (SPC), Inzidentalome, Nebennierenmetastasen) zu verzeichnen [Übersichten in 17,139]. Da größere systematische bzw. vergleichende Analysen zum Wert der STAE bislang allerdings nicht durchgeführt wurden, wird die Durchführung organerhaltender Nebennierenresektionen nicht nur bei primär unilateral auftretenden Nebennierentumoren sondern generell, insbesondere von US-amerikanischen Chirurgen kontrovers diskutiert [Diskussion zu 14,30,68].

1.3 Prädiktoren der funktionellen Ergebnisse nach subtotaler Adrenalectomie

In den meisten Publikationen zur subtotalen Nebennierenresektion wurden neben chirurgischen Ergebnissen in der Regel zwei funktionelle Parameter (Erfolgsrate (Vermeidung der NNRI), Rezidivrate) gegenübergestellt. Als Therapieerfolgsrate wird allgemein das Verhältnis der Patienten, die keine adrenokortikale Hormonsubstitution benötigen zum Gesamtkollektiv definiert. Nur in wenigen Publikationen wurden hierfür aber objektive Daten (z.B. ACTH-Test) verwendet [14,31,85,99,129]. Noch weniger Studien unterschieden bei der Angabe zur Erfolgsrate zwischen den Patienten, die dauerhaft substituiert wurden und denen, die nur in bestimmten Situation substituierungspflichtig waren [14,31]. Fast völlig unberücksichtigt blieb bislang die subjektive Bewertung der Patienten.

Die Erfolgsrate ist theoretisch neben der Größe des belassenen Nebennierenrestes u.a. von dessen Durchblutung, der Grunderkrankung und der Art und Dauer der perioperativen Substitution abhängig. Systematische Untersuchungen zu diesen Faktoren sind bislang nicht durchgeführt worden. Insbesondere ist nicht genau geklärt, welche Bedeutung die Größe des adrenalen Restgewebes für eine suffiziente

adrenokortikale Funktion bzw. eine suffiziente AKSK hat, da basierend auf systematischen tierexperimentellen Untersuchungen [35,53] als auch einigen Fallberichten bei Menschen [7,132] sowohl eine Größenzunahme als auch eine funktionelle Erholung von frühpostoperativ kompromittiertem adrenalen Gewebe angenommen werden kann, deren Ausmaß aber unklar ist.

In vielen Publikationen wird als Erkrankungsrezidiv auch das kontralaterale Auftreten der Nebennierenveränderungen berücksichtigt. Im engeren Sinne interessiert jedoch nach PAE nur das Auftreten ipsilateraler Lokalrezidive. Dies hängt theoretisch von einer Vielzahl von Faktoren, wie Grunderkrankung, Größe des belassenen Nebennierenrestes und der Zeit ab. Insbesondere die in den verschiedenen Arbeiten aber teilweise stark voneinander abweichenden Nachbeobachtungsperioden als auch die fehlende Angabe zur Größe der Nebennierenreste erschweren die Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

Bei FPC kann man davon ausgehen, dass nach PAE bzw. STAE mit einer ipsilateralen Rezidivrate um 10-20% innerhalb von 10-20 Jahren gerechnet werden muss [Übersichten in 16,17]. In Abhängigkeit von der Nachbeobachtungszeit, sehr wahrscheinlich aber auch von Größe und Lokalisation des belassenen adrenomedullären Gewebes und möglicherweise auch von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen wurden aber auch Rezidivraten von über 50% mitgeteilt [68]. Das Risiko einer malignen Transformation eines ipsilateralen Rezidivs liegt dagegen unter 5% [Übersicht in 17].

Die theoretisch zur einer völligen Beseitigung des Rezidivrisikos führende komplette Entfernung des adrenomedullären Gewebes bei Patienten mit FPC ist in vivo nur durch eine TAE, nicht jedoch bei einer PAE möglich, da eine Trennung der adrenalen Schichten intraoperativ ohne Devaskularisation und Schädigung der Nebennierenrinde bisher technisch nicht möglich ist. Bei einer PAE/STAE verbleiben somit stets adrenokortikale und -medulläre Organanteile. Da die Anzahl der bei einer PAE/STAE zurückgelassenen adrenomedullären Zellen vermutlich eng mit dem ipsilateralen Rezidivrisiko korreliert ist, kann man davon ausgehen, dass ein kleiner Nebennierenrest mit einem geringeren Rezidivrisiko als ein größerer Nebennierenrest verknüpft ist. Hierbei spielt wahrscheinlich auch der intraglanduläre Mark-Rinden-Gradient eine große Rolle, da im Kopf der Nebenniere (ventrokaudaler Anteil) das Nebennierenmark kräftig, im Schwanz (dorsokranieler Anteil) dagegen kaum entwickelt ist [26]. Berücksichtigt man das intraglanduläre Mark-Rinden-Verhältnis, wäre das niedrigste Rezidivrisiko bei Belassen der dorsokranielen Nebenniere zu erwarten, da in dieser Region fast ausschließlich adrenokortikales Gewebe vorliegt.

Basierend auf diesen Überlegungen ist die Frage nach einer minimalen funktionstüchtigen adrenokortikalen Gewebemenge von großem klinischem Interesse. Grundsätzlich stellt sich bei einer PAE bzw. STAE die Frage, ob

- (a) soviel wie möglich gesundes adrenales Gewebe
oder
- (b) nur soviel adrenales Gewebe wie für eine suffiziente Funktion nötig

belassen werden sollte.

Unter der Voraussetzung, dass eine minimaler Grenzwert an funktionstüchtigem adrenokortikalem bzw. adrenalem Gewebe bei allen Menschen gleichermaßen existiert und diese minimale Gewebemenge intraoperativ ausreichend sicher bestimmt werden kann, könnte durch Belassen dieser minimalen adrenalen Gewebemenge das ipsilaterale Rezidivrisiko reduziert werden. Andererseits könnte insbesondere bei großen oder multiplen PC vermieden werden, dass zu kleine, funktionell inkompetente Nebennierenreste verbleiben, die nicht nur zu einer adrenokortikalen Hormonsubstitution zwingen würden, sondern auch mit einem Rezidivrisiko assoziiert wären.

Es ist somit von großer Wichtigkeit, die für eine postoperativ suffiziente AKSK erforderliche Mindestgröße des adrenalen Geweberestes zu definieren. Bislang wurde im eigenen Vorgehen bei einer PAE bzw. STAE stets soviel wie möglich gesundes Nebennierengewebe belassen.

2 Fragestellungen

Ziel der vorliegenden Arbeit war eine umfassende Analyse der in einem Zehnjahreszeitraum operierten Patienten mit bilateralen Nebennierenerkrankungen, bei denen funktionstüchtiges Nebennierengewebe belassen wurde.

Folgende spezielle Punkte sollten untersucht werden:

- (1) Bestehen bei der PAE bzw. STAE spezielle intraoperative Risiken im Vergleich zur TAE ?
- (2) Gibt es einen „idealen“ operativen Zugang für die PAE bzw. STAE ?
- (3) Gibt es eine für eine suffiziente AKSK „kritische“ adrenale bzw. adrenokortikale Restmenge und kann diese intraoperativ ausreichend genau bestimmt werden ?
- (4) Können beim Menschen funktionelle und morphologische Kompensationsmechanismen nach PAE bzw. STAE nachgewiesen werden ?
- (5) Wie hoch ist insbesondere bei FPC das ipsilaterale Rezidivrisiko nach PAE bzw. STAE und welche Therapieoptionen bestehen ?
- (6) Bietet die STAE für Patienten mit ACTH-unabhängigen bilateralen Nebennierenerkrankungen Vorteile im Vergleich zur BTAE ?

Basierend auf dieser Untersuchung sollen Standards zur Indikation zur PAE bzw. STAE, der chirurgischen Strategie sowie dem perioperativen Management erarbeitet werden.

3 Patienten und Methoden

In der vorliegenden Untersuchung wurden klinische, biochemische, pathohistologische und radiologische Daten retrospektiv (Zeitraum 1995-1999) und prospektiv (Zeitraum ab 2000) in einem klinischen Patientenregister erfasst.

Das klinische Datenregister umfasst demographische Patientendaten, genetische Untersuchungsergebnisse bei Patienten mit Phäochromozytom, die teilweise in Kooperation mit anderen Studiengruppen erhoben und gemeinsam publiziert wurden (European-American Paraganglioma Study Group, Prof. Dr. H. P. Neumann, Freiburg/Br. [101]; AG Tumorgenetik der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (MLU), PD Dr. R. Dammann [22]), prä-, peri- und postoperative laborchemische Untersuchungen (insbesondere zur adrenokortikalen Funktion), chirurgisch-operative Daten (u.a. zur Lage und Größe der Nebennierentumoren bzw. der Nebennierenreste), tumorspezifische Untersuchungsergebnisse (u.a. Tumor-durchmesser, Fokalität), Ergebnisse prä- und postoperativer Untersuchungen mittels Computertomographie sowie Ergebnisse bei Nachuntersuchungen, die u.a. mittels Fragebogen erhoben wurden.

Die medizinische Behandlung erfolgte während des gesamten Untersuchungszeitraumes entsprechend der Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie bzw. klinikinterner Standards und wurde dementsprechend bei Änderungen angepasst. Von allen Patienten wurde entsprechend der gültigen gesetzlichen Regelungen das schriftliche Einverständnis über die operativen Eingriffe und die erforderlichen perioperativen Untersuchungen sowie die Datendokumentation eingeholt.

Die Untersuchungsergebnisse wurden teilweise bereits publiziert [11,12,14,15,22,87,101]. In der vorliegenden Arbeit werden diese Ergebnisse zum Teil aktualisiert und neue, noch nicht publizierte Daten dargestellt.

3.1 Patienten

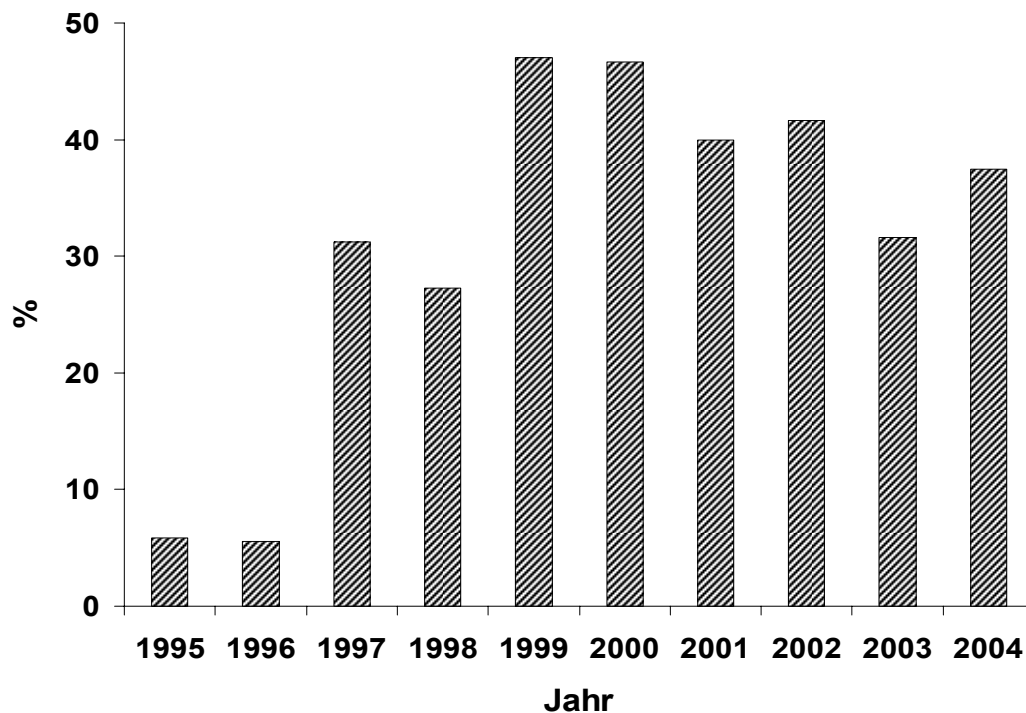
Im Zeitraum vom 01.01.1995 bis 31.12.2004 wurden in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie 152 Patienten wegen Nebennierenerkrankungen operiert. Fünf Patienten wurden wegen ipsilateraler (n=3) bzw. kontralateraler (n=2) Rezidiverkrankungen zweimal operiert (157 Operationen). Bei 19 Patienten erfolgten syn- oder metachron bilaterale Operationen. Insgesamt wurden 176 Nebennieren operiert.

Bei 48 Operationen wurden bei 46 Patienten 55 partielle Nebennierenresektionen

durchgeführt. Zwei weitere Patienten wurden nach BTAE adrenokortikal autotransplantiert.

Während 1995 und 1996 weniger als 10% der Nebennierenoperationen organerhaltend durchgeführt wurden, lag der Anteil der PAE ab 1997 durchschnittlich zwischen 30 und 45% aller Nebennierenoperationen (Abbildung 1).

Abbildung 1 Anteil partieller Nebennierenresektionen zwischen 1995 und 2004 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg an den pro Jahr durchgeführten Nebennierenoperationen



In die vorliegende Untersuchung wurden nur die 46 Patienten, die uni- oder bilateral organerhaltend operiert wurden und zusätzlich eine Patientin, die wegen bilateraler PC bei Multipler Endokriner Neoplasie (MEN) Typ 2A in der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) 1988 bilateral mit einseitiger Organerhaltung und 1994 wegen eines in der subtotal resezierten Nebenniere lokalisierten ipsilateralen Lokalrezidivs nochmals organerhaltend operiert wurde, aufgenommen.

Das in die vorliegende Untersuchung eingeschlossene Patientenkollektiv setzt sich somit aus 47 Patienten, bei denen insgesamt 50 Operationen durchgeführt wurden (57

Nebennierenreste), zusammen (Tabellen 1 bis 4)

Unter den 47 insgesamt eingeschlossenen Patienten hatten 31 Patienten ein oder mehrere PC. Endokrin aktive Nebennierenrindentumoren lagen bei sechs Patienten vor (fünf Patienten mit einem primären Hyperaldosteronismus (PHAS), ein Patient mit einem adrenalen Cushing-Syndrom). Weitere sieben Patienten wurden wegen endokrin inaktiver Nebennierenrindentumoren operiert. Bei einer Patientin lagen bilaterale MEN 1-assoziierte adrenokortikale Tumore vor. Zwei Patienten hatten bilaterale Nebennierenmetastasen.

Bei 26 Patienten erfolgte primär eine unilaterale PAE. Zwei dieser Patienten mit MEN 2A-assoziierten PC wurden später auch kontralateral organerhaltend operiert. Eine weitere Patientin mit MEN 2A-assoziierten PC wurde nach primär unilateraler PAE später in einer auswärtigen Klinik kontralateral total adrenalektomiert. Eine STAE mit uni- oder bilateraler Organerhaltung wurde bei insgesamt 24 Patienten (25 Operationen) entweder meta- oder synchron durchgeführt.

Neben der o.g. Patienten, die in der MHH 1994 organerhaltend readrenalektomiert wurde, erfolgte bei einem weiteren Patienten mit einer von Hippel-Lindau Erkrankung Typ 2 (VHL 2) nach STAE mit bilateralen Nebennierenresten wegen bilateraler Rezidive eine bilateral partielle Readrenalektomie (RPAE), so dass in der vorliegenden Untersuchung bei 2 Patienten drei RPAE vorgenommen wurden.

Das mittlere Alter der Patienten bei primär einseitiger PAE (n=26) betrug $45 \pm 16,4$ (18-74) Jahre.

Patienten, die syn- oder metachron bilateral mit uni- oder bilateraler Organerhaltung operiert wurden (n=24), hatten zum Zeitpunkt der organerhaltenden Operation (simultane bilaterale Adrenalektomie bzw. kontralateraler Eingriff) ein mittleres Alter von $41,2 \pm 14$ (14-70) Jahren.

Die Patienten, die metachron operiert wurden (n=11), wiesen beim zweiten, kontralateralen (mit einer Ausnahme) organerhaltenden Eingriff ein mittleres Alter von $38,5 \pm 14,8$ (14-64) Jahren auf. Bei der ersten Operation hatten diese Patienten ein mittleres Alter von $36,5 \pm 16,1$ (12-64) Jahre. Zwischen der ersten und der zweiten, Operation lag ein mittlerer Zeitraum von $50 \pm 45,7$ (5-164) Monaten. Der jüngste Patient in dieser Serie war 14 Jahre, der älteste 74 Jahre alt.

Tabelle 1 Patienten mit unilateraler partieller Adrenalectomie zwischen 1995 und 2000

Die Patienten aus vorliegenden Publikationen [11,12,14,15] sind entsprechend der dort erfolgten Nummerierung dargestellt.

Nr.	Patient ¹ , Geschlecht, Geburtsdatum	Alter (J)	Diagnose (Genotyp)	OP-Datum	Zugang	Operation	BMI	ASA	Journal- zitation ² (a)/(b)/(c)/(d)
1	N42,ND ³ w,210379	18	MEN 2A-PC (C634Y)	250497	OL	PAE re	22,5	2	-
2	N38,TD ⁴ w,250377	20	MEN 2A-PC (C634Y)	270397	OL	PAE li	30,7	2	-
3	N55,SL ⁵ w,031163	29	SPC	140598	OT	PAE re Sectio	25,4	3	-
4	N57,EA w,280632	65	Myelolipom	170798	LAP	PAE re	30,4	2	-/-/14/-
5	N65,ID w,210149	49	Conn-Adenom	250299	LAP	PAE re	24,9	1	-/-/9/-
6	N70,SP m,150553	45	Conn-Adenom	190499	LAP	PAE re	34,5	3	-/-/8/-
7	N72,UK ⁶ m,270965	33	MEN 2A-PC (C634Y)	120599	LAP	PAE re	20,3	1	-/-/5/-
8	N76,MH w,160677	22	MEN 2B-PC (M918T)	090899	LAP	PAE li	20,1	2	-/-/1/-
9	N77,ES w,010440	59	Cushing- Adenom	200999	LAP	PAE re	35,8	2	-/-/12/-
10	N79,EG w,180951	48	Myelolipom	221199	LAP	PAE re	31,2	2	-/-/13/-
11	N80,HK m,180542	57	Lipom	250100	OT	PAE re	29,3	3	-
12	N81,NS w,060477	23	MEN 2A-PC (C620R)	140200	LAP	PAE li	20	2	-/-/2/-
13	N85,KHK ⁷ m,020940	59	NNRH	070400	OT	PAE li TDP	14,4	3	-
14	N90,AN m,040169	31	MEN 2B-PC (M918T)	180700	LAP	PAE li	21,2	2	-/-/4/-
15	N94,MR m,211273	26	MEN 2B-PC (M918T)	260900	LAP	PAE re	19,6	2	-/-/3/-

ASA, Klassifikation der American Association of Anaesthesiologists; BMI, body mass index; J, Jahre; LAP, laparoskopisch; li, links; m, männlich; MEN 2A, Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2A; MEN 2B, Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2B; NNRH, Nebennierenrindenhypertrophie; OL, offen lumbal; OT, offen transabdominal; PAE, partielle Adrenalectomie; PC, Phäochromozytom; re, rechts; SPC, sporadisches Phäochromozytom; TDP, totale Duodenopankreatektomie; w, weiblich

¹Registernummer (klinisches Datenregister), Initialen

²Nummerierung (a/b/c/d): (a) Brauckhoff M et al., Surgery 2003; 134: 1020-1027 [14]; (b) Brauckhoff M et al., Chirurg, 2003; 74: 646-651 [11]; (c) Brauckhoff M et al., Surg Today 2003; 33: 342-348 [12]; (d) Brauckhoff M et al., Surg Today 2004; 34: 251-255 [15]

³identisch mit Patient N136 (Tabelle 4)

⁴identisch mit Patient N38X (Tabelle 3)

⁵Sectio caesarea simultan mit Adrenalectomie

⁶identisch mit Patient N142 (Tabelle 4)

⁷Adrenalectomie simultan mit totaler Duodenopankreatektomie

Tabelle 2**Patienten mit unilateraler partieller Adrenalektomie seit 2001**

Die Patienten aus vorliegenden Publikationen [11,12,14,15] sind entsprechend der dort erfolgten Nummerierung dargestellt.

Nr.	Patient ¹ Geschlecht, Geburtsdatum	Alter (J)	Diagnose (Genotyp)	OP-Datum	Zugang	Operation	BMI	ASA	Journal- zitation ² (a)/(b)/(c)/(d)
16	N104,ES w,270546	54	Conn-Adenom	130701	LAP	PAE re	30,5	2	-
17	N110,IT w,061126	74	SPC	170102	RETRO	PAE re	22,3	2	-
18	N114,KPA m,131150	54	Myelolipom	140302	OT	PAE re CE	27,8	2	-
19	N118,AG w,130550	52	Zyste	190902	RETRO	PAE re	38,6	3	-
20	N124,RK m,180151	51	SPC	030203	OT	PAE re	23,4	1	-
21	N127,IP w,290936	66	SPC	140503	RETRO	PAE re	27,9	3	-
22	N128,HPF m,190448	54	NNRA	300503	RETRO	PAE li	34,4	3	-
23	N130,DW w,120774	29	SPC	160603	RETRO	PAE re	19,2	1	-
24	N135,AT m,290968	35	MEN 2A-PC (C634R)	021003	RETRO	PAE li	22,8	3	-
25	N143,DS m,210937	65	Conn- Hyperplasie	290104	RETRO	PAE li	25,7	2	-
26	N144,WF m,261149	53	SPC	030204	RETRO	PAE re	27,3	3	-

ASA, Klassifikation der American Association of Anaesthesiologists; BMI, body mass index; CE, Cholezystektomie; J, Jahre; LAP, laparoskopisch; li, links; m, männlich; MEN 2A, Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2A; NNRA, Nebennierenrindenadenom; OT, offen transabdominal; PAE, partielle Adrenalektomie; PC, Phäochromozytom; re, rechts; RETRO, retroperitoneoskopisch; SPC, sporadisches Phäochromozytom; w, weiblich

¹Registernummer (klinisches Datenregister), Initialen

²Nummerierung (a/b/c/d): (a) Brauckhoff M et al., Surgery 2003; 134: 1020-1027 [14]; (b) Brauckhoff M et al., Chirurg, 2003; 74: 646-651 [11]; (c) Brauckhoff M et al., Surg Today 2003; 33: 342-348 [12]; (d) Brauckhoff M et al., Surg Today 2004; 34: 251-255 [15]

Tabelle 3 Patienten mit bilateraler Adrenalectomie und unilateraler Organerhaltung

Die Patienten aus vorliegenden Publikationen [11,12,14,15] sind entsprechend der dort erfolgten Nummerierung dargestellt.

Nr.	Patient ¹ , Geschlecht, Geburtsdatum	Alter (J)	Diagnose (Genotyp)	OP-Datum	Zugang	Durch- führung	Operation	Adrenale Voroperation (Datum)	BMI	ASA	Journal- zitation ² (a)/(b)/(c)/(d)
27	N158,KR ³ w,111265	22	MEN 2A-PC (C634R)	041188	OT	S	PAE re TAE li	-	20,1	2	-/-/1
28	N78,GC m,070159	40	MEN 2A-PC (C634Y)	151199	LAP	S	PAE li TAE re	-	20,3	2	6/4/7/-
29	N83,KS m,190345	54	SPC	150300	OT	S	PAE li TAE re	-	31,8	3	8/11/-/-
30	N95,WE m,280943	56	Conn- Hyperplasie	020101	LAP	S	PAE re TAE li	-	27,2	1	9/7/11/-
31	N103,RB ⁴ m,171030	70	NNM Rektumkarzinom	110701	OT	S	PAE li TAE re TAR	-	22,4	3	2/10/-/-
32	N115,DS m,210564	38	SPC	010702	OT ⁵	S	PAE re TAE li	-	29,2	2	-/4/-/-
33	N21,US m,190744	51	MEN 2A-PC (C634R)	230196	OT	M	PAE li	TAE re (080895)	25,5	2	-/13/-/-
34	N37,HB m,010832	64	NNM Bronchialkarzinom	260397	OT	M	PAE li	TAE re (081096)	23	3	-/1/-/-
35	N58,RT w,181168	29	MEN 2A-PC (C634R)	170798	OT	M	PAE li	TAE re (110696)	21,7	2	-/16/-/-
36	N66,US m,051263	45	SPC	080399	OT	M	PAE li	TAE re (150298)	25,3	2	-/14/-/-
37	N102,EE w,040153	38	MEN 2A-PC (C620R)	080501	LAP	M	PAE li	TAE re (150797)	31,7	2	3/6/6/-
38	N113,DK m,131150	51	MEN 2A-PC (C634R)	110202	LAP	M	PAE li	TAE re (300688)	27,7	2	7/9/10/-
39	N147,MB m,270989	14	VHL 2-PC (V84L)	210504	RETRO	M	PAE li	TAE re (020102)	21,1	2	-
40	N156,MS w,130447	57	MEN 1 (negativ)	011204	OT	M	PAE re RTAE li	TAE li (150199)	38,1	3	-
41	N38X,TD ⁶ w,250377	23	MEN 2A-PC (C634Y)	150202	LAP	M	TAE re	PAE li (270397)	32	2	-
42	N159,KR ³ w,111265	28	MEN 2A-PC (C634R)	010394	OT	R	RPAE re	PAE re TAE li (041188)	20,1	2	-/-/1

ASA, Klassifikation der American Association of Anaesthesiologists; BMI, body mass index; J, Jahre; LAP, laparoskopisch; li, links; m, männlich; M, metachron; MEN 1, Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1; MEN 2A, Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2A; NNM, Nebennierenmetastase; OL, offen lumbal; OT, offen transabdominal; PAE, partielle Adrenalectomie; PC, Phäochromozytom; R, Rezidiveingriff; re, rechts; RETRO, retroperitoneoskopisch; RPAE, partielle Readrenalectomie; RTAE, totale Readrenalectomie; S, synchron; SPC, sporadisches Phäochromozytom; TAE, totale Adrenalectomie; TAR, tiefe anteriore Rektumresektion; VHL 2, von-Hippel-Lindau Erkrankung Typ 2; w, weiblich

¹Registernummer (klinisches Datenregister), Initialen

²Nummerierung (a/b/c/d): (a) Brauckhoff M et al., Surgery 2003; 134: 1020-1027 [14]; (b) Brauckhoff M et al., Chirurg, 2003; 74: 646-651 [11]; (c) Brauckhoff M et al., Surg Today 2003; 33: 342-348 [12]; (d) Brauckhoff M et al., Surg Today 2004; 34: 251-255 [15]

³Patient identisch

⁴simultan mit tiefer anteriorer Rektumresektion

⁵operative Konversion nach retroperitoneoskopischem Beginn auf der linken Seite (totale Adrenalectomie)

⁶identisch mit Patient N38 (Tabelle 1), kontralateral laparoskopische totale Adrenalectomie (auswärtig)

Tabelle 4 Patienten mit bilateraler Adrenalektomie und bilateraler Organerhaltung

Die Patienten aus vorliegenden Publikationen [11,12,14,15] sind entsprechend der dort erfolgten Nummerierung dargestellt.

Nr.	Patient ¹ , Geschlecht, Geburtsdatum	Alter (J)	Diagnose	OP-Datum	Zugang	Durch- führung	Operation	Adrenale Vorooperation	BMI	ASA	Journal- zitation ² (a)/(b)/(c)/(d)
43	N1,RS m,060349	45	MEN 2A-PC (unbekannt)	040195	OT	S	PAE bds	-	28,6	2	-12/-/-
44	N44,ED m,030862	34	MEN 2A-PC (C634Y)	200597	OT	S	PAE bds	-	26	2	-5/-/-
45	N49,BT m,290642	54	SPC	210897	OT	S	PAE bds	-	39,2	3	-15/-/-
46	N89,UB m,190364	36	MEN 2A-PC (C618Y)	170700	OT	S	PAE bds	-	23,2	2	2/3/-/-
47	N98,JL ³ m,290966	34	VHL 2- PC (R167Q)	290301	OT	S, R	RPAE bds		27,2	2	1/10/-/2
48	N107,BK w,070660	41	MEN 2A-PC (C634Y)	190901	OT	S	PAE bds	-	23,8	3	5/8/-/-
49	N141,KF m,311072	31	MEN 2A-PC (C634R)	160104	RETRO	S	PAE bds	-	28	2	-
50	N136,ND ⁴ w,210379	24	MEN 2A-PC (C634Y)	201003	RETRO	M	PAE li	PAE re 250497	26	2	-
51	N142,UK ⁵ m,270965	38	MEN 2A-PC (C634Y)	270104	RETRO	M	PAE li	PAE re 120599	22	2	-

ASA, Klassifikation der American Association of Anaesthesiologists; BMI, body mass index; J, Jahre; li, links; m, männlich; M, metachron; MEN 2A, Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2A; OT, offen transabdominal; PAE, partielle Adrenalektomie; PC, Phäochromozytom; R, Rezidiveingriff; re, rechts; RETRO, retroperitoneoskopisch; RPAE, partielle Readrenalektomie; S, synchron; SPC, sporadisches Phäochromozytom; VHL 2, von-Hippel-Lindau Erkrankung Typ 2; w, weiblich

¹Registernummer (klinisches Datenregister), Initialen

²Nummerierung (a/b/c/d): (a) Brauckhoff M et al., Surgery 2003; 134: 1020-1027 [14]; (b) Brauckhoff M et al., Chirurg, 2003; 74: 646-651 [11]; (c) Brauckhoff M et al., Surg Today 2003; 33: 342-348 [12]; (d) Brauckhoff M et al., Surg Today 2004; 34: 251-255 [15]

³bilaterales Lokalrezidiv nach bilateral partieller Adrenalektomie (auswärtig)

⁴identisch mit Patient N42 (Tabelle 1)

⁵identisch mit Patient N72 (Tabelle 1)

3.2 Operationen

Alle Operationen wurden in Allgemeinnarkose durchgeführt. In Abhängigkeit von Dignität, Tumorgröße sowie individuellen Faktoren erfolgten die Operationen entweder offen oder endoskopisch (Tabelle 5). Die Indikation zur PAE erfolgte individuell in Abhängigkeit von der Art der Erkrankung und der individuellen Malignitätswahrscheinlichkeit der Nebennierenläsion sowie stets in Absprache mit den Patienten nach umfassender Aufklärung. Die endgültige Entscheidung über die Organerhaltung wurde immer erst intraoperativ getroffen.

Bei der folgenden Beschreibung der operativen Zugangswege (offene und endoskopische Zugänge) wird der Regelfall dargestellt.

Tabelle 5 Operative Zugangswege zu den Nebennieren

	Konventionell-offene Technik		Endoskopische Technik	
	Transabdominal	Lumbal-Posterior	Laparoskopisch-lateral	Retroperitoneoskopisch-posterior
Patientenlagerung	Rückenlage	Bauchlage	45°-Seitenlage	Bauchlage
Zugang	quere Oberbauchlaparotomie	Lumbotomie	4 Trokare	3 Trokare
Indikation	große u./o. malignitätssuspekte Nebennierentumoren, Voroperationen, simultane intraabdominale Operationen	kleine Tumoren, historischer Zugang	simultane intraabdominale Operationen, Standardzugang	transabdominale Voroperationen, Standardzugang
Pneumoperitoneum	-	-	14 Torr	18 (20) Torr
Bilaterale Operation	ohne Umlagerung gut möglich	ohne Umlagerung durch zwei Lumbotomien	Umlagerung und Neuplatzierung der Trokare notwendig	keine Umlagerung, aber Neuplatzierung der Trokare notwendig
partielle Adrenalectomie	++	++	+++	+++
frühe Ligatur der Nebennierenvene	+++	++	+++	++

++ gut möglich +++ sehr gut möglich

3.2.1 Offene Zugänge

Der offen-transabdominale Zugang (OT) wurde generell über einen Rippenbogenrandschnitt bzw. eine quere Oberbauchlaparotomie in Rückenlage durchgeführt.

Auf der rechten Seite wurde nach Inzision des Ligamentum triangulare dextrum und des Retroperitoneums die Vena cava inferior exponiert. Anschließend erfolgte die Darstellung der Vena suprarenalis dextra, die meist nur wenige Millimeter lang ist. Auf der linken Seite wurde in der Regel der suprakolische Zugang gewählt. Hierzu musste die linke Kolonflexur mobilisiert und der Tumor bzw. die Nebenniere zwischen Milz, linker Niere und Pankreasschwanz dargestellt werden. Die in die linke Nierenvene mündende linke Nebennierenvene (NNV) konnte dann meist leicht identifiziert werden. Bei vorgesehener TAE wurde die NNV unmittelbar nach ihrer Identifikation zwischen Ligaturen durchtrennt, was bei geplanter PAE in Abhängigkeit von Größe und Lokalisation des Tumors zunächst unterblieb. Im Weiteren wurden Tumor bzw. Nebenniere allseitig mobilisiert und die kleineren Nebennierenarterien sorgfältig durchtrennt.

Die Blutstillung erfolgte mittels bipolarer Thermokoagulation unter optischer Vergrößerung mit Lupenbrille.

Beim offen-lumbalen (posterioren) Zugang (LUM) wurden die Patienten in Bauchlage operiert. Die Inzision der Haut erfolgte parallel zur 12. Rippe (Lumbotomie). Nach Durchtrennung der Weichteile und der Muskulatur wurde der Retroperitonealraum erreicht. Der Nebennierentumor konnte dann leicht identifiziert und mobilisiert werden. Im Vergleich zum OT konnten die NNV erst nach einer gewissen Organ- bzw. Tumormobilisierung dargestellt und falls nötig durchtrennt werden.

3.2.2 Endoskopische Zugänge

Alle Patienten mit laparoskopischen partiellen Nebennierenresektionen (LAP) wurden in Seitenlage operiert (laterale Technik nach Gagner [45]).

Seitenunabhängig wurden 4 Trokare platziert und ein Pneumoperitoneum mit einem maximalen Druck von 14 Torr hergestellt. Die präparatorischen Schritte glichen im Weiteren denen des OT.

Bei bilateralen laparoskopischen Operationen mussten die Patienten nach Beendigung der ersten Seite umgelagert und die Trokare neu platziert werden.

Der retroperitoneoskopische Zugang in der posterioren Technik (RETRO) erfolgte in

Bauchlage der Patienten. Zunächst wurde kaudal der Spitze der 12. Rippe ein 12-mm Trokar platziert und digital der retroperitoneale Raum eröffnet. Anschließend wurden zwei 5-mm Trokare zusätzlich eingebracht. Die Erzeugung des Pneumoretroperitoneums mit einem maximalen Druck von 18 Torr erfolgte unter Sicht. Als Leitstrukturen für die Darstellung der Nebennieren bzw. der Tumoren dienten Nieren und Zwerchfellschenkel. Die präparatorischen Schritte im Weiteren glichen denen des LUM. Bei bilateralen Operationen war keine Umlagerung der Patienten erforderlich.

3.2.3 Spezielle Technik der partiellen Adrenalectomie

Die PAE erfolgten beim offenen (OT bzw. LUM) Zugang unter Einsatz einer bipolar koagulierenden Schere oder eines Ultraschalldissektors. Beim endoskopischen (LAP oder RETRO) Zugang wurde dagegen stets der Ultraschalldissektor eingesetzt. Blutungen aus dem adrenalen Rest wurden entweder elektrisch oder durch Clipapplikation gestillt.

Um die Durchblutung möglichst wenig zu beeinträchtigen, erfolgte die Mobilisierung der Nebenniere grundsätzlich nur insoweit, wie dies für die sichere Resektion und die Beurteilung des Restgewebes erforderlich war. Die NNV wurde, sofern dies möglich war, erhalten.

Die Größe des adrenalen Geweberestes wurde unabhängig vom Zugang ermittelt. Die Kontrolle des verbliebenen adrenalen Geweberestes auf Resttumor erfolgte beim offenen Zugang visuell und palpatorisch, während dies bei den endoskopischen Verfahren visuell oder mittels intraoperativer Sonographie erfolgte.

Die Größe des Nebennierenrestes richtete sich generell nach den tumorbedingten Erfordernissen. Bei PAE war das Ziel, möglichst viel makroskopisch unauffälliges adrenales (bzw. adrenokortikales) Gewebe ausreichend gut perfundiert zurückzulassen.

3.3 Perioperative Behandlung

Patienten mit endokrin aktiven Tumoren wurden entsprechend der bestehenden Leitlinien präoperativ medikamentös vorbehandelt (Tabelle 6).

Patienten mit supprimierter hypothalamisch-hypophysär-adrenaler Achse (adrenales Cushing-Syndrom) erhielten generell prä- und postoperativ Hydrokortison. Bei Patienten mit ein- oder zweizeitigen bilateralen Operationen, die keine Suppression der

AKSK aufwiesen, wurde innerhalb der letzten 2 Jahre des Untersuchungszeitraumes Hydrokortison nicht mehr routinemäßig gegeben. Im davor liegenden Zeitraum bekamen alle Patienten mit syn- oder metachronem bilateralem Tumorbefall perioperativ Hydrokortison. Am Operationstag erhielten die Patienten 300 mg Hydrokortison. In den weiteren postoperativen Tagen wurde die Medikamentendosis täglich durchschnittlich um 50% gesenkt. Nur in besonderen Fällen und fast ausnahmslos nur in der ersten Hälfte des Untersuchungszeitraumes wurden Patienten mit Hydrokortison und dem Hinweis auf rasches aber kontrolliertes Ausschleichen der Medikation aus der stationären Behandlung entlassen, während Patienten mit einem Cushing-Syndrom generell noch über einen mehrmonatigen Zeitraum eine adrenokortikale Substitution erhielten. Alle Patienten, die mit Kortikoiden entlassen wurden bzw. bilateral organerhaltend operiert wurden, erhielten einen Kortisonausweis und wurden zur Entlassung umfassend aufgeklärt.

Patienten mit PC wurden präoperativ mit langsam steigenden Dosen Phenoxybenzamin (PBA) behandelt, bis eine Tagesdosis von 2-4 mg/kg Körpergewicht erreicht wurde oder stärkere orthostatische Nebenwirkungen auftraten. Patienten mit einer Reflextachykardie $>130 \text{ min}^{-1}$ erhielten β -Blocker.

Bei Vorliegen eines PHAS wurden alle Patienten mit Antihypertensiva, Aldosteronantagonisten und Kaliumsubstitution behandelt.

Generell erfolgten alle Operationen unter perioperativer Antibiose, in der Regel durch einmalige Gabe eines Drittgenerations-Cephalosporins bzw. eines Breitspektrumpenicillins.

Tabelle 6 **Spezielle präoperative medikamentöse Vorbehandlung bei endokrin aktiven Tumoren**

Erkrankung	präoperative medikamentöse Behandlung
Phäochromozytom	2-4 mg/kg Phenoxybenzamin in 4 Einzeldosen pro Tag in einschleichender Dosierung bei Auftreten von Tachykardien $> 130 \text{ min}^{-1}$ β -Blocker
Primärer Hyperaldosteronismus (Morbus Conn)	Aldosteronantagonisten (Spironolacton) Antihypertensiva Kalium
Adrenaler Hyperkortisolismus (Cushing-Syndrom)	Antihypertensiva Kalium

3.4 Adrenokortikale Funktionsuntersuchungen

Zur Beurteilung der adrenokortikalen Funktionskapazität wurden die Basal- bzw. Stimulationswerte für ACTH, Kortisol (KORT), Aldosteron (ALDO), 17-Hydroxyprogesteron (17-OHP) und Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) ermittelt.

Die Probenentnahmen erfolgten am liegenden Patienten entweder zwischen 6 und 10 Uhr (Basalwerte) oder zwischen 16 und 20 Uhr (Basal- und Stimulationswerte).

Alle Proben wurden ggf. gekühlt sofort für 5 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert. Der so gewonnene Überstand wurde entweder in Tubes zur späteren Analyse bei -70°C eingefroren bzw. direkt zur Bestimmung der Parameter vorbereitet.

Alle Untersuchungen erfolgten mittels kommerzieller Assays im Hormonlabor der Universitätsklinik für Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. F. Röpke, Laborleiter: Dr. rer. nat. E. Seliger). Alle Laboruntersuchungen erfolgten unter kontinuierlicher laborspezifischer Qualitätssicherung entsprechend der Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiLiBÄK). Diese schreibt für KORT, ALDO und 17-OHP externe und für ACTH, KORT, ALDO und DHEAS interne Qualitätskontrollen vor.

3.4.1 Hormonbasalwerte (Tabelle 7)

3.4.1.1 Adrenokortikotropes Hormon

Die Bestimmung des ACTH erfolgte im gekühlten EDTA-Plasma mit dem ATCH-Immulate 2000° der Firma Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA. Hierbei handelt es sich um einen sequentiellen immunometrischen Chemilumineszenzassay mit hoher Spezifität für ACTH mit niedriger Kreuzreaktivität gegenüber verschiedenen ACTH-Spaltprodukten. Durch den Hersteller werden Intra- und Inter-Assay-Koeffizienten von 6,7-9,5% bzw. 6,1-10,0% angegeben. Der laborspezifische Normbereich liegt unter 10,2 pmol/l.

3.4.1.2 Kortisol

Die KORT-Bestimmung erfolgte im Serum mit einem Elektro-Chemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA[°]), der zur Durchführung an verschiedenen Immunoassay-Automaten (Elecsys[°]) der Firma Roche, Mannheim, Deutschland vorgesehen ist. Die KORT-Bestimmung im Labor der Klinik für Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin erfolgte mit dem Elecsys 2010. Für diesen Automaten gibt der Hersteller Intra- und Inter-Assay-Koeffizienten von 1,0-1,4% bzw. 1,4-1,6% an. Mit exogen appliziertem Hydrokortison bzw. Prednisolon besteht eine Kreuzreaktivität. Der laborspezifische Normbereich beträgt morgens (7-10 Uhr) 171-536 nmol/l und abends (16-20 Uhr) 64-350 nmol/l.

3.4.1.3 Aldosteron

Serum-ALDO wurde mit dem hochspezifischen Festphasen-Radioimmuno-Assay (RIA) Coat-A-Count Aldosteron[°] der Firma Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA bestimmt. Durch den Hersteller werden Intra- und Inter-Assay-Koeffizienten von 2,3-5,4% bzw. 3,8-15,7% angegeben. Für liegende Erwachsene reicht der Normbereich von 26-443 pmol/l und bei Kindern bis zum 15. Lebensjahr von 202-1177 pmol/l.

3.4.1.4 17-Hydroxyprogesteron

Die Messung von 17-OHP im Serum erfolgte mit dem hochspezifischen RIA OHP-CT[°] der Firma MP Biomedicals, Orangeburg, USA. Für diesen Assay werden durch den Hersteller Intra- und Inter-Assay-Koeffizienten von 7,8-12,3% bzw. 9,8-12,8% angegeben. Der Normbereich bei Frauen im gebärfähigen Alter ist zyklusabhängig. In der Follikelphase liegt er zwischen 0,3-3,0 nmol/l. In der Lutealphase wird der Normbereich zwischen 2,0-15,0 nmol/l angegeben. Für postmenopausale Frauen liegt der Normbereich zwischen 0,5-10,0 nmol/l. Bei Männern reicht der Normalbereich von 1,5 bis 7,0 nmol/l.

3.4.1.5 Dehydroepiandrosteronsulfat

Die Bestimmung von DHEAS erfolgte im Serum mit einem Elektro-Chemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA^o), der zur Durchführung an verschiedenen Immunoassay-Automaten (Elecsys^o) der Firma Roche, Mannheim, Deutschland vorgesehen ist. Die DHEAS-Bestimmung im Labor der Klinik für Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin erfolgte mit dem Elecsys 2010. Für diesen Automaten gibt der Hersteller Intra- und Inter-Assay-Koeffizienten von 1,7-2,8% bzw. 2,4-4,7% an. Der Assay ist hochspezifisch für DHEAS. Die Normwerte sind alters- und geschlechtsabhängig. Für Frauen im Alter zwischen 15-24 Jahren, 25-45 Jahren und älter als 45 Jahre werden Normbereiche von 0,6-4,1 µg/ml, 0,6-3,4 µg/ml bzw. 0,1-2,5 µg/ml angegeben. Bei Männern der gleichen Altersgruppen liegen die Normbereiche zwischen 0,7-4,9 µg/ml, 0,9-4,5 µg/ml bzw. 0,2-3,3 µg/ml.

Tabelle 7 Technische Daten der verwendeten kommerziellen Testverfahren

Parameter	Assay	Methode	Intraassay-Koeffizient (%)	Interassay-Koeffizient (%)	Spezifität	Normwerte
ACTH	Immulite 2000 ^o DPC, Los Angeles, USA	Chemilumineszenz-Immunoassay	6,7-9,5	6,1-10,0	keine KR bekannt	< 10,2 pg/ml
KORT	Elecsys 2010 ^o Roche, Mannheim, BRD	Elektro-Chemilumineszenz-Immunoassay	1,0-1,4	1,4-1,6	KR mit Hydrokortison und Prednisolon	7-10 Uhr 171-536 nmol/l 16-20 Uhr 64-340 nmol/l
ALDO	Coat-A-Count Aldosteron ^o DPC, Los Angeles, USA	RIA	2,3-5,4	3,8-15,7	keine KR bekannt	>15 J: 26-443 pmol/l <15 J: 202-1177 pmol/l
17-OHP	OHP-CT ^o MP Biomedicals, Orangeburg, USA	RIA	9,8-12,8	7,8-12,3	keine KR bekannt	Frauen: FP 0,3-3,0 nmol/l LP: 2,0-15,0 nmol/l PM: 0,5-10,0 nmol/l Männer: 1,5-7,0 nmol/l
DHEAS	Elecsys 2010 ^o Roche, Mannheim, BRD	Elektro-Chemilumineszenz-Immunoassay	1,7-2,8	2,4-4,7	keine KR bekannt	Frauen: 15-24 J: 0,6-4,1 µg/ml 25-45 J: 0,6-3,4 µg/ml >45 J: 0,1-2,5 µg/ml Männer: 15-24 J: 0,7-4,9 µg/ml 25-45 J: 0,9-4,5 µg/ml >45 J: 0,2-3,3 µg/ml

17-OHP, 17-Hydroxyprogesteron; ACTH, Adrenokortikotropes Hormon; ALDO, Aldosteron; DHEAS, Dehydroepiandrosteronsulfat; FP, Follikelphase; KORT, Kortisol; KR, Kreuzreaktion; LP, Lutealphase; PM, Postmenopause; RIA, Radioimmunoassay

3.4.2 Hormonelle Stimulationsuntersuchungen

Die AKSK wurde seit dem Jahr 2000 mittels konventionellen ACTH-Tests routinemäßig untersucht. Vor sowie 30 und 60 Minuten nach intravenöser Injektion von 250 µg des synthetischen ACTH-Analogons Tetracosactid (Synacthen°, Novartis) erfolgten am liegenden Patienten die venösen Blutentnahmen zur Analyse von KORT, ALDO, 17-OHP und DHEAS. In einigen Fällen wurde statt des konventionellen ACTH-Testes ein Infusionstest durchgeführt. Hierzu wurde den Patienten 250 µg Tetracosactid in 500 ml isotoner Kochsalzlösung über 4 Stunden infundiert. Vor Infusionsbeginn sowie stündlich während des Infusionszeitraumes erfolgten die entsprechenden Blutentnahmen.

Der ACTH-Test wurde bei einem basalen oder stimulierten Serum-KORT von über 550 nmol/l als regelrecht bewertet [102].

3.5 Größenbestimmung des adrenalen Geweberestes

3.5.1 Intraoperative Größenbestimmung (Abbildungen 2 und 3)

Sowohl bei den endoskopischen als auch den offenen Operationen wurden die adrenalen Gewebereste intraoperativ mit einem sterilen Lineal ausgemessen. Hierzu wurden Höhe (kraniokaudale Ausdehnung) und Breite (mediolaterale Ausdehnung) der Resektionsfläche bestimmt. Die Tiefenbestimmung (dorsoventrale Ausdehnung) erfolgte am sparsam mobilisierten adrenalen Geweberest. Aus diesen dreidimensionalen Messwerten wurde das absolute adrenale Volumen (AAV) vereinfacht mit folgender Formel ermittelt:

$$(A) \quad \text{Höhe (cm)} \times \text{Breite (cm)} \times \text{Tiefe (cm)} \times 0,5 = \text{Volumen (ml)}$$

Des Weiteren wurde eine relative Größenbestimmung (bezogen auf eine normale Nebenniere; relatives adrenales Volumen (RAV)) vorgenommen. Durch Addition der RAV beider Seiten wurde dann das totale relative adrenale Volumen (TRAV) ermittelt. Bei Patienten mit UAE wurde die intakte kontralaterale Nebenniere mit einem RAV von 50% definiert.

Als relative Größenmaße wurden verwendet:

- (a) ca. die Hälfte einer normalen Nebenniere (50%)
- (b) ca. ein Drittel einer normalen Nebenniere (33%)
- (c) ca. ein Viertel einer normalen Nebenniere (25%)

In den Jahren 1995 bis 2000 wurde vorrangig die relative Größe des adrenalen Geweberestes (RAV) bestimmt. Seit 2001 wurden die Nebennierenreste wie beschrieben mit einem Lineal ausgemessen. Wenn die Achsen des adrenalen Geweberestes stark geneigt (um 45°) zur Horizontalen bzw. Vertikalen verliefen, wurde die größere Ausdehnung der Resektionsfläche als kraniokaudaler Durchmesser definiert.

Abbildung 2 **Intraoperative Größenbestimmung (kraniokaudale und mediolaterale Ausdehnung: 25 x 5 mm) bei offen-transabdominalem Zugang (partielle Adrenalectomie rechts, Patient N107)**

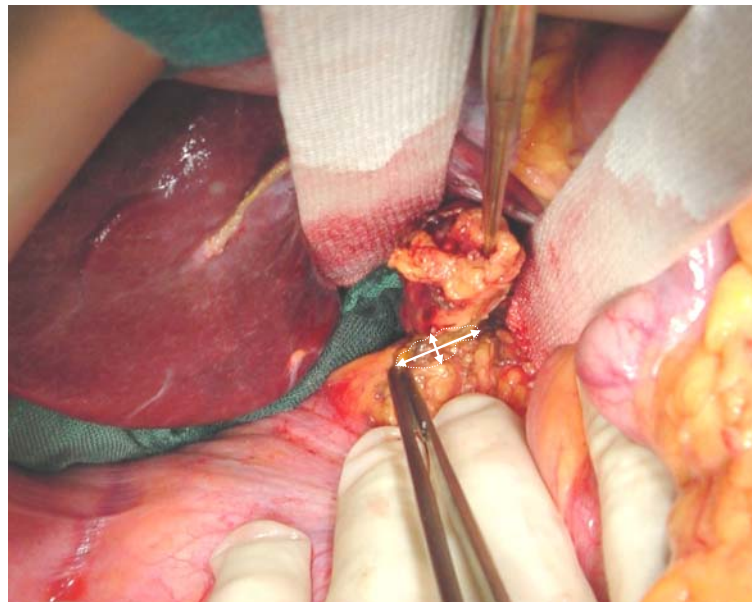
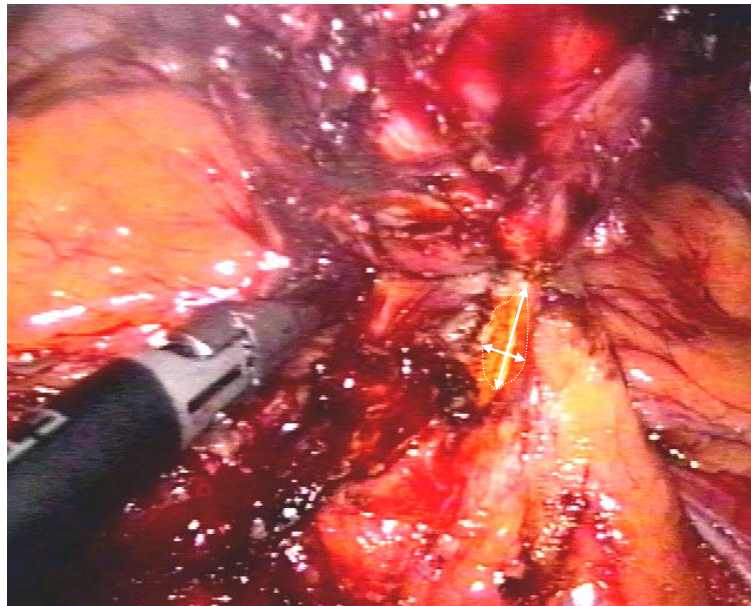


Abbildung 3 Intraoperative Größenbestimmung (kraniokaudale und mediolaterale Ausdehnung: 20 x 10 mm) beim laparoskopischen Zugang (partielle Adrenalektomie links, Patient N78)



3.5.2 Postoperative Größenbestimmung

Die postoperative Größenbestimmung erfolgte zwischen dem dritten und fünften postoperativen Tag und nach ca. 3 Monaten mittels Vierzeilen-Computertomographie (Multislice-Computertomograph Somatom Plus 4 Volume Zoom, Siemens AG, Erlangen, Deutschland) in der Klinik und Poliklinik für Diagnostische Radiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. med. R. Spielmann).

3.5.2.1 Technik der Computertomographie

Die Untersuchung der Nebennierenregion erfolgte nativ und nach intravenöser Kontrastmittel-Gabe. Die Computertomographien wurden mit Kollimationen von 4 x 1 mm für die Kontrastmittelserien und 4 x 2,5 mm für die Nativserien durchgeführt (Einblendung des Röntgenstrahlfächers auf 4 bzw. 10 mm Schichtdicke; Erfassung des Röntgenstrahls über 4 Detektorzeilen á 1 mm bzw. 2,5 mm Breite). Der Pitchfaktor

(Verhältnis von Tischvorschub zu kollimierter Schichtdicke) betrug 1,2. Als Aufnahmespannung und Röhrenstromstärke wurden 120-140 kV und 165 mA verwendet. Die Bildrekonstruktion erfolgte unter Verwendung des gerätespezifischen Rekonstruktionsalgorithmus (Faltungskern B 40).

3.5.2.2 Kontrastmittel

Für die Untersuchungen wurde das iodhaltige Kontrastmittel Iopamidol (Solutrast 300°, Altana Pharma GmbH, Konstanz, BRD, Iodgehalt 300 mg/ml) in einer Dosis von 1-2 ml/kg Körpergewicht zur intravenösen Injektion verwendet. Die Startverzögerung für die Computertomographie (CT) betrug für die arterielle Kontrastmittelphase 30 Sekunden, für die portalvenöse Kontrastmittelphase 60 Sekunden.

3.5.2.3 Technik der Größenmessung

Die Messungen erfolgten an der Nachbearbeitungskonsole Leonardo° (Siemens AG, Erlangen, Deutschland) als Distanzmessungen. Für jeden Patienten wurde eine einheitliche organspezifische Fenstereinstellung (umschriebener Grauwertbereich) gewählt (Center: 40 Hounsfield-Einheiten, Window: 250-350 Hounsfield-Einheiten).

An den transversalen Schnittbildern wurden mediolateraler (Breite) und dorsoventraler (Tiefe) Durchmesser ermittelt. Hierzu wurden die Schnittbilder mit den jeweils größten Maßen ausgewählt.

Wenn die Achsen des adrenalen Geweberestes stark geneigt (um 45°) waren, wurde analog zur intraoperativen Messung die größere Ausdehnung der transversalen Schnittfläche als ventrodorsaler Durchmesser (Tiefe) definiert (Abbildung 4).

Die Bestimmung der kraniokaudalen Ausdehnung (Höhe) erfolgte durch Errechnung des Schnittbildabstandes zwischen den am weitesten kranial und kaudal gelegenen Schnittbildern mit Abbildung des Nebennierenrestes. Das Volumen wurde mit Hilfe der Formel (3.1) errechnet.

Postoperative Hämatome im Operationsgebiet wurden im Hinblick auf Ausdehnung und radiologische Beurteilbarkeit des Nebennierenrestes in 5 Grade unterteilt (Tabelle 8).

Abbildung 4 **Radiologische Bestimmung der adrenalen Restgröße (dorsoventrale und mediolaterale Ausdehnung: 34 x 8 mm) am 4. postoperativen Tag nach partieller Adrenaektomie links (Patient N136), Hämatomgrad 1 (Zustand nach früherer partieller Adrenaektomie rechts)**

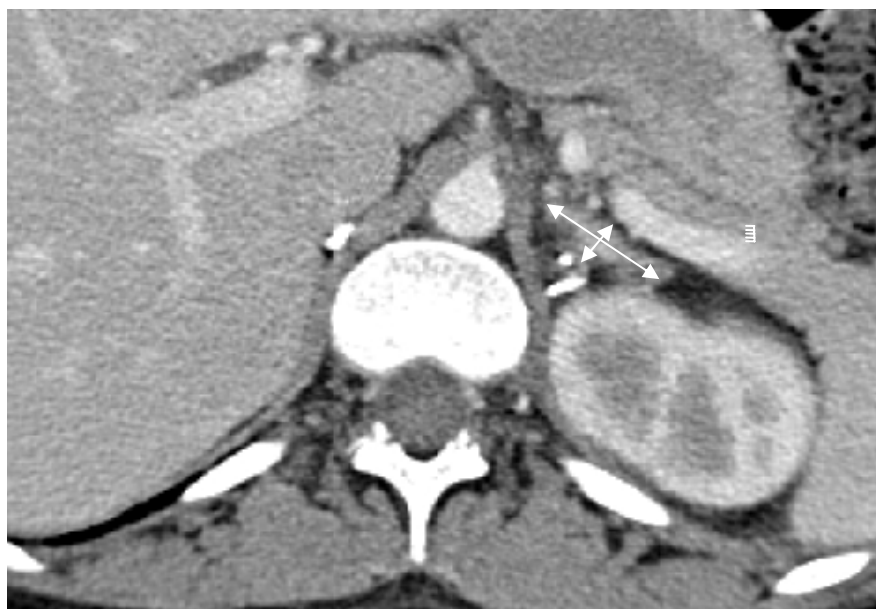


Tabelle 8 **Radiologische Einteilung lokaler Hämatome**

Grad	Hämatomausdehnung	Beurteilbarkeit des Nebennierenrestes
0	kein/kaum	sehr gut
1	< 5 mm, keine Beziehung zum adrenalen Rest	sehr gut
2	> 5 mm, keine Beziehung zum adrenalen Rest	gut
3	>10 mm	noch möglich
4	>20 mm	kaum noch möglich

3.6 Nachuntersuchungen

Die Nachuntersuchung der Patienten erfolgte ambulant oder stationär schwerpunktmäßig zum Ausschluss eines Erkrankungsrezidivs und zur funktionellen und morphologischen Beurteilung des adrenalen Geweberestes. Die erste Nachuntersuchung erfolgte frühestens nach 3 Monaten. Darüber hinaus wurden die Patienten mit Hilfe eines Fragebogens, der Fragen zur aktuellen Situation sowie zu möglichen endokrinologischen Problemen und dem Allgemeinbefinden beinhaltete, interviewt. Der Fragebogen wurde entweder per Post verschickt oder während einer Nachuntersuchung mit den Patienten ausgefüllt. Patienten, die nicht zur Nachuntersuchung erschienen und den Fragebogen auch nicht per Post zurücksandten, wurden nach Möglichkeit telefonisch interviewt.

3.7 Kontrollgruppen

Als Kontrollgruppe für die Untersuchungen zur adrenokortikalen Funktionskapazität am ersten postoperativen Tag dienten 14 operative Patienten (4 Frauen, 10 Männer; mittleres Alter $55,9 \pm 13,32$ (32-75) Jahre) ohne Nebenniereneingriffe (Tabelle 9).

Dabei handelte es sich um 5 resezierende bzw. rekonstruktive Magenoperationen, 3 kephale Duodenopankreatektomien sowie je eine Sigamresektion, atypische Leberresektion, laparoskopische Cholezystektomie, endoskopische Leistenhernienoperation und eine aortobifemorale Y-Prothese. Die mittlere Operationszeit betrug $208 \pm 67,45$ (80-340) Minuten. Bei diesen Patienten wurde am Abend des Operationstages und am Morgen des ersten postoperativen Tages ACTH und KORT bestimmt. Weiterhin wurde am Abend des ersten postoperativen Tages ein konventioneller ACTH-Test durchgeführt.

Des Weiteren wurden verschiedene Vergleiche zwischen Subgruppen (Vergleich aller total adrenalektomierten vs. aller partiell adrenalektomierten Patienten, Vergleich unilateral adrenalektomierter Patienten vs. Patienten nach STAE) vorgenommen, deren demographische und klinische Daten in den jeweiligen Abschnitten beschrieben werden.

Tabelle 9 Demographische und klinische Daten der Kontrollgruppe

Patient	Geschlecht	Alter (J)	Diagnose	Operation	OPD (Min)
K1	w	61	Magenkarzinom	Gastrektomie	240
K2	w	62	Pankreaskarzinom	Whipple	340
K3	w	32	Magenkarzinom	Subtotale Gastrektomie	240
K4	m	55	Pankreaskarzinom	Whipple	230
K5	m	44	Sigmadivertikulitis	Sigmaresektion	210
K6	w	73	Pankreaskarzinom	Whipple	240
K7	m	64	Lebermetastasen CRC	Leberresektion	80
K8	m	52	Dumping-Syndrom	Umwandlungsoperation	280
K9	m	63	Magen-GIST	LAP Resektion	150
K10	m	75	Magenkarzinom	Subtotale Gastrektomie	180
K11	m	67	Magenkarzinom	Subtotale Gastrektomie	240
K12	m	38	Rezidivleistenhernie	TAPP	160
K13	m	44	Cholezystolithiasis	LAP Cholezystektomie	110
K14	m	52	Aortenaneurysma	Y-Prothese	210

CRC, kolorektales Karzinom; GIST, gastrointestinaler Stromatumor; J, Jahre; LAP, laparoskopischer Zugang; m, männlich; Min, Minuten; OPD, Operationsdauer; TAPP, transperitoneale präperitoneale Hernioplastie; w, weiblich

3.8 Statistische Auswertung

Die Datenerfassung innerhalb des Patientenregisters erfolgte unter Nutzung von Microsoft Excel® 2000 (Microsoft, Redmond, USA). Für die deskriptiven und analytischen statistischen Untersuchungen wurde SPSS 12.0 (SPSS Inc., Illinois, USA) eingesetzt. In der Regel wurden die Mittelwerte, die Standardabweichung und die Spannweite angegeben.

Als statistische Testverfahren wurden in Abhängigkeit von der Fragestellung der Mann-Whitney-U-Test, der Wilcoxon-Test und der Kruskal-Wallis-Test jeweils unter zweiseitiger Fragestellung sowie der Chi²-Test verwendet. Als statistisch signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 95% ($p < 0,05$) akzeptiert.

4 Ergebnisse

4.1 Operative Ergebnisse

Die PAE wies im Vergleich zur TAE keine operativen Nachteile auf, wie der Vergleich der 46 zwischen 1995 und 2004 partiell operierten Patienten mit den 106 Patienten (109 Operationen), die in der Klinik für AVGC der MLU Halle im gleichen Zeitraum total adrenalektomiert wurden, zeigt (Tabelle 10).

In Abhängigkeit von der Indikation zur Nebennierenresektion war in der Gruppe der Patienten mit PAE der Anteil an bilateralen FPC höher als in der Gruppe der total adrenalektomierten Patienten. Andererseits wurden Patienten mit Nebennierenkarzinomen generell nicht organerhaltend operiert. Insbesondere durch die Patienten mit Nebennierenkarzinomen, die generell sehr große Tumoren aufwiesen, waren Resektatdurchmesser und –volumen sowie das Resektatgewicht, insbesondere bei den offenen Operationen in der Gruppe der total adrenalektomierten Patienten höher als in der PAE-Gruppe, allerdings ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Das schwerste Operationspräparat bei einer PAE wog 240 g. Das größte Resektatvolumen bei einer PAE betrug 500 ml.

Ein Vergleich der vereinfacht nach der Formel (A) errechneten Resektatvolumina zwischen offenen und endoskopischen Operationen ist problematisch, da durch die Bergung der Präparate im Bergebeutel während der endoskopischen Operationen ein partielle Fragmentierung vorkommen konnte (kleine Inzision, großer Tumor), was bei den offenen Operationen generell nicht der Fall war. Erwartungsgemäß waren die Resektatvolumina bei den offenen Operationen größer als bei den endoskopischen Operationen.

Zwischen den partiell und total operierten Patienten bestanden, auch und insbesondere unter Berücksichtigung des operativen Zugangs, weder bei der Operationsdauer noch in der Häufigkeit intra- und postoperativer Komplikationen sowie in der Dauer des postoperativen stationären Aufenthaltes signifikante Unterschiede. In keinem Fall musste wegen einer Blutung während der PAE oder aus dem Nebennierenrest eine Konversion von einem endoskopischen zu einem offenen Verfahren noch eine operative Revision erfolgen.

Tabelle 10 Demographische, histopathologische Daten und chirurgische Ergebnisse der totalen und partiellen Adrenalectomie
(Fortsetzung auf Seite 31)

	Adrenalectomie		p-Wert
	Total	Partiell	
Patienten	106	46	-
Prozeduren	109	48	-
Alter (J) ^a	49,7±15,9 (5,7-76,2)	44,2±14,9 (14,5-74,2)	n.s. ^t
m:w ^a	65:44	29:19	n.s. ^u
BMI ^a	26,6±5,6 (13,5-50,1) ¹	26,3±5,6 (14,4-39,2)	n.s. ^u
re.li:bds ^a	54:48:7	18:17:13 ²	n.s. ^u
simultane bilaterale Adrenalectomie, (%) ^a	6 (5,5)	13 (27,1)	0,0001 ^u
simultane extraadrenale Operation, (%) ^a	37 (33,9)	13 (27,1)	n.s. ^u
Nebennieren	121 ³	55	-
Diagnose ^a			-
SPC, (%)	25 (23)	9 (19)	
FPC, (%)	7 (6,5) ⁴	23 (48)	
Morbus Conn, (%)	5 (4,5)	5 (11)	
adrenales Cushing-Syndrom, (%)	10 (9)	1 (2)	
extraadrenales Cushing-Syndrom, (%)	3 (3)	-	
inaktive NNRA/NNRH, (%)	27 (25)	3 (6)	
ACC, (%)	8 (7)	-	
NNM, (%)	7 (6,5)	2 (4)	
ML, (%)	6 (5,5)	3 (6)	
andere, (%)	11 (10) ⁵	2 (4) ⁶	
Operativer Zugang ^a			-
OT, (%)	57 (52) ⁷	18 (38)	
LUM, (%)	2 (2)	2 (4)	
LAPant, (%)	19 (17,5)	-	
LAPlat, (%)	11 (10)	15 (31)	
RETRO, (%)	20 (18,5)	13 (27) ⁸	
maximaler Resektatdurchmesser (cm)			
OT+LUM	7,0±6,75 (2,3-34) ^b	5,0±2,53 (1,5-10,0) ^f	n.s. ^t
LAP+RETRO	5,0±1,86 (2,1-10,5) ^c	4,5±1,15 (3,0-8,0) ^g	n.s. ^t
Resektatvolumen (ml) ⁹			
OT+LUM	87,5±911,7 (4,6-2505) ^b	42,0±125,2 (1,7-500) ^f	n.s. ^t
LAP+RETRO	20,2±32,4 (3,8-171,5) ^c	14,7±35,1 (3,0-173) ^g	n.s. ^t
Resektatgewicht (g)			
OT+LUM	85,0±807,4 (8,0-3600) ^d	20,0±81,2 (4,0-240) ^h	n.s. ^t
LAP+RETRO	23,0±37,2 (5,0-228) ^e	19,5±15,2 (6,0-66,0) ⁱ	n.s. ^t
Operationsdauer (min) ^j			
OT	119±55,65(40-300) ^k	116±12,42 (100-135) ^o	n.s. ^t
LUM	86±19,6 (60-110) ^l	122±14,29 (105-140) ^p	n.s. ^t
LAP	165±68,05 (80-380) ^m	130±56,69 (70-290) ^q	n.s. ^t
RETRO	110±44,74 (60-240) ⁿ	100±34,98 (80-190) ^r	n.s. ^t
postoperativer stationärer Aufenthalt (d) ^{a,s}			
OT+LUM	11,0±8,07 (1-43)	11,0±11,05 (6-62)	n.s. ^t
LAP+RETRO	6,0±6,16 (2-42)	7,0±2,91 (4-16)	n.s. ^t
Konversion, n/N (%) ^a			-
LAPant	6/19 (32)	-	
LAPlat	3/11 (27)	0/15 (0)	
RETRO	0/20 (0)	2/13 (15) ⁸	

Tabelle 10 (Fortsetzung von Seite 30)

	Adrenalektomie		p-Wert
	Total	Partiell	
intraoperative Komplikationen, n/N (%) ^a			
OT+LUM	7/59 (12)	1/20 (5)	n.s. ^u
LAP+RETRO	5/50 (10)	4/28 (14)	n.s. ^u
postoperative Komplikationen, n/N (%) ^a			
OT+LUM	22/59 (37)	8/20 (40)	n.s. ^u
LAP+RETRO	5/50 (10)	4/28 (14)	n.s. ^u
operative Revision, n/N (%) ^a			
OT+LUM	0/59 (0)	2/20 (10)	n.s. ^u
LAP+RETRO	2/50 (4)	0/28 (0)	n.s. ^u
Mortalität, n/N (%) ^a			
OT+LUM	3/59 (5)	1/20 (5)	n.s. ^u
LAP+RETRO	0/50 (0)	0/28 (0)	n.s. ^u

ACC, Adrenokortikales Karzinom; bds, beidseits; BMI, body mass index; FPC, familiäres Phäochromozytom; J, Jahre; LAPant, anterior-laparoskopisch (Rückenlage); LAPlat, lateral-laparoskopisch (Seitenlage); li, links; LUM, offen-lumbal; m, männlich; ML, Myelolipom; NNM; Nebennierenmetastasen; NNRA, Nebennierenrindenadenom; NNRH, Nebennierenrindenhyperplasie; n.s., nicht signifikant; OT, offen-transabdominal; SPC, sporadisches Phäochromozytom; re, rechts; RETRO, retroperitoneoskopisch; w, weiblich

¹BMI bei 9 Prozeduren nicht exakt bekannt

²6 Patienten mit unilateral partieller und kontralateral totaler Adrenalektomie: jeweils 3 partiell bzw. total entfernte Nebennieren rechts und links

³bei 13 Patienten simultan-bilaterale Operationen, davon bei 6 Patienten unilateral subtotal und kontralateral total und bei 7 Patienten bilateral partiell; daraus resultierend 121 total entfernte Nebennieren

⁴davon 2 Patienten mit adrenokortikaler Autotransplantation

⁵peripherer Nerventumor: n=3, Hämatom: n=2, Zyste: n=2, Lymphom, Angiolipom, Liposarkom: je n=1, bilaterale Nebennierenrindenhyperplasie mit Hyperandrogenismus bei adrenogenitalem Syndrom: n=1

⁶Zystadenom, Lipom: je n=1

⁷Thorakolaparotomie bei einem Patienten

⁸bei einem Patienten mit bilateralen Phäochromozytomen retroperitoneoskopischer Beginn auf der linken Seite (geplante totale Adrenalektomie) und Konversion, auf der rechten Seite dann nach linksseitiger Adrenalektomie über den transabdominalen Zugang Durchführung der partiellen Adrenalektomie, d.h., Konversion auf der total und nicht auf der partiell zu operierenden Seite; hier allerdings wegen der simultan-bilateralen Operation der partiellen Gruppe zugerechnet

⁹Volumenermittlung nach Formel (A): a (cm) x b (cm) x c (cm) x 0,5 = Volumen (ml)

^abezogen auf die Anzahl der Prozeduren

^{b,c,d,e,f,g,h,i}51, 41, 35, 35, 17, 24, 10, 24 Patienten

^jnur unilaterale Eingriffe und ausschließlich auf die Nebennieren begrenzte Operationen, keine Konversion

^{k,l,m,n,o,p,q,r}26, 2, 18, 18, 3, 2, 12, 10 Patienten

^sPatienten mit Konversion wurden zur offen operierten Gruppen (OT+LUM) gerechnet

^tChi²-Test

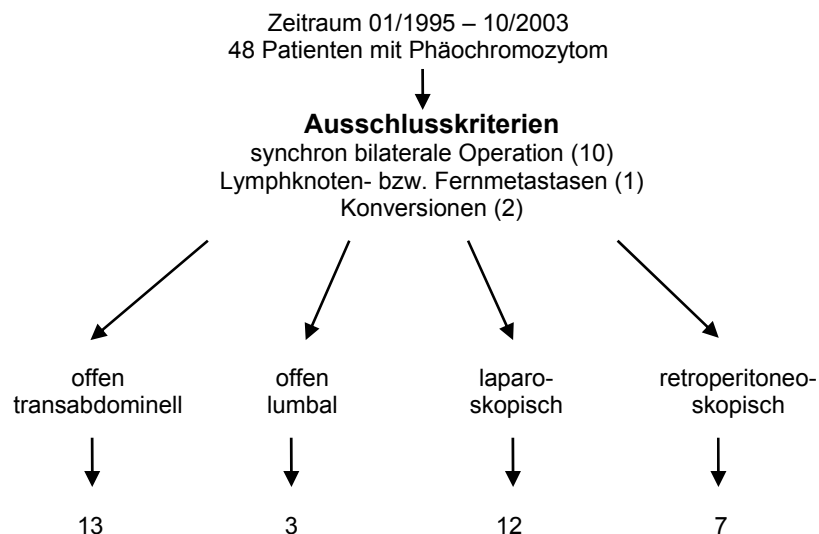
^uMann-Whitney-Test

4.1.1 Intra- und postoperativer Verlauf bei Patienten mit unilateralem Phäochromozytom in Abhängigkeit von Zugang und Resektionsausmaß

Da insbesondere bei den katecholaminproduzierenden Tumoren ein hohes perioperatives Risiko besteht, war es das Ziel einer Subgruppenanalyse, den Einfluss des operativen Zugangs sowie des Resektionsausmaßes bei Patienten mit PC zu untersuchen. Neben demographischen, klinischen, pathologischen und chirurgischen Daten (siehe Tabelle 10) wurden verschiedene perioperative Parameter analysiert (Ausgangswerte sowie intraoperative Minima und Maxima des systolischen und diastolischen Blutdrucks, der Herzfrequenz sowie des pH-Wertes und des Kohlendioxidpartialdrucks im Blut (pCO_2)). Weiterhin wurde neben der individuellen Dosis der präoperativen antiadrenergen Therapie mit PBA die Notwendigkeit der intraoperativen Gabe von Katecholaminen oder Antihypertensiva sowie die Dauer des postoperativen Analgetikabedarfs ermittelt.

Von den 48 Patienten mit PC, die sich im Zeitraum 01.01.1995 bis 31.10.2003 einer Operation unterzogen, wurden alle Patienten mit simultanen bilateralen Operationen ($n=10$), Patienten, die konvertiert werden mussten ($n=2$) und ein Patient mit bekannten Lymphknotenmetastasen ausgeschlossen, so dass 35 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen wurden (Abbildung 5).

Abbildung 5 Subgruppenanalyse von zwischen 01.01.1995 und 31.10.2003 operierten Patienten mit Phäochromozytom, stratifiziert nach dem operativen Zugang: Ein- und Ausschlusskriterien



Die untersuchten vier Gruppen waren relativ homogen. Die Unterschiede beim mittleren Alter und dem BMI können als biologisch nicht relevant eingeschätzt werden. Erwartungsgemäß waren die Resektatdurchmesser bei den offen operierten Patienten größer, allerdings nicht signifikant. Fünf Tumoren aus der OT-Gruppe wiesen histologisch Kapsel- oder Gefäßinfiltrationen, jedoch keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen auf. Das Hormonmuster der Tumoren (Adrenalin/Noradrenalin) war im Vergleich der vier Gruppen ähnlich. Die mittlere maximale PBA-Tagesdosis betrug zwischen 2,1 und 2,6 mg/kg Körpergewicht (Tabelle 11).

Die Analyse der klinischen Ergebnisse ergab kleine Vorteile für die minimal-invasiven Zugänge (insbesondere für den retroperitoneoskopischen Zugang) im Vergleich zu den offenen Verfahren (Trend zu kürzerem postoperativen Klinikaufenthalt und kürzerer Schmerztherapie sowie geringerer Bedarf an intraoperativen Antihypertensiva und Katecholaminen). Die mittleren Operationszeiten waren in den beiden Gruppe mit posteriorem retroperitonealen Zugang (LUM und RETRO) am niedrigsten, während der laparoskopische Zugang die höchste Operationsdauer erforderte. Komplikationen waren in allen Gruppen sehr selten (Tabelle 12).

Die intraoperativen Maximal- und Minimalwerte der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte sowie der intraoperativen Herzfrequenz waren zwischen den Gruppen nicht signifikant verschieden (Abbildungen 6 bis 8). In der RETRO-Gruppe wurden allerdings signifikant höhere pCO₂-Werte und damit assoziiert signifikant niedrigere pH-Werte gemessen (Abbildungen 9 und 10).

Die PAE stellte keinen wesentlichen zusätzlichen Einflussfaktor auf die intraoperativen und postoperativen Parameter dar. Durch die PAE wurden weder die Operationszeiten, die Dauer der Rekonvaleszenz, noch die intraoperative Hämodynamik (Tabellen 11 und 12, Abbildung 11) signifikant beeinflusst.

Tabelle 11 Demographische, klinische, und pathohistologische Daten der zwischen 01.01.1995 und 31.10.2003 operierten Patienten mit Phäochromozytom entsprechend der Einschlusskriterien (unilaterale Adrenalectomie, endoskopische Operation ohne Konversion, keine Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen)

In den eckigen Klammern sind jeweils die ermittelten Parameter für die partiell adrenalectomierten Patienten angegeben.

	OT	LUM	LAP	RETRO	p-Wert
n	13	3	12	7	
Partielle Adrenalectomie (n)	4	2	7	4	n.s. ^b
Alter (J)	47,5±9,81 (29-64) [44,2±10,63]	27,3±14,47 (18-44) [19±1,41]	32,5±10,01 (17-51) [31,9±10,29]	43,4±15,5 (24-65) [37,8±18,63]	0,01 ^a
BMI	24,1±2,81 (19,1-29,1) [24±1,77]	28,8±5,57 (22,5-33,1) [26,6±5,78]	24,1±4,84 (19,6-31,7) [23±4,77]	23,1±3,81 (17,3-27,2) [23,7±3,5]	0,42 ^a
hereditäre Erkrankung (n)	2 [2]	2 [2]	7 [7]	3 [2]	0,12 ^b
Patienten mit KHK (n)	3 [0]	0	1 [0]	0	0,04 ^b
Hypertonie (n)	8 [2]	1 [0]	6 [3]	3 [1]	0,64 ^b
Tachykardie (n)	7 [2]	1 [0]	3 [3]	2 [0]	0,76 ^b
Adrenalinproduktion (n/N)	8/11 [1/3]	1 [1]	8/11 [2/7]	4 [0]	0,47 ^b
Noradrenalinproduktion (n/N)	8/11 [1/3]	1 [0]	3/10 [4/7]	2 [2]	0,55 ^b
maximale PBA-Dosis (mg/kg x d)	2,5±2,04 (1,0-4,8) ¹ [2,7±1,16]	2,6±0,63 (2,2-3,0) ² [2,15±0]	2,1±0,95 (0,4-3,6) ³ [2,35±0,68]	2,1±0,37 (1,75-2,7) ⁴ [2,04±0,34]	0,72 ^a
maximaler Resektatdurchmesser (mm)	54,6±21,1 (15-90) [50±30,82]	52,7±24,1 (30-78) [40±14,14]	41,1±16,8 (15-45) [38,1±16,86]	31,4±9,9 (20-70) [28,8±10,31]	0,6 ^a
Multifokalität (n)	1 [0]	0	1 [1]	0	0,84 ^b
Kapsel u.-o. Gefäßinfiltration (n)	5 [0]	0	0	0	0,02 ^b

BMI, body mass index; J, Jahre; KHK, koronare Herzkrankheit; LAP, laparoskopisch; LUM, offen-lumbal; OT, offen-transabdominal; PBA, Phenoxybenzamin; RETRO, retroperitoneoskopisch

¹11 Patienten mit PBA

²2 Patienten mit PBA

³11 Patienten mit PBA

⁴6 Patienten mit PBA

^aKruskal-Wallis-Test

^bChi²-Test

Tabelle 12

Intra- und postoperative Ergebnisse der zwischen 01.01.1995 und 31.10.2003 operierten Patienten mit Phäochromozytom entsprechend der Einschlusskriterien (unilaterale Adrenalektomie, endoskopische Operation ohne Konversion, keine Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen)

In den eckigen Klammern sind jeweils die ermittelten Parameter für die partiell adrenalektomierten Patienten angegeben.

	OT	LUM	LAP	RETRO	p-Wert
n	13	3	12	7	
Partielle Adrenalektomie (n)	4	2	7	4	n.s. ^b
Operationsdauer (min)	135±46 (75-230) [144±32]	112±7,6 (105-120) [112±10,6]	168±60,2 (90-275) [152,7±63,1]	122±43,8 (70-180) [110±48,3]	n.s. ^a
Intraoperativer Einsatz von Antihypertensiva (n)	9 [2]	2 [1]	9 [6]	1 [1]	0,05 ^b
Katecholaminen (n)	7 [1]	2 [1]	4 [4]	1 [0]	n.s. ^b
Komplikationen (n)	1 [0]	0	1 [0]	0	n.s. ^b
Letalität (n)	0	0	0	0	-
Bluttransfusion (n)	0	0	0	0	-
postoperativer Klinikaufenthalt (d)	10,8±5,4 (6-27) [10±1,63]	11,0±7,9 (2-17) [8±8,49]	11,9±10,2 (7-43) [8,86±3,78]	8,9±3,8 (6-17) [7,2±1,26]	n.s. ^a
postoperative Schmerztherapie (d)	4,3±2,8 (1-9) [5,5±2,5]	4,7±5,5 (1-11) [1,5±0,71]	2,0±2,4 (0-8) [2±2,83]	4,1±4,1 (1-7) [4±2,45]	0,1 ^a

LAP, laparoskopisch; LUM, offen-lumbal; OT, offen-transabdominal; RETRO, retroperitoneoskopisch

^aKruskal-Wallis-Test

^bChi²-Test

Abbildungen 6 bis 10 (Seiten 37 bis 39)

Mittlere intraoperative Schwankungsbereiche (Δ) zwischen maximalen und minimalen systolischen (RRs) und diastolischen (RRd) Blutdruckwerten in mmHg, maximalen und minimalen Herzfrequenzen (HF) in min^{-1} , maximalen und minimalen pH-Werten und maximalen und minimalen Kohlendioxidpartialdruckwerten (pCO_2) in kPa unter Angabe der Standardabweichung ausgehend vom präoperativen Ausgangswert (= 0)

Die Absolutwerte sind links (präoperativ) und rechts (Maximal- bzw. Minimalwert) neben den Balken angegeben.

p₁, Vergleich der absoluten intraoperativen Maximalwerte (Kruskal-Wallis-Test)

p₂, Vergleich der absoluten Ausgangswerte (Kruskal-Wallis-Test)

p₃, Vergleich der absoluten intraoperativen Minimalwerte (Kruskal-Wallis-Test)

p₄, Vergleich der Differenz zwischen Ausgangswert und intraoperativem Maximalwert (Kruskal-Wallis-Test)

p₅, Vergleich der Differenz zwischen Ausgangswert und intraoperativem Minimalwert (Kruskal-Wallis-Test)

p₆, Vergleich der Differenz zwischen intraoperativem Maximal- und Minimalwert (Kruskal-Wallis-Test)

- offen-transabdominal
- ▨ offen-lumbal
- ▤ laparoskopisch
- retroperitoneoskopisch

Abbildung 6 Intraoperativer Schwankungsbereich des systolischen Blutdruckes

Legende: Seite 36

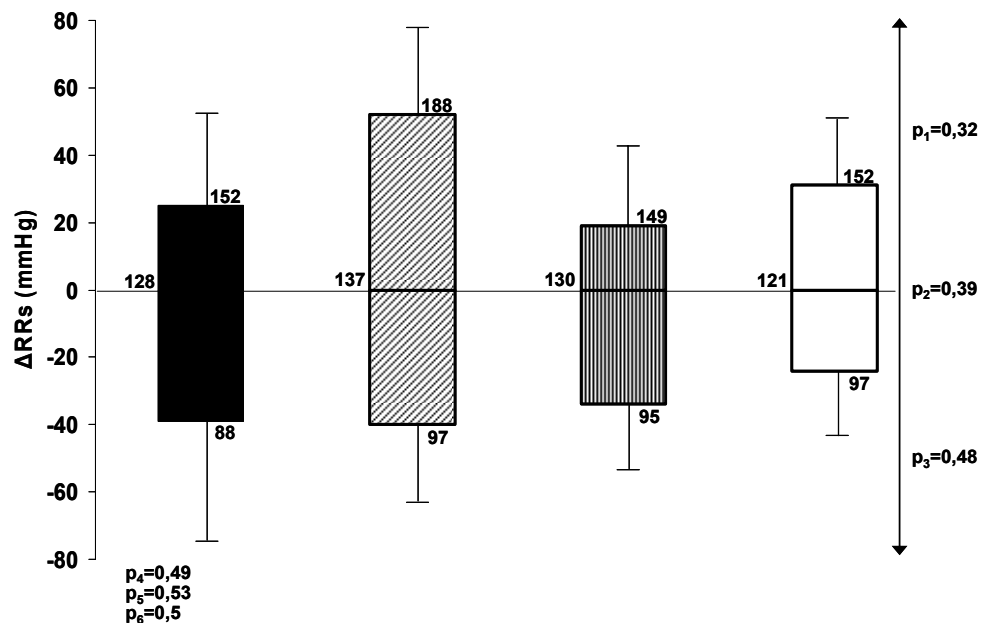


Abbildung 7 Intraoperativer Schwankungsbereich des diastolischen Blutdruckes
 Legende: Seite 36

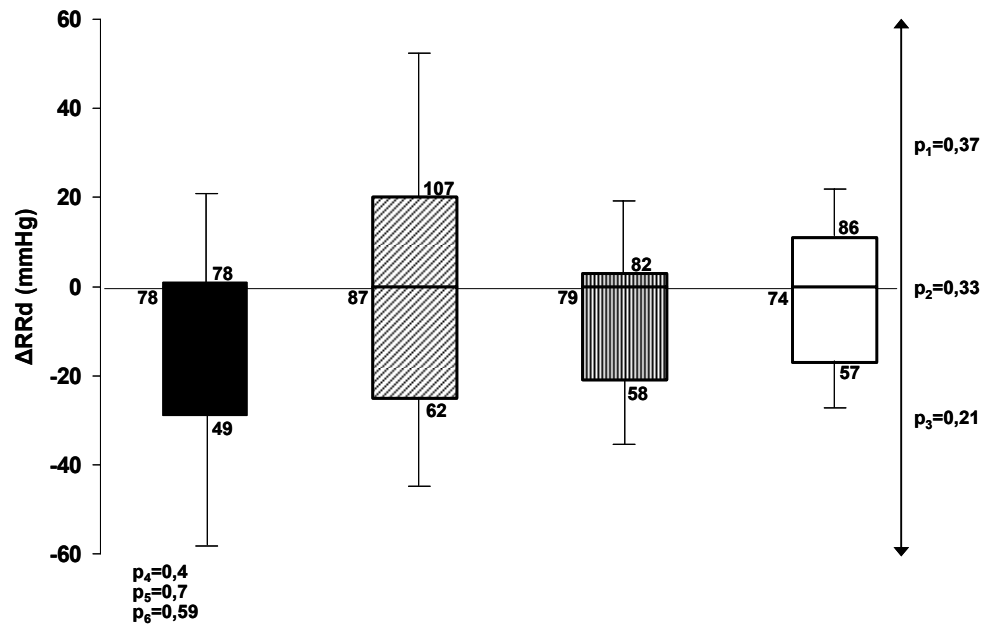


Abbildung 8 Intraoperativer Schwankungsbereich der Herzfrequenz
 Legende: Seite 36

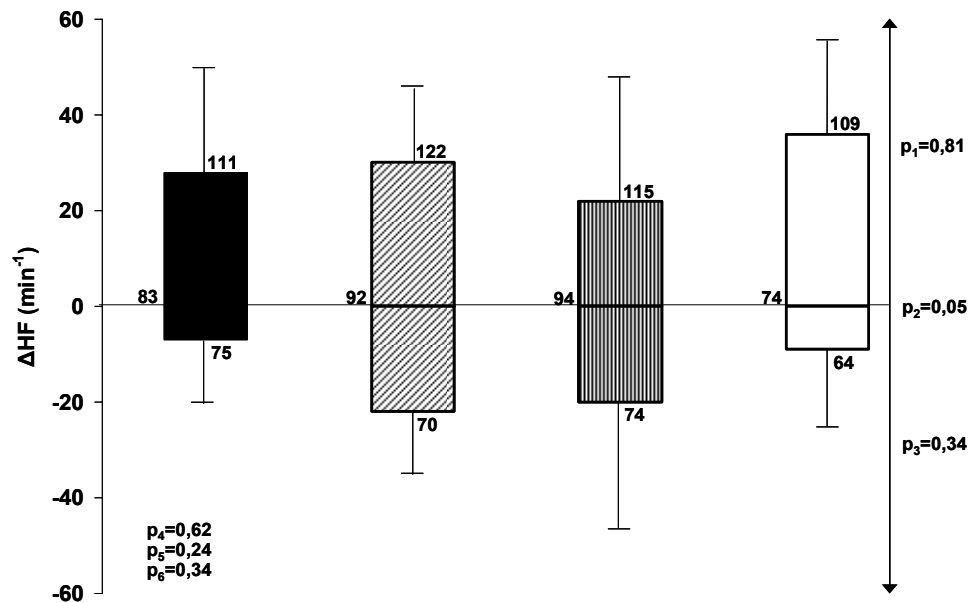


Abbildung 9 Intraoperativer Schwankungsbereich des pCO₂
 Legende: Seite 36

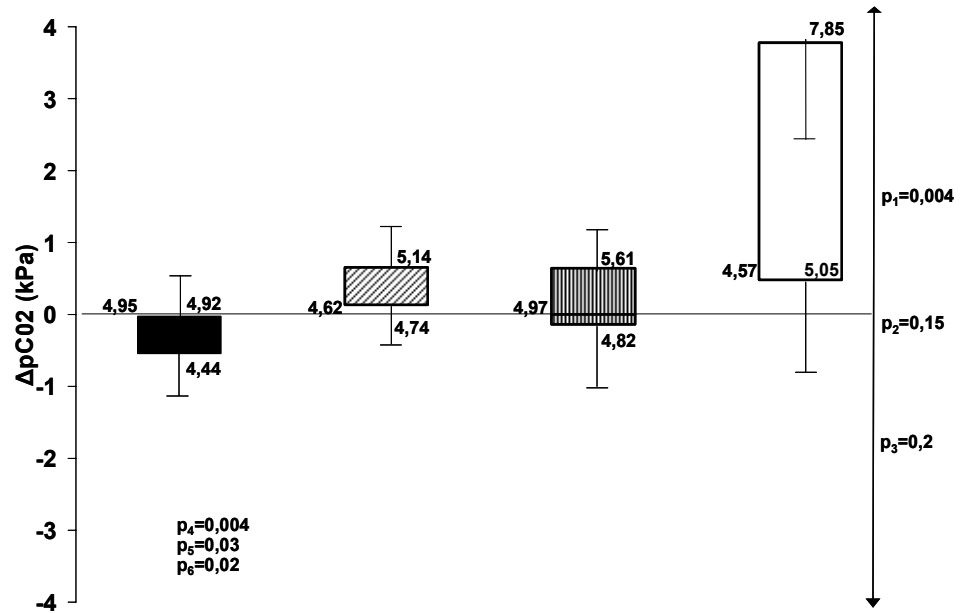


Abbildung 10 Intraoperativer Schwankungsbereich des pH-Wertes
 Legende: Seite 36

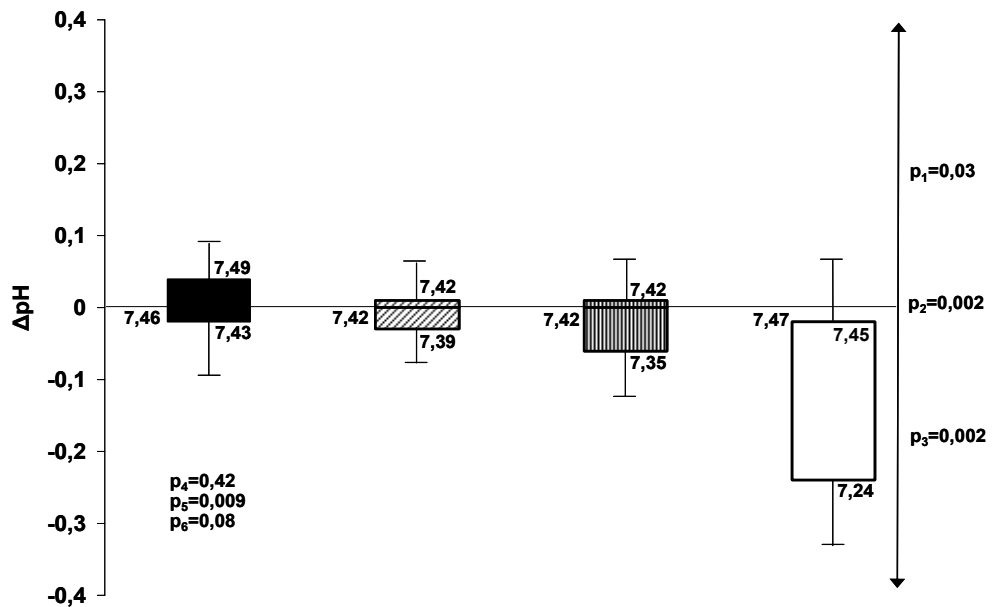


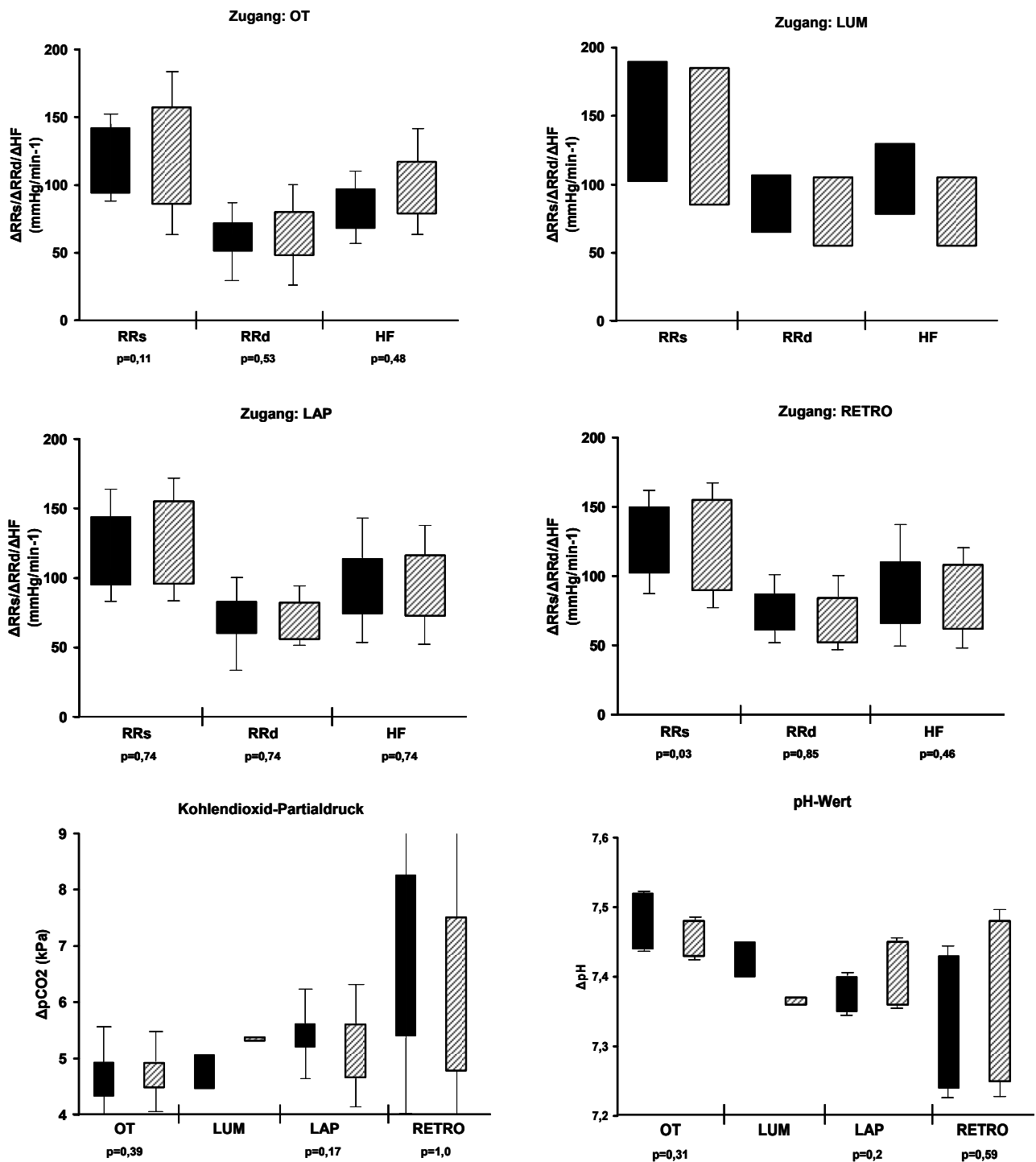
Abbildung 11

Mittlerer intraoperativer Schwankungsbereich (Δ) der hämodynamischen Parameter, des Kohlendioxidpartialdruckes und des pH-Wertes in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß

Dargestellt sind jeweils die mittleren Maximal- und Minimalwerte in Abhängigkeit vom operativen Zugang und die Standardabweichung der Spannweiten.
Mann-Whitney-Test

HF, Herzfrequenz; LAP, laparoskopischer Zugang; LUM, offen-lumbaler Zugang; OT, offen-transabdominaler Zugang; RETRO, retroperitoneoskopischer Zugang; RRs, systolischer Blutdruck; RRd, diastolischer Blutdruck

■ Partielle Adrenalectomie
▨ Totale Adrenalectomie



4.2 Residuelles Nebennierenrestgewebe

4.2.1 Größe, Lokalisation und Durchblutung des adrenalen Restgewebes

Bei 6 der insgesamt 57 partiellen Nebennierenresektionen (10,5%) konnte die NNV erhalten werden. In allen anderen Fällen musste die Vene tumorbedingt durchtrennt werden.

In 33 Fällen (57,9%) lag das adrenale Restgewebe in den kranialen Anteilen der Nebenniere. Nebennierenrestgewebe in den mehr kaudalen Abschnitten verblieb in 16 Fällen (28,1%). In 8 Fällen (14%) war das Restgewebe zwischen den kraniokaudalen Organpolen lokalisiert.

Die mittleren Höhen-, Tiefen- und Breitenausdehnungen der ausgemessenen adrenalen Reste betragen $21,1 \pm 16,7$ (5-50) mm, $11,2 \pm 5,8$ (5-30) mm bzw. $6,9 \pm 2,9$ (2-10) mm. Für die adrenalen Gewebereste wurde mit der Formel (A) ein mittleres absolutes adrenales Volumen (AAV) von $0,91 \pm 1,02$ (0,1-5 ml) ermittelt. Die RAV schwankten zwischen <25% („fast-totale“ Adrenalectomie) und >50% (Tabellen 13 und 14).

Die mittleren AAV bei RAV <25%, 25%, 33%, 50% und >50% betragen $0,16 \pm 0,06$ (0,12-0,25) ml, $0,33 \pm 0,18$ (0,1-0,75), $0,82 \pm 0,56$ (0,2-2,25), $1,98 \pm 0,57$ (1,25-2,6) bzw. 5 ml.

Bei den Patienten mit adrenomedullären Tumoren waren die Nebennierenreste kleiner und häufiger in den kranialen Anteilen der Nebenniere lokalisiert als bei Patienten mit adrenokortikalen Tumoren (Tabellen 13 und 14). Bei 7,3% (n=3) der Patienten mit PC bzw. 18,8% (n=3) der Patienten mit Nebennierenrindenläsionen konnte die NNV erhalten werden. Allerdings erreichten diese Unterschiede keine statistische Signifikanz.

Das errechnete Volumen des adrenalen Restgewebes (AAV) war negativ mit dem Durchmesser des Nebennierentumors korreliert ($r = -0,72$; Abbildung 12). Aus der Analyse wurden die Patienten mit multiplen Tumoren und (aufgrund der in der Regel extraadrenalen Lokalisation) Myelolipomen ausgeschlossen. Kleinere Tumoren ermöglichten somit häufiger größere adrenale Gewebereste als größere Tumoren. Der mögliche Einfluss der Tumorlokalisation innerhalb der Nebennieren konnte retrospektiv nicht untersucht werden, da die Lokalisation in den meisten Fällen nicht eindeutig bzw. nur indirekt über die Lokalisation des adrenalen Geweberestes zu ermitteln war.

Tabelle 13 Lokalisation, Durchblutung und Größe des adrenalen Restgewebes bei Patienten mit adrenomedullären Tumoren

Zugang	Patient ¹	Größter Tumor- durchmesser (mm)	Lokalisation	NNV	Adrenales Residualgewebe			RAV (%)	RTAV (%)		
					Größe (mm)	AAV (ml) ²					
					H	T	B				
OT	N1	re. 84	rechts kaudal	-	nb			33	30		
		li. 30	links kaudal	-	nb			25			
	N21	20	links kranial	+	nb			33	15		
		re. 27	rechts kranial	-	nb			25	25		
		li. 26	links kaudal	-	nb			25			
	N49	re. 50	rechts kranial +	-	10	10	4	0,2	25	25	
		li. 40	kaudal	-	20	10	3	0,3	25		
	N55	120	rechts mediadorsal	-	25	5	3	0,2	<25	60	
	N58	50	links kranialateral	-	25	8	2	0,2	33	15	
	N66	15	links dorsal	+	nb				33	15	
	N83	40	links kaudal	+	nb				50	25	
		re. 65	rechts kranial	-	10	10	10	0,5	25	25	
		li. 88	links mediadorsal	-	15	10	10	0,75	25		
	N98	re. 11M	rechts kranial	-	10	10	5	0,25	25	25	
		li. 23	links kranio-medial	-	20	5	5	0,25	25		
	N107	re. 30M	rechts kranialateral	-	25	5	5	0,32	25	30	
		li. 25	links kranio-medial	-	35	5	5	0,44	33		
	N115	28	rechts kraniodorsal	-	20	15	5	0,75	33	15	
	N158	30	rechts kaudal	-	nb				50	25	
N159	33	rechts kaudal	-	nb				25	10		
OL	N42	30	rechts kranioventral	-	20	15	nb		33	65	
	N38/N38X	45	links kaudal	-	40	20	nb		50	75/25 ³	
LAP	N72	30	rechts kranial	-	25	10	5	0,62	25	60	
	N76	25	links kranial	-	20	15	10	0,75	33	65	
	N78	10	links kaudal	-	20	10	10	1	33	15	
	N81	40	links kaudal	-	10	10	5	0,25	25	60	
	N90	30	links kranial	-	20	15	15	2,25	33	65	
	N94	60	rechts kaudal	-	15	10	5	0,38	25	60	
	N102	30	links kraniodorsal	-	10	20	5	0,5	33	15	
	N110	40	rechts kranioventral	-	40	20	5	2	50	75	
	N113	36	links kranial	-	23	10	10	1,15	33	15	
	N124	60	rechts medial	-	10	05	5	0,12	<25	60	
	RETRO	N127	40	rechts kranial	-	10	05	4	0,1	25	60
		N130	40	rechts kranioventral	-	35	15	10	2,6	50	75
N135		26	links kranial	-	10	10	5	0,25	25	60	
N136		30	links dorsal	-	50	10	5	1,25	50	40 ^a	
		re. 41	rechts kranial	-	20	10	10	1	33	30	
		li. 22	links kranial	-	10	10	10	0,5	25		
N142		30M	links kraniodorsal	-	10	10	5	0,25	<25	25 ^a	
N144		60	rechts kaudomedial	-	5	5	10	0,12	<25	60	
N147	24	links kranialateral	-	20	30	5	1,5	50	25		
Total					20± 11	11± 5,6	6± 3,1	0,72± 0,67			

AAV, absolutes adrenales Volumen; B, Breite; H, Höhe; LAP, laparoskopisch; LUM, offen-lumbal; M, multifokal; nb, nicht bestimmt; NNV+/-, Nebennierenvene erhalten/durchtrennt; OT, offen-transabdominal; RETRO, retroperitoneoskopisch; RAV, relatives adrenales Volumen; RTAV, relatives totales adrenales Volumen; T, Tiefe

¹ID-Nummer (siehe Tabellen 1 bis 4)

²Berechnung nach der Formel (A): Höhe x Tiefe x Breite (in cm) x 0,5 = V (ml)

³Die Patientin wurde später kontralateral total adrenalectomiert, so dass die RTAV nach der ersten Operation (partielle Adrenalectomie) und der zweiten Operation (totale Adrenalectomie kontralateral) angegeben sind.

^ametachron bilaterale partielle Adrenalectomie: Angabe der RTAV ohne Berücksichtigung der nach Erstoperation zu erwartenden kompensatorischen Größenänderung des adrenalen Geweberest

Tabelle 14

Lokalisation, Durchblutung und Größe des adrenalen Restgewebes bei Patienten mit adrenokortikalen Tumoren (inkl. Nebennierenmetastasen)

Diagnose	Zugang	Patient ¹	Größter Tumor-durchmesser (mm)	Lokalisation	NNV	Adrenales Residualgewebe			AAV (ml) ²	RAV (%)	RTAV (%)		
						H	T	B					
PHAS	LAP	N65	28	rechts kaudal	+	nb			-	50	75		
		N70	42	rechts kaudodorsal	-	10	5	5	0,12	33	65		
		N95	12	rechts kranial	-	30	10	10	1,5	33	15		
		N104	46	rechts kranial	-	10	5	5	0,12	25	60		
		N143	15	links kaudomedial	-	15	5	5	0,19	25	60		
PHK	LAP	N77	50	rechts kranial	-	nb			-	50	75		
NFT	OT	N80	100	rechts kraniodorsal	-	10	5	5	0,12	<25	60		
		N85	30	links kranial	-	10	10	10	0,25	25	60		
		N114	110	rechts kraniodorsal	-	50	20	5	2,5	50	75		
		N156	M	rechts kranial	+	50	20	10	5	>50	30		
		N57	25	rechts kaudal	+	nb			-	50	75		
	LAP	N79	40	rechts kranial	-	25	20	10	2,5	50	75		
		N118	35	rechts ventrolateral	-	20	10	5	0,5	33	65		
		N128	65	links kraniodorsal	-	15	5	10	0,38	33	65		
		NNM	OT	N37	20	links kranial	-	20	10	10	1	33	15
				N103	48	links kaudal	-	30	20	10	1,5	50	25
Total						23± 14,1	11± 6,5	8± 2,6	1,34± 1,5				

AAV, absolutes adrenales Volumen; B, Breite; H, Höhe; LAP, laparoskopisch; LUM, offen-lumbal; M, multifokal; nb, nicht bestimmt; NFT, hormonell inaktive Nebennierenrindentumoren; NNM, Nebennierenmetastasen; NNV+/-, Nebennierenvene erhalten/durchtrennt; OT, offen-transabdominal; PHAS, primärer Hyperaldosteronismus; PHK, primärer Hyperkortisolismus; RETRO, retroperitoneoskopisch; RAV, relatives adrenales Volumen; RTAV, relatives totales adrenales Volumen; T, Tiefe

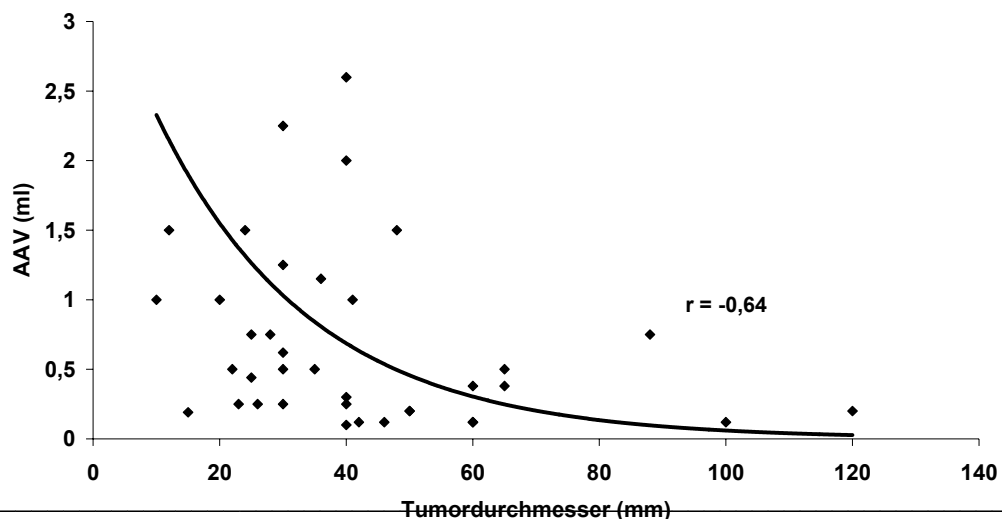
¹ID-Nummer (siehe Tabellen 1 bis 4)

²Berechnung nach der Formel (A): Höhe x Breite x Tiefe (in cm) x 0,5 = V (ml)

Abbildung 12

Inverse Korrelation von Tumordurchmesser und adrenalem Restvolumen

Berücksichtigt wurden Prozeduren mit vollständigen Daten unter Ausschluss der Patienten mit Myelolipom und multiplen Tumoren (insgesamt 37 Adrenalektomien). Der Korrelationskoeffizient wurde für den Schnittpunkt 3,5 ml (normales Volumen) ermittelt (exponentielles Verhalten).



4.2.2 Vergleich der intraoperativen und computertomographischen Messungen

Bei 11 Patienten wurde die intraoperative Messung von 12 Nebennierenresten mit einem postoperativ durchgeführten CT verglichen (N127, N128, N130, N135, N136, N141, N142, N143, N144, N147, N156).

Diese Patienten wurden postoperativ zu zwei Zeitpunkten mittels Mehrzeilen-Computertomographie (Tag 4, nach mindestens 3 Monaten) untersucht.

Wie aus Abbildung 13 zu entnehmen ist, stimmten die intraoperativen und computertomographischen Messungen am 4. postoperativen Tag nur begrenzt überein, obwohl (mit Ausnahme der Breitenmessung) eindeutig eine positive Korrelation der Messwerte bestand (r zwischen 0,62 und 0,84). Allerdings wichen die Messwerte teilweise um mehr als Doppelte voneinander ab. Dies betraf insbesondere die mediolateralen und dorsoventralen Messwerte. Bis auf wenige Ausnahmen wurden computertomographisch größere Messwerte als intraoperativ ermittelt (Abweichung der Messpunkte nach links von der Ideallinie (gepunktete Linie)). Die dorsoventralen Messwerte waren bei der computertomographischen im Vergleich zur intraoperativen Messung sogar signifikant größer ($p=0,007$). Entsprechend hoch waren unter Berücksichtigung der sich potenzierenden Abweichungen die Unterschiede zwischen den errechneten Restvolumina (AAV). Die mittels CT errechneten AAV waren signifikant größer als die durch die intraoperative Messung ermittelten AAV ($p=0,015$).

Die absoluten Abweichungen der Messwerte waren dabei nicht vom Hämatomgrad abhängig (Tabelle 15).

Tabelle 15 Absolute Messwertabweichungen zwischen intraoperativer und computertomographischer Messung in Abhängigkeit vom Hämatomgrad

Angegeben sind der Mittelwert und die Extremwerte. Ein negatives Vorzeichen bezeichnet einen größeren computertomographischen als intraoperativen Messwert, ein positives Vorzeichen bezeichnet einen größeren intraoperativen als computertomographischen Messwert.

Hämatomgrad	n	Höhe (mm)	Tiefe (mm)	Breite (mm)	Errechnetes Volumen (ml)
0	2	-8,5 (-9 - -8)	-16,5 (-17 - -16)	-7,5 (-13 - -2)	-2,98 (-4,8 - -1,4)
1	4	1,5 (-8 - 10)	-9 (-24 - -3)	1 (-3 - 6)	-0,78 (-4,0 - 1,2)
2	4	-1,2 (-8 - 5)	-6,5 (-15 - 1)	-3,75 (-11 - -1)	-2,28 (-6,9 - -0,3)
3	1	-7	-4	1	-0,4
4	1	-22	0	2	-0,4

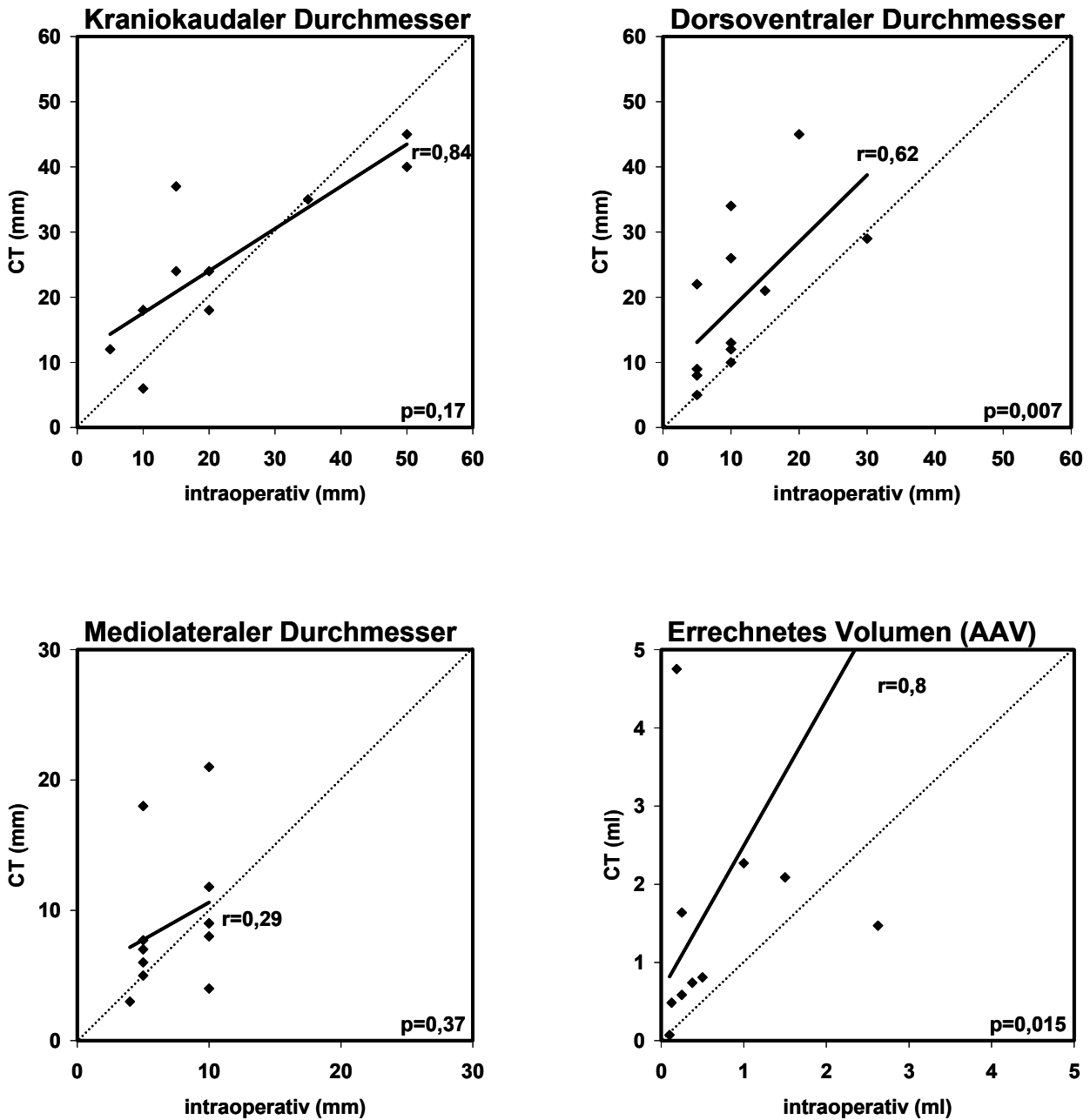
Abbildung 13

Vergleich der intraoperativen und computertomographischen (CT) Messungen und des errechneten absoluten adrenalen Volumens (AAV) am 4. postoperativen Tag

Angegeben ist bei allen Darstellungen die lineare Regression (volle Linie) und der Korrelationskoeffizient (r).

Bei den Volumina ist ein Restvolumen >5 ml aufgrund der Skaleneinstellung nicht dargestellt (Patient N156: AAV intraoperativ 5 ml vs. CT 11,95 ml).

Angabe der p-Werte durch Wilcoxon-Test



4.2.3 Vergleich der computertomographischen Messungen früh- und spätpostoperativ

Bei acht Patienten mit neun Nebennierenresten wurden die computertomographischen Messungen am 4.Tag (CT_a) und nach mindestens 3 Monaten (CT_b) verglichen (N127, N130, N136, N141, N142, N144, N147, N156). Sieben Patienten waren wegen eines Phäochromozytoms, eine Patient wegen MEN 1-assoziiertes Nebennierenrindentumoren operiert worden. Bei drei der Patienten mit Phäochromozytom war eine PAE vorgenommen worden. Bei den übrigen fünf Patienten war eine syn- oder metachrone (n=1/4) STAE mit uni- bzw. bilateralen (n=2/3) Nebennierenresten erfolgt.

Unabhängig vom RTAV und der Diagnose bestand bei allen Messwerten eine hohe positive Korrelation (r zwischen 0,97 und 0,99, Abbildung 14). Bis auf wenige Ausnahmen wurden nach mehr als 3 Monaten gering größere Messwerte als am 4. postoperativen Tag ermittelt (Abweichung der Messwerte nach links von der Neutrallinie (gepunktete Linie)). Entsprechend waren auch die errechneten Restvolumina (AAV) bei fast allen Patienten nach mehr als 3 Monaten gering größer als am 4. postoperativen Tag.

Allerdings waren alle Unterschiede nicht statistisch signifikant.

Die mittlere Zunahme des adrenalen Restvolumens betrug $17,8 \pm 47,2$ (-40 - +122) %. Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass es sich hier um die relativen Volumenunterschiede handelt (gleiche absolute Messwertänderungen führen bei kleineren Nebennierenresten zu größeren relativen Größenänderungen als bei großen Nebennierenresten).

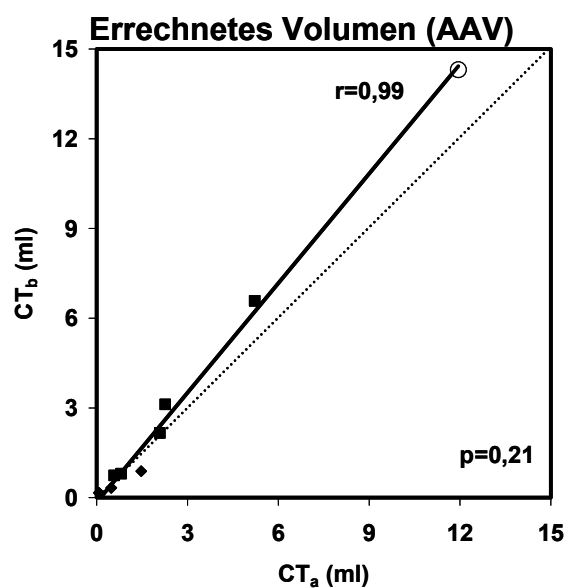
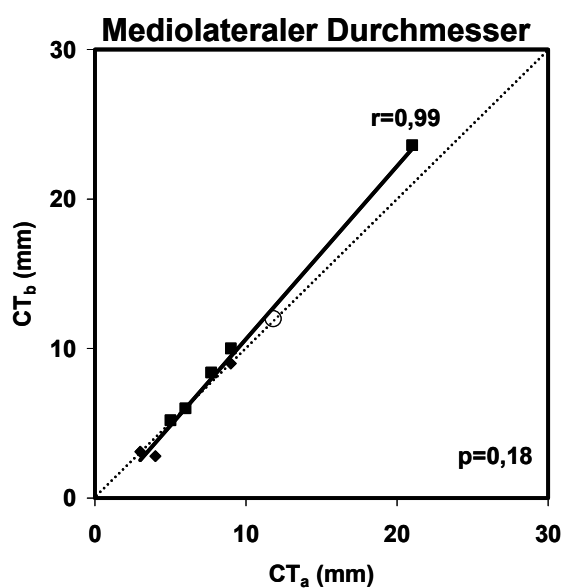
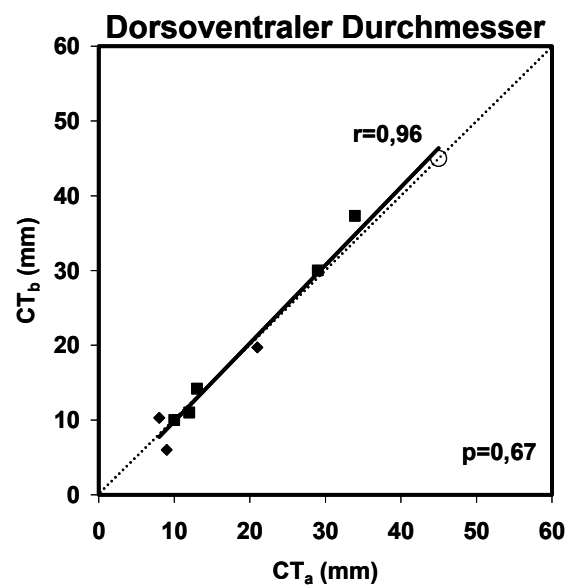
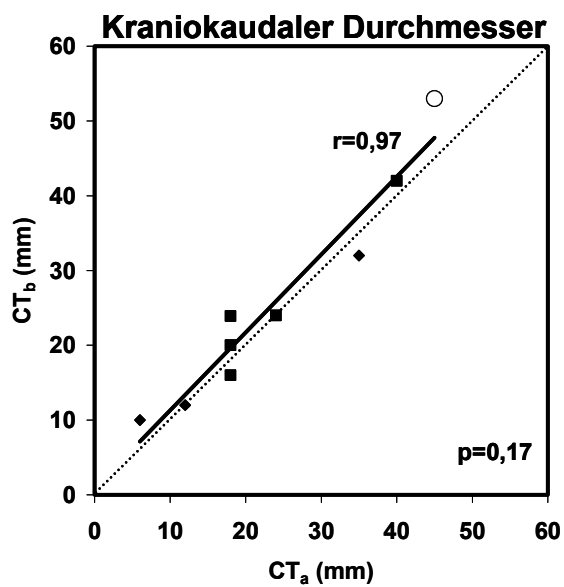
Abbildung 14

Vergleich der computertomographischen Messungen und des errechneten absoluten adrenalen Volumens (AAV) am 4. postoperativen Tag (CT_a) und nach mindestens 3 Monaten (CT_b)

Angegeben ist bei allen Darstellungen die lineare Regression (volle Linie) und der Korrelationskoeffizient (r).

Angabe der p-Werte durch Wilcoxon-Test

- ◆ Phäochromozytom, Nebennierenreste nach partieller Adrenalektomie (n=3)
- Phäochromozytom, Nebennierenreste nach subtotaler Adrenalektomie (n=5)
- MEN 1, metachrone subtotale Adrenalektomie, unilateraler Nebennierenrest (n=1)



4.3 Nebennierenrindenfunktion

4.3.1 Klinische Ergebnisse

Bei keinem der unilateral partiell adrenalectomierten Patienten (inkl. der Patientin mit dem Prä-Cushing-Syndrom, N77) erfolgte eine adrenokortikale Hormonsubstitution über den stationären Aufenthalt hinaus. Keiner dieser Patienten entwickelte während bzw. nach der stationären Behandlung klinische Zeichen eines Hypokortisolismus.

Nach syn-oder metachroner STAE erfolgte in 10 Fällen (42%) eine Entlassung aus der stationären Behandlung mit Hydrokortison (N21, N37, N38X, N44, N49, N58, N66, N78, N158, N159).

In einem dieser Fälle (N38X) wurde nach linksseitiger PAE auswärts eine TAE auf der kontralateralen Seite durchgeführt und die Patientin mit Hydrokortison entlassen und damit ohne weitere Funktionskontrollen über 3 Jahre behandelt.

Die zweimal in der MHH operierte Patientin (N158/N159) wurde jeweils mit Hydrokortison entlassen, das dann später ambulant abgesetzt wurde.

Die übrigen sechs Patienten wurden alle vor dem Jahr 2000 in der Klinik für AVGC der MLU operiert. Seit diesem Jahr wurde nach STAE kein Patient mehr mit Hydrokortison entlassen.

Während des Untersuchungszeitraumes wurde die individuell durchgeführte postoperative Applikation von Hydrokortison nach STAE zunehmend eingeschränkt und erfolgte seit 2002 nicht mehr routinemäßig.

In neun der zehn Fälle der prolongierten Hydrokortisonsubstitution erfolgte ambulant eine Reduktion und Beendigung der Therapie. Bei einem Patienten (N44) wurde Hydrokortison nicht ausgeschlichen. Funktionsuntersuchungen erfolgten nicht. Anlässlich einer Kontrolluntersuchung mehr als sieben Jahre später wurde dann die NNRI festgestellt.

Drei der Patienten, bei denen ambulant die adrenokortikale Substitution beendet wurde (N21, N49, N66), nahmen später die Hydrokortisoneinnahme wieder auf.

In einem Fall (N21) handelte es sich um einen Patienten mit als seronegative Polyarthritiden gedeuteten Gelenksbeschwerden, die unter Gabe von Glukokortikoiden regredient waren. Ein auswärts ambulant durchgeführter CRH-Test vor Wiederaufnahme der Glukokortikoideinnahme war unauffällig. Zur Nachuntersuchung nach fünf Jahren nahm der Patient 15 mg Hydrokortison täglich. Der zu diesem Zeitpunkt unter Hydrokortisonkarenz durchgeführte ACTH-Test war formal regelrecht (Kortisol > 550 nmol/l), obwohl bei hohen Basalwerten keine wesentliche Stimulierbarkeit feststellbar war.

Die beiden anderen Patienten beklagten unspezifische Beschwerden und Abgeschlagenheit, so dass die adrenokortikale Hormonsubstitution wieder aufgenommen wurde, ohne dass sich die Beschwerden vollständig besserten. Bei einem Patienten (N49) wurde ohne Substitution ein unauffälliges Kortisoltagesprofil festgestellt. Ein ACTH-Test erfolgte nicht. Der andere Patient (N66) nahm nach kurzer Karenzperiode die adrenokortikale Hormonsubstitution erneut auf. Ein ACTH-Test erfolgte bei diesem Patienten nicht.

Bei einem weiteren Patienten (N103) kam es nach simultaner Rektumexstirpation und bilateraler Adrenalektomie mit unilateralem adrenalem Rest zu einer Anastomoseninsuffizienz, an der der Patient später im septischen Multiorganversagen verstarb. Nachdem die kurzfristige Hydrokortisongabe nach biochemischem Nachweis der suffizienten AKSK (basales oder stimuliertes Kortisol >550 nmol/l) schon beendet worden war, wurde sie dann im weiteren Verlauf im Rahmen der Sepsistherapie wieder aufgenommen.

Im unmittelbar postoperativen Zeitraum kam es bei einem Patienten zu einer Addison-Symptomatik (N141).

Nach Entlassung aus der stationären Behandlung wurde bei keinem Patienten eine Addison-Symptomatik im Nachbeobachtungszeitraum bekannt.

Insgesamt nahmen vier (17,4%) der insgesamt 23 nach Adrenalektomie aus dem Krankenhaus entlassenen Patienten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung Hydrokortison ein. Zwei dieser Patienten wurden zusätzlich zur täglichen Hydrokortisondosis von 20-50 mg mit Fluorkortison substituiert (N44, N66). Die beiden anderen Patienten nahmen 15 mg Hydrokortison pro Tag (N21) bzw. 10 mg Hydrokortison alle zwei Tage (N49) ein. Bezogen auf die Anzahl der Operationen (n=24) betrug die adrenokortikale Substitutionsrate 16,7% (Tabelle 16).

4.3.2 Adrenokortikale Stresskapazität nach bilateral subtotaler Adrenalectomie

Zur Nachuntersuchung war bei 18 Patienten mindestens ein ACTH-Test verfügbar (Tabelle 16).

Bei 14 Patienten lag ein regelrechtes Testergebnis vor (78%). Berücksichtigt man die drei Patienten (N83, N102, N142), die zur Entlassung eine normale Kortisolantwort aufwiesen, zur Nachuntersuchung aber einen pathologischen Test hatten bzw. nicht mehr untersucht wurden, lag eine intakte AKSK bei 85% der Patienten vor.

Bei sechs Patienten wurden zwei ACTH-Tests durchgeführt, die bei drei Patienten jedes Mal, bei drei Patienten je einmal normal und einmal pathologisch ausfielen. Bei diesen Patienten wurde jeweils das beste Testergebnis für die weiteren Berechnungen gewertet.

Von den vier Patienten mit pathologischem Testergebnis benötigte nur ein Patient dauerhaft eine adrenokortikale Substitution (N44). Die anderen Patienten, zwei Patienten mit MEN 2A und ein 14-jähriger Jugendlicher mit VHL 2 (N141, N142, N147), waren im Alltag klinisch unauffällig.

Bei einem Patienten (N142) mit pathologischem ACTH-Test (maximaler Kortisolwert 540 nmol/l) hatte zum Entlassungszeitpunkt bereits ein regelrechtes Testergebnis vorgelegen (maximaler Kortisolwert 589 nmol/l). Der 14-jährige Junge mit VHL 2 (N147) hatte bereits nach unilateraler TAE einen pathologischen ACTH-Test (maximaler Kortisolwert 441 nmol/l). Die drei Patienten bzw. deren Angehörige wurden entsprechend aufgeklärt und erhielten einen Kortisonausweis sowie eine Notfalldosis Hydrokortison.

Von den fünf Patienten, bei denen im weiteren Verlauf nach stationärer Entlassung kein ACTH-Test durchgeführt wurde, wies nur ein Patient (N66) klinisch eindeutig eine NNRI auf (Tabelle 16).

Tabelle 16 Adrenokortikale Stresskapazität und Langzeitverlauf bei Patienten nach bilateral subtotaler Adrenalektomie in Abhängigkeit vom adrenalen Restvolumen

Patient	OP-Typ	RTAV (%)	Beendigung der Hydrokortison-substitution (Tag)	ACTH-Test (basales/maximal stimuliertes Serumkortisol in nmol/l)			Follow up		
				Tag 1-4	zur Entlassung (Tag)	> 3 Monate postoperativ (Monat)	Monat	Status	Adrenokortikale Substitution
N158	US	25	nach Entlassung	nb/nd	nb/nd	16/nd ^a (8)	64	R	nein
N159	US	10	nach Entlassung	nb/nd	nb/nd	10/23,7 ^a (96) 483/798 (132)	132 (186)	RF	nein
N1	BS	30	11	nb/nd	nb/nd	362/966 (83)	84	RF	nein
N21	UM	15	nach Entlassung, später Wiederaufnahme	nb/nd	nb/nd	CRH-Test regelrecht (2) ² 818/898 (64)	90	R	15 mg HC
N37	UM	15	nach Entlassung	nb/nd	nb/nd	nb/nd	12	TRF	nein
N44	BS	25	-	nb/nd	nb/nd	4/6 (70)	70	RF	50 mg HC 0,1 mg FC
N49	BS	25	nach Entlassung, später Wiederaufnahme	nb/nd	460/nd (13)	629-516 (1) ^{3,1} 645-371 (48) ^{3,2}	60	RF	10 mg HC alle 2 Tage
N58	UM	15	nach Entlassung	167/nd	nb/nd	222/733 (40) 194/456 (73)	73	RF	nein ⁴
N66	UM	15	nach Entlassung, später Wiederaufnahme	593/nd	nb/nd	nb/nd	75	RF	20 mg HC 0,1 mg FC
N78	US	15	nach Entlassung	127/nd	8/17,7 ^a (14)	12/25,1 ^a (3)	60	RF	nein
N83	US	25	13	1171/nd	436/559 (16)	nb/nd	12	TRF	nein
N89	BS	25	10	321/nd	194/392 (10)	367/768 (17) 488/679 (50)	50	RF	nein
N95	US	15	3	325/nd	227/458 (4)	449/1201 (26)	36	TRF	nein
N98	BS	25	3	300/342	418/439 (12)	413/726 /9)	36	RF	nein
N102	UM	15	2	371/989 ^b	226/1028 ^b (9)	nb/nd	33	RF	nein
N103	US	25	1	447/500 ^b	498/546 ^{b,5}	nb/nd	2	TR	-
N107	BS	30	11	37/69	205/350 (14)	538/801 (3) 977/1517 (26)	33	TRF	nein
N113	UM	15	2	285/283	374/560 (7)	497/684 (13) 304/461 (33)	40	RF	nein
N38X	UM	25	3 Jahre	nb/nd	nb/nd	352/742 (76/40)	88	RF	nein ⁶
N115	US	15	0	313/332	316/328 (10)	366/522 (8) 292/582 (26)	26	RF	nein
N136	BM	40	0	215/664	287/1070 (4)	203/984 (3)	90/12 ^c	RF	nein
N141	BS	30	10 ⁷	233/310	151/323 (11)	319/423 (3)	6	RF	nein
N142	BM	25	0	95/485	103/589 (8)	73/540 (3)	72/3 ^c	RF	nein
N147 ⁸	UM	25	0	90/114	256/272 (4)	123/362 (3)	3	RF	nein
N156	UM	30	0	442/473	708/773 (11)	193/791 (5)	5	RF	nein

BM, bilateral metachron; BS, bilateral synchron; CRH, corticotropin releasing hormone; FC, Fluorkortison; HC, Hydrokortison; nb, nicht bestimmt; nd, nicht durchgeführt; OP, Operation; R, ipsilaterales Rezidiv; RF, lebt rezidivfrei; RTAV, relatives totales adrenales Restvolumen; TR, verstorben mit ipsilateralem Lokalrezidiv; TRF, verstorben ohne Rezidiv; UM, unilateral metachron; US, unilateral synchron

¹ID-Nummer (siehe Tabellen 1 bis 4)

²auswärtiger CRH-Test unauffällig, exakte Werte nicht verfügbar (Substitution beendet)

³Kortisoltagprofil (7 und 17 Uhr); ^{3,1}ohne Hydrokortison; ^{3,2}unter 10 mg Hydrokortison/Tag

⁴zwischenzeitlich 1-2 x pro Woche Hydrokortison-Einnahme (10-20 mg)

⁵während des stationären Aufenthalts verstorben (Test vom 5. postoperativen Tag)

⁶Nach zunächst unilateraler partieller Adrenalektomie erfolgte später eine kontralaterale totale Adrenalektomie auswärts. Die Patientin nahm anschließend Hydrokortison und Fluorkortison ohne weitere Funktionsprüfung ein. Erst 3 Jahre später wurden die entsprechenden Funktionstests durchgeführt und die Medikamente abgesetzt.

⁷erst am 6. Tag wegen Addison-Symptomatik begonnen

⁸schon präoperativ (nach vorbestehender totaler Adrenalektomie rechts) pathologischer ACTH-Test

^aAngabe in µg/dl (Umrechnungsfaktor zu nmol/l: 26,67)

^bACTH-Infusionstest (0,25 mg Tetracosactid als Infusion über 4 h; stündliche Kortisolbestimmung)

^cjeweiliger Follow-up-Zeitraum bei zweizeitiger STAE mit bilateralen Nebennierenresten

4.3.2.1 Funktionelle Restitution der adrenokortikalen Stresskapazität

Zur Beurteilung der funktionellen Erholung der adrenalen Gewebereste wurden die Ergebnisse der bilateral subtotal adrenalektomierten Patienten mit denen nach UAE (TAE oder PAE, adrener Rest $\geq 50\%$, Tabelle 17) verglichen.

Tabelle 17 Demographische und klinische Daten der Patienten mit unilateraler (partieller oder totaler) Adrenalektomie unter Angabe der verfügbaren Testdaten

Patient ¹	Geschlecht	Alter (J)	Diagnose	Operation	RTAV (%)	OPD (Min)	Test-Verfügbarkeit ²		
							Tag 1-4	E	> 3 Mon
N42	w	18	PC	LUM-PAE	65	140	-	-	+
N57	w	65	ML	LAP-PAE	75	95	-	-	+
N72	m	33	PC	LAP-PAE	60	95	-	-	+
N119	m	61	ACC	OT-TAE	50	200	-	-	+
N126	m	58	ML	RETRO-TAE	50	110	+	-	+
N127	w	66	PC	RETRO-PAE	60	180	-	+	+
N128	m	54	NNRA	RETRO-PAE	65	100	+	+	-
N130	w	29	PC	RETRO-PAE	75	80	+	+	+
N131	m	65	PHAS	RETRO-TAE	50	130	+	-	-
N132	m	73	NNRA	RETRO-TAE	50	70	+	+	-
N133	m	57	ACC	OT-TAE	50	60	+	+	+
N135	m	35	PC	RETRO-PAE	60	100	+	+	+
N137	m	47	PC	RETRO-TAE	50	100	+	+	+
N138	m	42	ML	OT-TAE	50	40	-	+	-
N140	w	45	Zyste	RETRO-TAE	50	100	+	+	+
N143	m	65	PHAS	RETRO-PAE	60	80	+	+	-
N144	m	53	PC	RETRO-PAE	60	190	+	+	+
N147	m	14	PC	OT-TAE	50	nb ³	-	-	+

ACC, adrenokortikales Karzinom; E, Entlassung; J, Jahre; m, männlich; LAP, Min, Minuten; ML, Myelolipom; laparoskopischer Zugang; LUM, offen lumbaler Zugang; Min, Minuten; Mon, Monate; NNRA, Nebennierenrindenadenom; nb, nicht bestimmt; OPD, Operationsdauer; OT, offen transabdominaler Zugang; PAE, partielle Adrenalektomie; PC, Phäochromozytom; PHAS, primärer Hyperaldosteronismus; RETRO, retroperitoneoskopischer Zugang; RTAV, totales relatives adrenales Volumen; TAE, totale Adrenalektomie; w, weiblich

¹ID-Nummer (siehe Tabellen 1 bis 4)

²Verfügbarkeit ACTH-Test: +, verfügbar; -, nicht verfügbar

³auswärtige Operation

Nach STAE wiesen in der frühen postoperativen Phase (Tag 1-4) nur zwei der 11 untersuchten Patienten (18%) einen normalen ACTH-Test auf (N102, N136). Zur Entlassung war der Test bei sechs der 15 untersuchten (40%) Patienten regelrecht. Nach mehr als 3 Monaten fiel der ACTH-Test, wie schon oben dargelegt, bei 14 der 18 untersuchten Patienten (78%) regelrecht aus ($p=0,005$; Abbildung 15).

Ein ähnliches Phänomen der funktionellen adrenokortikalen Restitution war auch bei Patienten nach unilateraler TAE oder PAE zu beobachten (Abbildung 15, $p=0,04$). Abgesehen davon, dass der Anteil von Patienten mit regelrechtem Test nach PAE bzw. unilateraler TAE zu allen Untersuchungen höher als nach bilateralen Operationen lag, war auch eine raschere funktionelle Erholung nachweisbar (zum Entlassungszeitpunkt 40 vs. 73%, $p<0,001$).

Im Gegensatz zu den uni- oder bilateral adrenalectomierten Patienten wiesen alle Kontrollpatienten (Tabelle 9, Seite 29) am ersten postoperativen Tag einen regelrechten ACTH-Test auf ($p<0,0001$).

Abbildung 15

Prozentualer Anteil der Patienten mit normalem ACTH-Testergebnis nach bilateral subtotaler Adrenalectomie (adrenales Restgewebe <50%; BL, links) und unilateraler totaler oder partieller Adrenalectomie (adrenales Restgewebe \geq 50%; UL, rechts) zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten

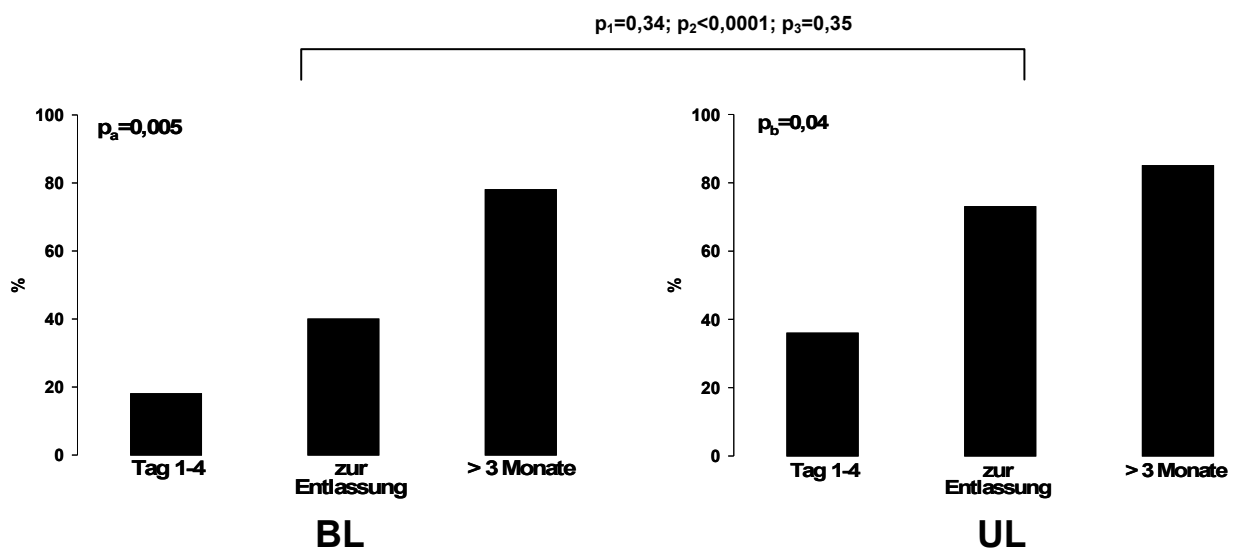
p_a , Vergleich innerhalb der BL-Gruppe (Chi²-Test)

p_b , Vergleich innerhalb der UL-Gruppe (Chi²-Test)

p_1 , Tag 1-4 UL vs. BL (Mann-Whitney-Test)

p_2 , Entlassung UL vs. BL (Mann-Whitney-Test)

p_3 , Follow-up (>3 Monate) UL vs. BL (Mann-Whitney-Test)



Die Analyse der während der ACTH-Tests gemessenen absoluten KORT-Werte (basal, stimuliert, Nettoanstieg) bei uni- und bilateral adrenaektomierten Patienten zu den drei Untersuchungszeitpunkten sowie der Kontrollpatienten am ersten postoperativen Tag bestätigte den Einfluss des Resektionsausmaßes und des Untersuchungszeitpunktes auf die postoperative adrenokortikale Funktion (Abbildungen 16 bis 18). Während sich die mittleren basalen KORT-Konzentrationen zu keinem Zeitpunkt zwischen den drei Gruppen signifikant unterschieden, waren mittlerer Nettoanstieg und somit die mittleren maximalen KORT-Konzentrationen der uni- oder bilateral adrenaektomierten Patienten in der frühen und intermediären, nicht aber in der spätpostoperativen Phase signifikant niedriger als die Werte der Kontrollpatienten.

Abbildung 16

Mittlere basale und stimuliert maximale Kortisolkonzentrationen und Standardabweichungen sowie mittlerer Nettoanstieg nach unilateraler (UL; adrenales Restgewebe $\geq 50\%$) und bilateral subtotaler (BL; adrenales Restgewebe $< 50\%$) Adrenaektomie während der frühpostoperativen Phase (Tag 1-4) im Vergleich zur Kontrollgruppe

p_1 , Basalwert: Kontrollgruppe vs. UL vs. BL (Kruskal-Wallis-Test)
 p_2 , Maximalwert: Kontrollgruppe vs. UL vs. BL (Kruskal-Wallis-Test)
 p_3 , Nettowert: Kontrollgruppe vs. UL vs. BL (Kruskal-Wallis-Test)

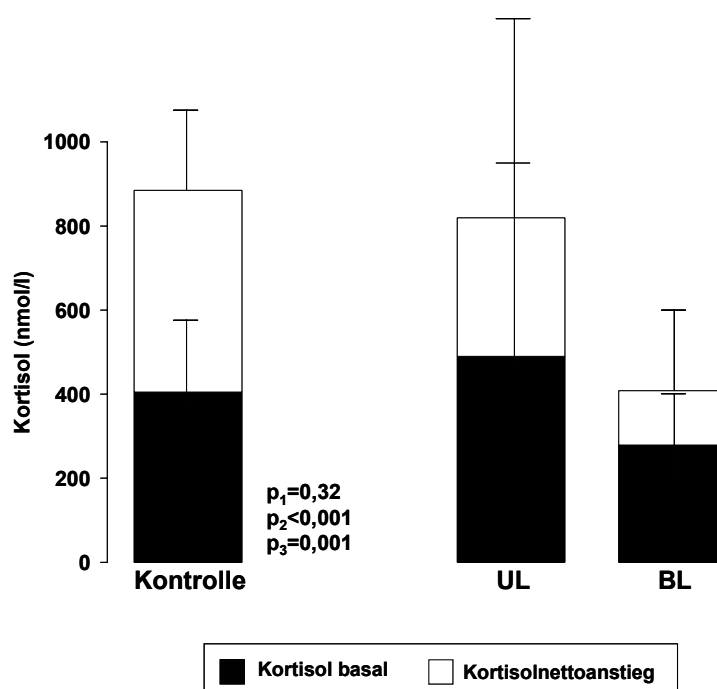


Abbildung 17

Mittlere basale und stimuliert maximale Kortisolkonzentrationen und Standardabweichungen sowie mittlerer Nettoanstieg nach unilateraler (UL; adrenales Restgewebe ≥ 50) und bilateral subtotaler (BL; adrenales Restgewebe $< 50\%$) Adrenalectomie zur Entlassung im Vergleich zur Kontrollgruppe

p_1 , Basalwert: Kontrollgruppe vs. UL vs. BL (Kruskal-Wallis-Test)

p_2 , Maximalwert: Kontrollgruppe vs. UL vs. BL (Kruskal-Wallis-Test)

p_3 , Nettowert: Kontrollgruppe vs. UL vs. BL (Kruskal-Wallis-Test)

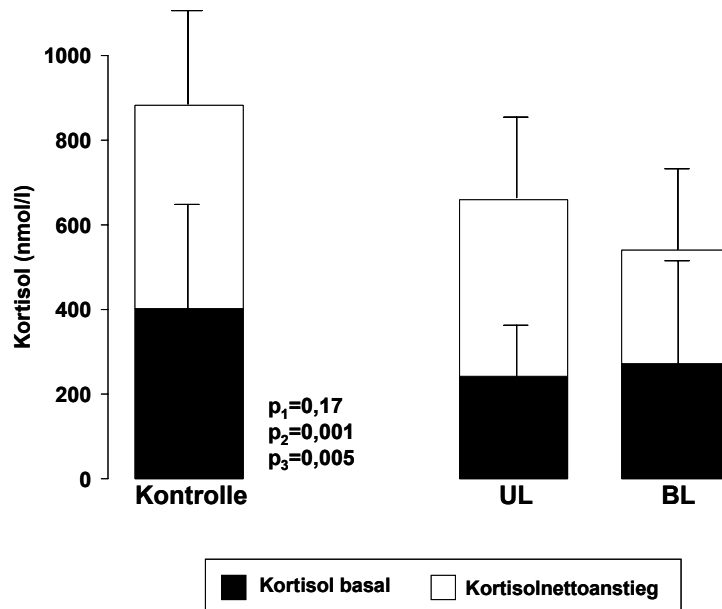


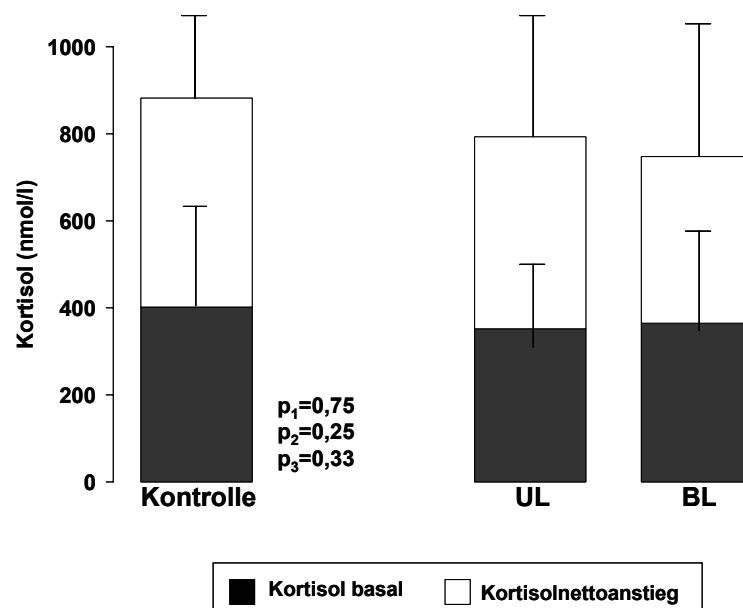
Abbildung 18

Mittlere basale und stimuliert maximale Kortisolkonzentrationen und Standardabweichungen sowie mittlerer Nettoanstieg nach unilateraler (UL; adrenales Restgewebe ≥ 50) und bilateral subtotaler (BL; adrenales Restgewebe $< 50\%$) Adrenalectomie mindestens 3 Monate postoperativ im Vergleich zur Kontrollgruppe

p_1 , Basalwert: Kontrollgruppe vs. UL vs. BL (Kruskal-Wallis-Test)

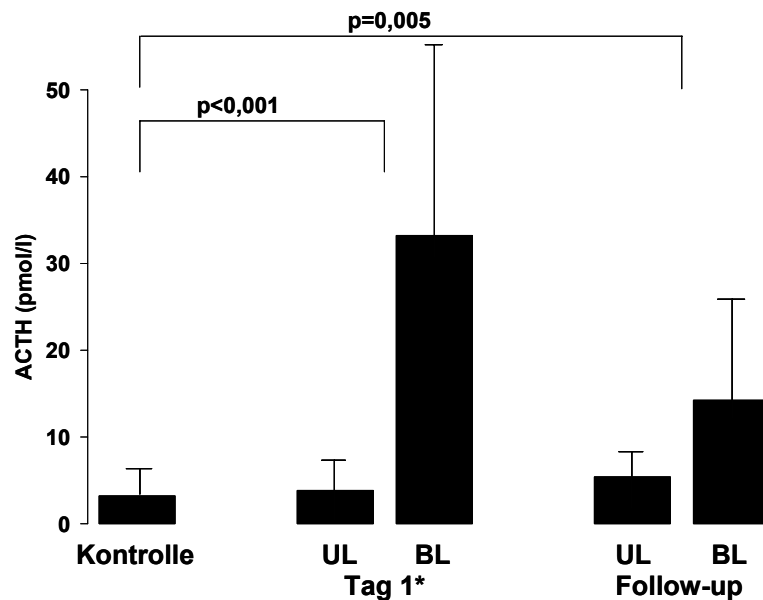
p_2 , Maximalwert: Kontrollgruppe vs. UL vs. BL (Kruskal-Wallis-Test)

p_3 , Nettowert: Kontrollgruppe vs. UL vs. BL (Kruskal-Wallis-Test)



Die während der frühen und intermediären postoperativen Periode beeinträchtigte AKSK bei den bilateral adrenalectomierten Patienten als auch die funktionelle (partielle) Restitution ließ sich auch durch Analyse der ACTH-Werte nachweisen (Abbildung 19). Die am ersten Tag nach Absetzen der Hormonsubstitution bestimmten mittleren ACTH-Werte lagen bei den bilateral operierten Patienten bei über 30 pmol/l ($p < 0,001$) und zeigten auch im Follow-up keine völlige Normalisierung ($p = 0,005$). Obwohl bei den unilateral operierten Patienten (adrenales Restgewebe $\geq 50\%$) eine Einschränkung des KORT-Nettoanstiegs nachweisbar war (siehe oben), unterschieden sich deren früh- und spätpostoperativen ACTH-Werte nicht signifikant von denen der Kontrollgruppe (Abbildung 19).

Abbildung 19 Mittlere ACTH-Konzentration und Standardabweichung nach unilateraler (UL; adrenales Restgewebe $\geq 50\%$) und bilateral subtotaler (BL; adrenales Restgewebe $< 50\%$) Adrenalectomie am ersten postoperativen Tag bzw. am ersten Tag nach Beendigung der adrenokortikalen Substitution (*) und nach mehr als 3 Monaten postoperativ im Vergleich zur Kontrollgruppe
Kruskal-Wallis-Test



4.3.2.2 Korrelation von adrenokortikaler Stresskapazität und adrenalem Restvolumen bei Patienten mit Phäochromozytom

Unter Berücksichtigung der in den Tabellen 13, 14 und 16 angegebenen, durch intraoperative Bestimmung ermittelten relativen adrenalen Volumina (relatives totales adrenales Volumen, RTAV) wurde deren Einfluss auf das ACTH-Testergebnis bei Patienten mit PC untersucht, da streng genommen nur bei diesen Patienten von einem funktionell und morphologisch unauffälligen Nebennierenrindengewebe ausgegangen werden konnte. Sowohl für den Nettoanstieg als auch den maximalen Kortisolwert wurde unabhängig vom Untersuchungszeitpunkt eine positive Korrelation festgestellt (Abbildungen 20 und 21)

Abbildung 20 Korrelation zwischen dem intraoperativ bestimmten relativen totalen adrenalen Volumen (RTAVop(%)) und dem stimulierten Nettokortisanstieg (nmol/l) bei Patienten mit Phäochromozytom zu den drei postoperativen Abschnitten (Tag 1-4, Entlassung, Follow-up > 3 Monate)

Angegeben sind jeweils die lineare Korrelation und die jeweiligen Korrelationskoeffizienten (r).

Die Kontrollpatienten sind mit einem RTAV von 100% eingeschlossen.

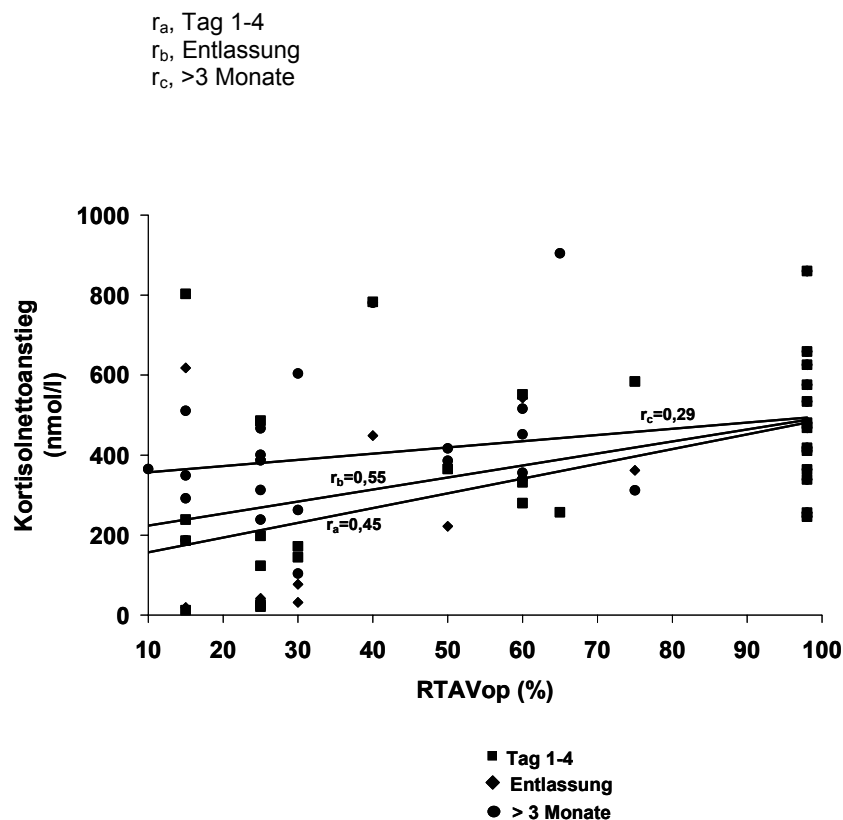
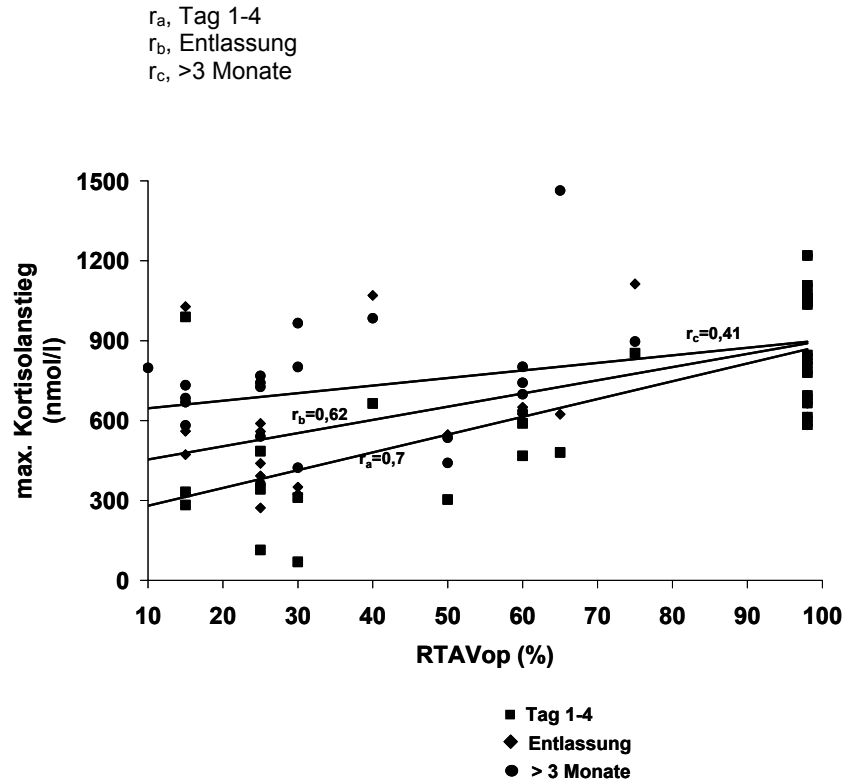


Abbildung 21

Korrelation zwischen dem intraoperativ bestimmten relativen totalen adrenalen Volumen (RTAVop(%)) und maximaler Kortisolkonzentration (nmol/l) bei Patienten mit Phäochromozytom zu den drei postoperativen Abschnitten (Tag 1-4, Entlassung, Follow-up > 3 Monate)

Angegeben sind jeweils die lineare Korrelation und die jeweiligen Korrelationskoeffizienten (r).

Die Kontrollpatienten sind mit einem RTAV von 100% eingeschlossen.



Basierend auf der linearen Regressionsanalyse wurde für Patienten mit PC ein adrenales Mindestvolumen von ca. 10% (ca. ein Viertel einer normalen Nebenniere) zum Erreichen eines normalen ACTH-Testergebnisses (≥ 550 nmol/l) im Langzeitverlauf (> 3 Monate) ermittelt (Abbildung 21).

Bei der Korrelationsanalyse zwischen RTAV und AKSK müssen allerdings die postoperativen Managementunterschiede der adrenokortikalen Hormonsubstitution als wichtige Einflussgröße berücksichtigt werden.

Unabhängig von der Diagnose nahmen von den Patienten mit einem RTAV $\leq 15\%$ (n=11) nur zwei Patienten Kortikoide ein. Unter der Patienten mit RTAV $> 15\%$ (n=13) waren ebenfalls zwei Patienten unter dauerhafter Substitution.

Von den 18 Patienten, bei denen nach mehr als drei Monaten postoperativ ein ACTH-Test verfügbar war, wiesen vier Patienten ein pathologisches Testergebnis (basales oder stimuliertes Kortisol < 550 nmol/l) auf. Alle diese Patienten hatten ein RTAV $> 15\%$.

Unter den Patienten mit einem RTAV $\leq 15\%$ hatten alle der acht mittels ACTH-Test untersuchten Patienten ein regelrechtes Testergebnis.

Andererseits muss berücksichtigt werden, dass die eine Patientin mit einem RTAV von 10% (N159) nach STAE organerhaltend readrenalectomiert wurde, so dass bereits nach der ersten Operation funktionelle Restitutionsmechanismen einsetzen konnten, die dann zur zweiten Operation auch bei nur sehr kleiner Restmenge eine suffiziente AKSK ermöglichten, was bei einer Erstoperation mit einem Rest von 10% möglicherweise nicht erreichbar gewesen wäre.

Alter und bilateral vs. unilaterales Restgewebe hatten keinen Einfluss auf den KORT-Nettoanstieg bei den Follow-up-Untersuchungen. Nach Ausschluss der Patienten, die Hydrokortison einnahmen ergab die Analyse aller Patienten mit PC und verfügbarem ACTH-Test (n=14) einen KORT-Nettoanstieg von $385,7 \pm 215,5$ (104-781) nmol/l bei den unter 35-jährigen (n=7) vs. $366,1 \pm 109,3$ (187-604) bei den Patienten ≥ 35 Jahre (n=7; p=0,95). Die beiden Patienten mit adrenokortikalen Tumoren (N95 und N156) im Alter von 56 und 57 Jahren wiesen vergleichsweise deutlich höhere KORT-Nettoanstiege auf (752 bzw. 598 nmol/l). Bei Patienten mit unilateralen Nebennierenresten (n=7) mit einem mittleren adrenalen Restgewebe von $19 \pm 6,8\%$ war ein KORT-Nettoanstieg von $392,4 \pm 116,6$ (239-604) im Vergleich zu den Patienten mit bilateralen Nebennierenresten (n=7; mittleres adrenales Restgewebe $37 \pm 7,6\%$) mit $359,4 \pm 222,7$ (104-781) nmol/l (p=0,56) zu verzeichnen. Die beiden Patienten mit adrenokortikalen Erkrankungen und jeweils nur unilateralem Nebennierenrest hatten demgegenüber im Vergleich zu den Patienten mit PC und einseitigen adrenalen Resten überdurchschnittlich hohe KORT-Nettoanstiege (siehe oben).

4.3.2.3 Adrenokortikales Funktionsprofil

Bei einer Subgruppe von Patienten erfolgte präoperativ, innerhalb der ersten vier postoperativen Tage, zum Entlassungszeitpunkt sowie nach frühestens drei Monaten die Bestimmung von DHEAS, 17-OHP und ALDO. Für DHEAS wurden nur die Basalwerte ermittelt, da die sulfatierte Form im ACTH-Test bei Normalpersonen kaum stimulierbar ist [20].

Für 17-OHP und ALDO erfolgte sowohl die Bestimmung der Basalwerte als auch der durch Tetracosactid stimulierten Werte (jeweiliger Maximalwert). Für die verschiedenen Zeitpunkte waren die jeweiligen Gruppen unterschiedlich zusammengesetzt (Tabelle 18). Die präoperativen Ausgangswerte von 11 Patienten für DHEAS sowie 17-OHP und ALDO sind Tabelle 19 zu entnehmen.

Unabhängig vom Resektionsausmaß, allerdings bei bilateral adrenalectomierten Patienten stärker ausgeprägt, war in den ersten postoperativen Tagen ein signifikanter Abfall der DHEAS -und ALDO-Konzentrationen festzustellen. Im Gegensatz dazu war keine signifikante Reduktion der basalen 17-OHP-Konzentration nachweisbar (Tabelle 20).

Tabelle 18 Demographische und klinische Daten der Patienten für die Untersuchungen des adrenokortikalen Funktionsprofils unter Angabe der verfügbaren Testdaten

Patient ¹	Geschlecht	Alter (J)	Diagnose	Operation	Test-Verfügbarkeit ²			
					präop	Tag 1-4	E	> 3 Mon
N1	m	45	PC	STAE	-	-	-	+
N21	m	51	PC	STAE	-	-	-	+
N38X	w	23	PC	STAE	-	-	-	+
N44	m	34	PC	STAE	-	-	-	+
N57	w	65	ML	PAE	-	-	-	+
N58	w	29	PC	STAE	-	-	-	+
N83	m	54	PC	STAE	-	-	+	-
N89	m	36	PC	STAE	-	-	-	+
N95	m	56	PHAS	STAE	-	-	+	+
N98	m	34	PC	STAE	-	-	-	+
N102	w	38	PC	STAE	-	-	+	-
N103	m	70	NNM	STAE	-	-	+	-
N107	w	41	PC	STAE	-	+	+	+
N113	m	51	PC	STAE	-	-	-	+
N115	m	38	PC	STAE	-	-	-	+
N126	m	58	ML	TAE	-	-	-	+
N127	w	66	PC	PAE	-	-	+	+
N128	m	54	NNRA	PAE	+	+	+	-
N130	w	29	PC	PAE	+	-	+	+
N131	m	65	PHAS	TAE	+	+	-	-
N132	m	73	NNRA	TAE	+	+	+	-
N135	m	35	PC	PAE	+	+	+	+
N136	m	24	PC	STAE	-	+	+	+
N137	m	47	PC	TAE	+	+	+	+
N138	m	42	ML	TAE	+	-	+	-
N140	w	45	Zyste	TAE	+	+	+	+
N141	m	31	PC	STAE	+	+	+	+
N142	m	38	PC	STAE	-	+	+	+
N143	m	65	PHAS	PAE	+	+	+	-
N144	m	53	PC	PAE	+	+	+	+
N147	m	14	PC	TAE	-	+	+	+
N156	w	57	MEN 1	STAE	-	+	+	+
N159	w	28	PC	STAE	-	-	-	+

E, Entlassung; J, Jahre; m, männlich; MEN 1, Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1; ML, Myelolipom; Mon, Monate; NNM, Nebennierenmetastase; NNRA, Nebennierenrindenadenom; PAE, partielle Adrenalectomie; PC, Phäochromozytom; PHAS, primärer Hyperaldosteronismus; präop, präoperativ; STAE, subtotale Adrenalectomie; TAE, totale Adrenalectomie; w, weiblich

¹ID-Nummer (siehe Tabellen 1 bis 4)

²Verfügbarkeit ACTH-Test: +, verfügbar; -, nicht verfügbar

Tabelle 19 **Präoperative mittlere Ausgangswerte und Standardabweichungen für DHEAS, 17-OHP und Aldosteron**

	DHEAS (µg/dl)	17-OHP (nmol/l)	ALDO (pmol/l)
Basalwert	1,5±1,29 (0,22-4,1)	2,02±1,6 (0,2-4,9)	455,91±731,65 (43-2236)
Stimulierter Wert		9,7±7,61 (2,8-28,2)	1198,72±1339,62 (145-4371)
Nettoanstieg		7,68±6,62 (1,8-23,3)	742,82±693,7 (76-2135)

ALDO, Aldosteron; DHEAS, Dehydroepiandrosteron; 17-OHP, 17-Hydroxyprogesteron

Nach ACTH-Applikation war der postoperative Anstieg der 17-OHP-Konzentration zwar geringer als präoperativ, jedoch nur in einigen Vergleichen statistisch signifikant, wobei dies auf die deutlichere Beeinträchtigung der STAE-Patienten im Vergleich zu den unilateral operierten Patienten zurückzuführen war. Wie aus Tabelle 20 und Abbildung 22 zu ersehen ist, kam es im postoperativen Verlauf zu einer leichten Erholung der 17-OHP-Stimulierbarkeit. Allerdings war auch noch nach >3 Monaten ein deutliches Defizit nachweisbar.

Die verringerte Stimulierbarkeit von ALDO in den ersten postoperativen Tagen erholte sich im weiteren Verlauf wieder deutlich (Tabelle 20 und Abbildung 22). Nach mindestens drei Monaten hatten sowohl die unilateral als auch die bilateral adrenalectomierten Patienten den präoperativen Ausgangswert fast wieder erreicht.

Tabelle 20

Mittlere DHEAS-Konzentration sowie mittlere basale und stimulierte 17-OHP -und Aldosteronkonzentrationen inkl. Nettoanstieg im ACTH-Test und Standardabweichungen im postoperativen Verlauf bei Patienten nach unilateraler (totaler oder partieller) Adrenalectomie (UL, adrener Rest $\geq 50\%$) und Patienten nach subtotaler Adrenalectomie (BL, adrener Rest $< 50\%$)

p₁, Vergleich zu den präoperativen Werten (Tabelle 19, Kruskal-Wallis-Test)

p₂, Vergleich zwischen den beiden Gruppen (Mann-Whitney-Test)

	UL	BL	p ₁	p ₂
DHEAS [$\mu\text{g/dl}$]				
Tag 1-4	0,98 \pm 0,5	0,76 \pm 0,38	0,35	0,49
Entlassung	0,77 \pm 0,66	1,4 \pm 1,66	0,31	0,29
Follow-up	1,44 \pm 0,85	0,95 \pm 0,56	0,34	0,17
17-OHP [nmol/l]				
Tag 1-4				
Basal	1,94 \pm 1,21	2,98 \pm 2,87	0,41	0,69
Stimuliert	9,02 \pm 7,28	5,36 \pm 4,07	0,25	0,25
Nettoänderung	7,09 \pm 6,78	2,38 \pm 3,55	0,05	0,06
Entlassung				
Basal	1,6 \pm 0,81	2,95 \pm 2,87	0,65	0,36
Stimuliert	5,22 \pm 4,05	5,66 \pm 3,14	0,16	0,76
Nettoänderung	3,62 \pm 4,11	2,11 \pm 1,5	0,12	0,45
Follow-up				
Basal	2,17 \pm 1,67	1,64 \pm 1,11	0,87	0,64
Stimuliert	5,92 \pm 1,93	4,71 \pm 2,29	0,08	0,13
Nettoänderung	3,75 \pm 1,67	3,06 \pm 2,05	0,06	0,22
ALDO [pmol/l]				
Tag 1-4				
Basal	132,43 \pm 150,79	82,33 \pm 27,21	0,15	0,87
Stimuliert	238,43 \pm 291,35	129,83 \pm 124,56	0,004	0,83
Nettoänderung	106 \pm 215,38	47,5 \pm 98,11	0,001	0,35
Entlassung				
Basal	86,67 \pm 59,04	114,11 \pm 93,79	0,1	0,32
Stimuliert	224,11 \pm 288,2	168,89 \pm 189,12	0,002	0,76
Nettoänderung	137,44 \pm 231,17	54,78 \pm 118,9	0,001	0,4
Follow-up				
Basal	297,2 \pm 281,47	165,38 \pm 139,65	0,5	0,19
Stimuliert	669,1 \pm 308,41	423,69 \pm 326,67	0,08	0,04
Nettoänderung	371,9 \pm 136,55	258,31 \pm 249,42	0,09	0,11

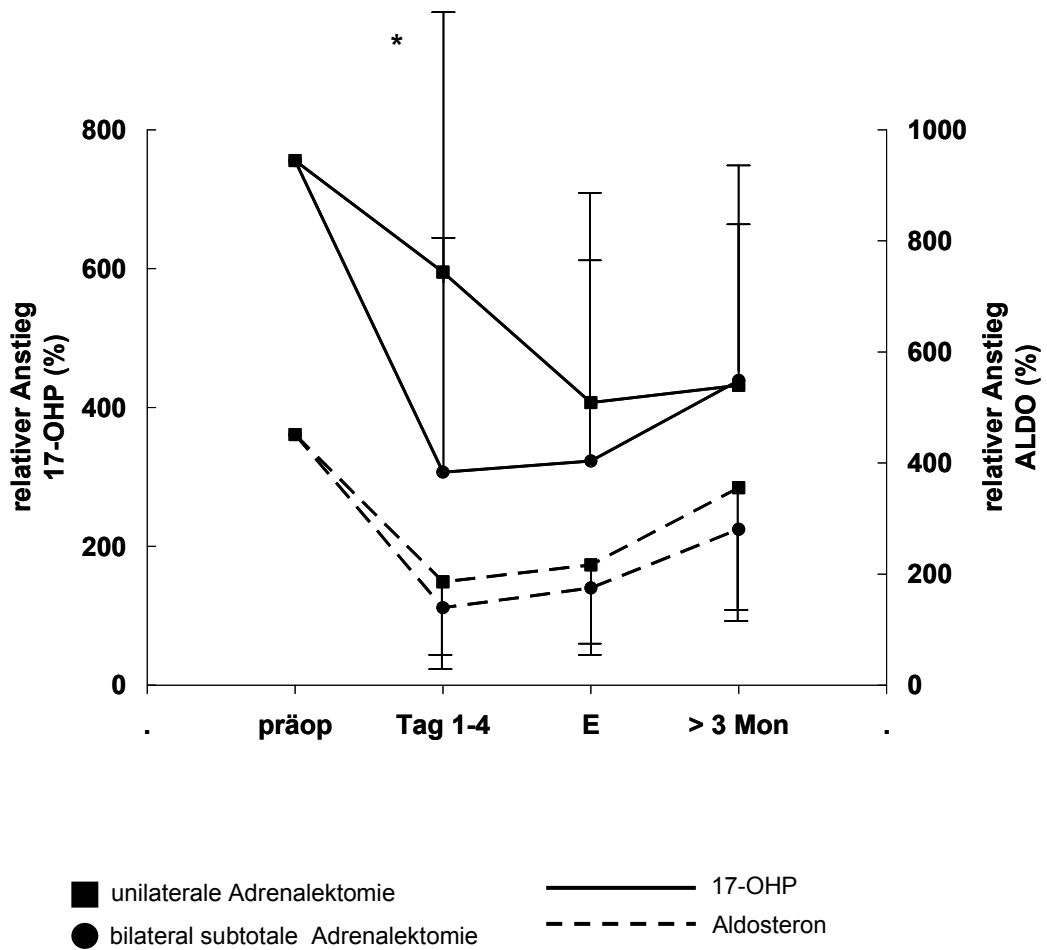
ALDO, Aldosteron; DHEAS, Dehydroepiandrosteronsulfat; 17-OHP, 17-Hydroxyprogesteron

Abbildung 22

Mittlerer prozentualer Anstieg und Standardabweichungen der 17-OHP- und der Aldosteronkonzentrationen im ACTH-Test im postoperativen Verlauf in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß

* $p=0,021$ (Mann-Whitney-Test), alle anderen Unterschiede waren nicht signifikant

ALDO, Aldosteron; E, Entlassung; präop, präoperativ; 17-OHP, 17-Hydroxyprogesteron; >3 Mon, nach mindestens 3 Monaten



4.4 Rezidiventwicklung und Rezidivtherapie

Im Untersuchungszeitraum trat bei zwei Patienten mit MEN 2A-assoziierten PC (N21, N158) ein benignes ipsilaterales Lokalrezidiv 82 bzw. 64 Monate nach PAE bzw. STAE auf (Abbildungen 23 und 24). Beide Patienten wurden operiert.

Bei einem weiteren Patienten mit M. Conn (N143) kam es wenige Wochen nach PAE wegen eines unilateralen linksseitigen Nebennierentumors zu einem erneuten Anstieg der ALDO-Konzentration mit Rezidivsymptomatik. In diesem Fall blieb aber unklar, ob es sich um eine persistierende ipsilaterale Erkrankung oder um eine bilaterale (und nicht erkannte) Nebennierenhyperplasie handelte, da keine selektive Aldosteronbestimmung mehr erfolgte. In der CT-Untersuchung zeigte sich ein nodulärer Nebennierenrest links. Die Diagnose des persistierenden PHAS wurde allerdings wegen dann auch erhöhter Plasmareninwerte in Zweifel gezogen und keine Indikation zu einer Reoperation gesehen.

Bei einem vierten Patienten (N103) mit bilateralen Nebennierenmetastasen eines Rektumkarzinoms, der zwei Monate nach STAE mit unilateralem Nebennierenrest (links) aufgrund eines septischen Multiorganversagens nach Anastomoseninsuffizienz verstarb, ergab die Obduktion im verbliebenen Nebennierenrest metastatische Infiltrate des kolorektalen Karzinoms, obwohl nach der PAE alle Resektionsränder tumorfrei waren, so dass von einem primär multifokalen Befall der linken Nebenniere ausgegangen werden muss.

Somit betrug die ipsilaterale Lokalrezidivrate nach partieller Adrenalektomie bezogen auf die Anzahl der durchgeführten Operationen (n=50) bzw. die Anzahl der partiell resezierten Nebennieren (n=57) 8% bzw. 7%.

Unter Berücksichtigung eines 8,5 Jahre zuvor auswärts bilateral subtotal adrenalektomierten Patienten (N98) mit bilateralen benignen Rezidivphäochromozytomen wurden drei Patienten mit ipsilateralen FPC-Lokalrezidiven reoperiert. Bei zwei Patienten erfolgte eine organerhaltende Reoperation an drei Nebennieren (N98, N159). Der dritte Patient wurde aufgrund als seronegative rheumatische Erkrankung gedeuteten Gelenkbeschwerden schon mehrere Jahre vor Entwicklung des Tumorrezidivs mit Hydrokortison behandelt (N21). Dies war neben der Tatsache, dass in der Restnebnenniere zwei Rezidivtumoren lagen, ausschlaggebend dafür, dass bei diesem Patienten eine RTAE durchgeführt wurde.

Abbildung 23

Ipsilaterales benignes Phäochromozytomlokalrezidiv rechts (weißer Pfeil) bei MEN 2A (Patient N158) 64 Monate nach subtotaler Adrenaektomie mit rechtsseitigem Nebennierenrest: organerhaltende Readrenaektomie (kranialer Rest, ca. 1/4 der Nebenniere (gelber Pfeil))

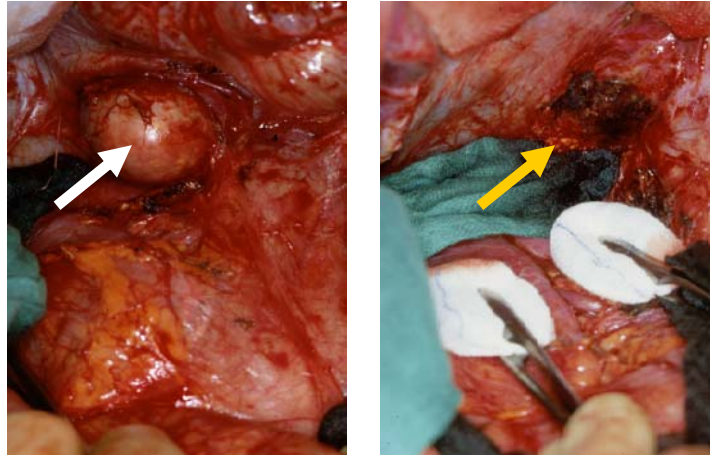
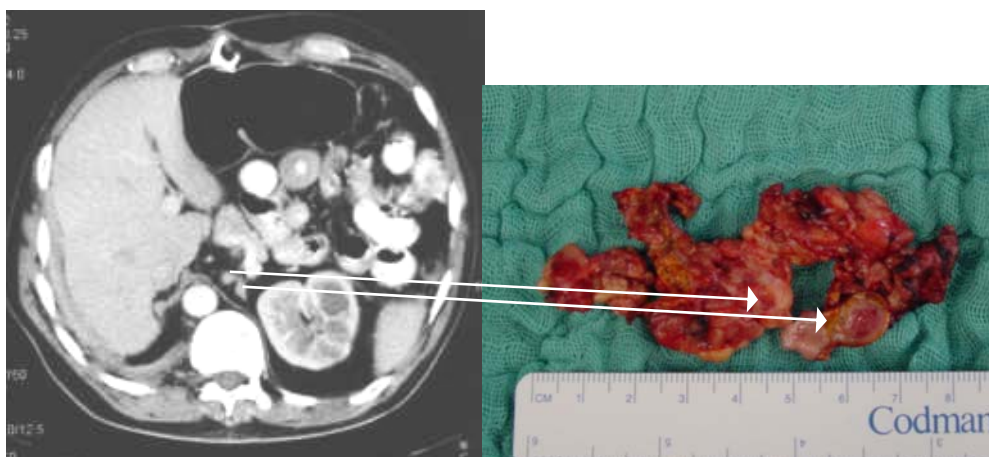


Abbildung 24

Ipsilaterales benignes Phäochromozytomlokalrezidiv (2 Tumoren) links (Pfeile) bei MEN 2A (Patient N21) 82 Monate nach partieller Adrenaektomie links und totaler Adrenaektomie rechts: totale Restadrenaektomie



4.5 Subjektive Einschätzungen der Patienten im Follow-up

Von den 24 Patienten, die bilateral subtotal adrenalectomiert wurden, konnten 21 Patienten mittels Fragebogen nachuntersucht werden. In einem Fall (N38X) erfolgten zwei Befragungen, einmal unter ständiger adrenokortikaler Hormonsubstitution und einmal nach Absetzen des Hydrokortisons. Da es sich bei dem Patientenfragebogen nicht um einen validierten Fragenkatalog handelte, wurden die erhobenen Daten nur statistisch deskriptiv ausgewertet.

Zum Zeitpunkt der Befragung nahmen sechs Patienten noch oder wieder Hydrokortison ein. Bei 16 Patienten erfolgte keine adrenokortikale Hormonsubstitution (mehr). Alters- und Diagnoseverteilung und Intervall zwischen Operation und Befragung sind Tabelle 21 zu entnehmen.

Die Patienten mit adrenokortikaler Substitution schätzten mit Hilfe einer numerischen Analogskala von 1-3 (1=sehr gut, 2=mäßig, 3=schlecht) sowohl ihren Allgemeinzustand, als auch ihre Belastbarkeit im Alltag, im Haushalt, im Berufsleben und in der Freizeit schlechter als die Patienten, die nicht substitutionspflichtig waren, ein. Interessanterweise fühlten sich die substitutionspflichtigen Patienten im Straßenverkehr im Vergleich zu den nicht substitutionspflichtigen Patienten allerdings kaum beeinträchtigt (Abbildung 25).

Weiterhin klagten die substitutionspflichtigen Patienten über stärkere Beschwerden im Operationsgebiet und häufiger über Episoden von als Nebennierenunterfunktion gedeuteten Beschwerden wie Abgeschlagenheit, Leistungsminderung, Müdigkeit oder niedrigen Blutdruck als die substitutionsunabhängigen Patienten (Tabelle 20). Trotz laufender adrenokortikaler Substitution war der Anteil der Patienten, die erkrankungsbedingt einen Arbeitsplatzwechsel benötigten oder sogar berufsunfähig wurden, unter den substitutionspflichtigen Patienten höher als unter denen, die keine adrenokortikale Substitution benötigten. Des Weiteren war das Intervall zwischen Operation und Wiederherstellung der gewohnten Leistungsfähigkeit, bei denen die dies erreichten, bei den substituierten Patienten verlängert.

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse müssen allerdings die die Selbsteinschätzung beeinflussenden Erkrankungen berücksichtigt werden. Von den 12 Patienten mit MEN 2A hatten zum Zeitpunkt der Befragung 10 Patienten ein metastasiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom und bei der Patientin mit MEN 1 lag ein metastasiertes Gastrinom vor. Außerdem muss davon ausgegangen werden, dass die erfolglos funktionserhaltend intendiert operierten Patienten über das Operationsergebnis enttäuscht waren, was sich entsprechend in der Selbsteinschätzung widerspiegelt haben könnte.

Tabelle 21 **Demographische Daten, Diagnoseverteilung und Rehabilitationsergebnisse nach bilateral subtotaler Adrenalectomie in Abhängigkeit von der Notwendigkeit einer adrenokortikalen Hormonsubstitution**

	Patienten mit adrenokortikaler Hormonsubstitution zum Zeitpunkt der Untersuchung	Patienten ohne adrenokortikale Hormonsubstitution zum Zeitpunkt der Untersuchung
Patienten (n)	6 ¹	16 ¹
mittleres Alter (J)	45±11,9 (25-59)	38,5±20,3 (15-58)
mittleres Intervall zwischen Operation und Selbsteinschätzung (Mon)	54,7±24,8 (3-83)	20,3±31,3 (3-132)
Patienten mit		
MEN 2	3	10
davon MTC geheilt	0	2
VHL 2	0	2
SPC	3	1
PHAS	0	1
MEN 1	0	1
adrenal assoziierte Komplikationen	5	5
Intervall bis zur gewohnten Leistungsfähigkeit		
< 1 Monat	-	9
1-5 Monate	1	1
> 5 Monate	4	3
noch nicht erreicht	1	3
berufliche Leistungsfähigkeit		
unverändert	1	10
verschlechtert	-	2
verschlechtert mit Arbeitsplatzwechsel	1	1
berufsunfähig	4	1

J, Jahre; MTC, medulläres Schilddrüsenkarzinom; MEN 1, Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1; MEN 2, Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2; Mon, Monate; PHAS, primärer Hyperaldosteronismus; SA, Standardabweichung; SPC, sporadisches Phäochromozytom; VHL 2, von Hippel-Lindau Erkrankung Typ 2

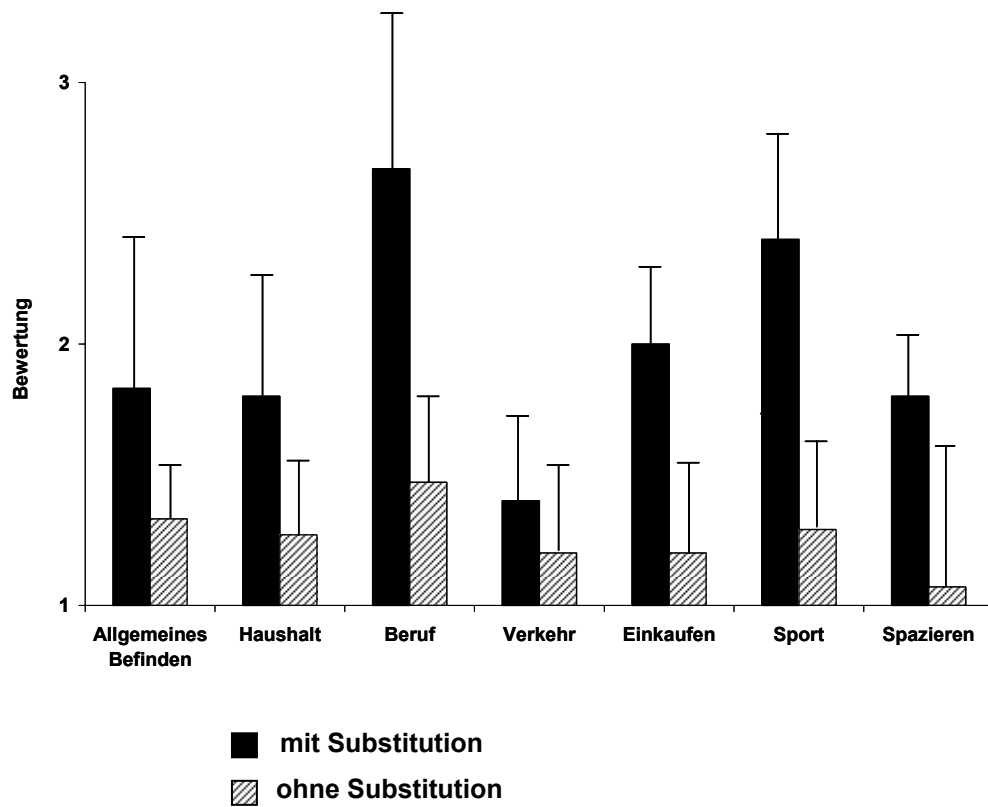
¹ein Patient (N38X) mit zwei Befragungen (einmal zum Zeitpunkt der Substitution, einmal nach Beendigung der Substitution)

Abbildung 20

Ergebnis der Selbsteinschätzung zum Gesamtbefinden sowie verschiedenen beruflichen und privaten Aktivitäten nach subtotal bilateraler Adrenaektomie in Abhängigkeit von der Notwendigkeit einer adrenokortikalen Hormonsubstitution mittels numerischer Analogskala (1-3)

Die Bewertung erfolgte graduiert von 1 (sehr gut bzw. nicht eingeschränkt) bis 3 (schlecht bzw. sehr eingeschränkt).

Dargestellt sind die Mittelwerte der Bewertungen und die Standardabweichungen.



5 Diskussion

Zwischen AKSK und Rezidivrate besteht bei sekundären (z.B. ACTH-abhängige Nebennierenrindenhypertrophie) oder hereditären (z.B. FPC) Nebennieren-erkrankungen nach PAE bzw. STAE über die Größe des residuellen adrenalen Gewebes eine reziproke Beziehung. Daneben gibt es eine Reihe weiterer theoretischer oder nachgewiesener Einflussfaktoren auf Erfolgs- und Rezidivrate (Tabelle 22), die in den folgenden Kapiteln diskutiert werden.

Tabelle 22 Theoretische und nachgewiesene Einflussfaktoren auf adrenokortikale Stresskapazität und Rezidivrisiko nach partieller bzw. subtotaler Adrenalectomie am Beispiel des familiären Phäochromozytoms

Angabe der Diskussionkapitel, in denen eine ausführliche Diskussion der Parameter erfolgt

Einflussparameter	Adrenokortikale Stresskapazität	Kapitel	Rezidivrate	Kapitel
Größe des Nebennierenrestes	mit zunehmender Größe zunehmende Wahrscheinlichkeit der intakten AKSK ^a	5.2	mit zunehmender Größe steigendes Rezidivrisiko ^c	5.5
Lokalisation des Nebennierenrestes	wahrscheinlich kein Einfluss ^c	-	niedrigeres Risiko bei dorsoventraler Lokalisation (niedrigster Anteil von adrenomedullärem Gewebe) ^c	5.5
postoperativer Zeitraum	zeitabhängige Restitution der adrenokortikalen Funktion ^a	5.4	zeitabhängiges (lineares oder exponentielles) Ansteigen der Rezidivrate ^c	5.5
Genotyp	wahrscheinlich kein Einfluss ^c	-	theoretisch erhöhtes Risiko bei MEN 2 wegen peritumorale AMH, die bei VHL 2 fehlt ^c (klinisch allerdings nicht zu belegen ^b)	5.2/5.5
Patientenalter	kein oder nur geringer Einfluss ^a	5.4.	unbekannt, möglicherweise bei jüngeren Patienten höher als bei älteren Patienten ^c	-
IOUS	wahrscheinlich kein Einfluss ^c	5.3	Reduktion der Rezidivrate durch Detektion von pathologischem Gewebe ^c	5.3/5.5
Mobilisierung des residuellen Gewebes	Hemmung restitutioneller Prozesse durch umfangreiche Mobilisierung ^c	5.3	wahrscheinlich kein Einfluss ^c	5.3/5.5
Operativer Zugang	wahrscheinlich höhere Rate an intakter AKSK beim endoskopischen Zugang ^{a,b}	5.3	wahrscheinlich kein Einfluss ^c	5.3/5.5
Nebennierenvene (Durchtrennung)	kein oder nur geringer Einfluss ^{a,b}	5.3	wahrscheinlich kein Einfluss ^c	5.3/5.5
Postoperatives Management	Substitution reduziert Rate an intakter AKSK ^a	5.4	wahrscheinlich kein Einfluss ^c	5.5

AKSK, adrenokortikale Stresskapazität; AMH, adrenomedulläre Hyperplasie; IOUS, intraoperative Ultraschalluntersuchung; MEN 2, multiple endokrine Neoplasie Typ 2; VHL 2, von Hippel-Lindau Erkrankung Typ 2

^adurch die vorliegende Untersuchung als belegt bzw. sehr wahrscheinlich belegt anzusehen

^bdurch andere Studien als belegt bzw. sehr wahrscheinlich belegt anzusehen

^ckeine Studien verfügbar; theoretisch Zusammenhang (nicht) gegeben/anzunehmen

Aus klinisch-funktioneller Sicht kann die Indikation zur organerhaltenden (partiellen) Nebennierenresektion nur bei sich syn- oder metachron bilateral manifestierenden Nebennierenläsionen begründet werden, da nur in diesen (bilateralen) Fällen die adrenokortikale Funktionserhaltung relevant wird. Partielle Nebennierenresektionen bei sporadischen unilateralen Erkrankungen haben demgegenüber aus funktioneller Sicht keine Bedeutung, da bei unilateraler TAE oder PAE die AKSK in der Regel vollständig von der intakten kontralateralen Nebenniere gewährleistet wird.

Während Erfolgs- und Rezidivraten der STAE beim zentralen, ACTH-abhängigen Hyperkortisolismus (Morbus Cushing) in den 50er und 60er Jahren des 20. Jahrhunderts schon relativ gut untersucht wurden, liegen bis heute kaum systematische Untersuchungsergebnisse für die hereditären adrenomedullären Tumorerkrankungen vor. Aufgrund der unterschiedlichen Pathogenese adrenokortikaler und adrenomedullärer Erkrankungen sind die Ergebnisse der STAE als auch der AKAT beim Morbus Cushing jedoch ohnehin nicht auf FPC übertragbar und müssen daher gesondert betrachtet werden.

5.1 Ergebnisse der organerhaltenden Nebennierenchirurgie beim zentralen ACTH-abhängigen Hyperkortisolismus (Morbus Cushing)

Vor Einführung der modernen Hypophysenchirurgie galten beim Morbus Cushing STAE bzw. BTAE mit simultaner AKAT als Alternative zur BTAE mit entsprechendem Funktionsverlust. Die erste systematische Untersuchung zur STAE bei 29 Patienten mit Cushing-Syndrom wurde von James T. Priestley aus der Mayo-Clinic in Rochester 1951 publiziert. Damals wurde bei bilateraler Nebennierenrindenhyperplasie zunächst eine Seite exploriert und zu ca. 90% reseziert. Ca. 2 Wochen später erfolgte die kontralaterale TAE, so dass insgesamt >90% des hyperplastischen adrenalen Gewebes entfernt wurden. Abgesehen von einer der damaligen Zeit zu schuldenden perioperativen Mortalität von ca. 20% waren die Ergebnisse relativ gut. Bei 19 von initial überlebenden 23 Patienten kam es, in 3 Fällen allerdings erst nach einer oder mehreren weiteren operativen Organreduktion(en), zu einer kompletten Remission. Jeweils 3 Patienten (je 16%) benötigten eine adrenokortikale Substitution bzw. erlitten ein Rezidiv nach 9 bis 36 Monaten [109].

Ein wesentliches Argument gegen die BTAE beim Morbus Cushing war u.a. die Entwicklung eines Nelson-Tumors, der allerdings auch durch eine AKAT oder eine STAE nicht immer zu verhindern war [58,59], wobei diesen Fällen mutmaßlich eine Insuffizienz des Restgewebes bzw. Autotransplantats zugrunde gelegen haben dürfte. Tatsächlich waren die Erfolgsraten (Symptombeseitigung und Hormonunabhängigkeit)

der beiden funktionserhaltend intendierten Therapieverfahren allerdings relativ niedrig und die Rezidivraten hoch (Tabellen 23 und 24) [25,29,44,48,56,59,60,64,75,79, 84,94,104,105,141].

Tabelle 23 Ergebnisse der adrenokortikalen Autotransplantation beim Morbus Cushing (Literaturübersicht)

Autor	Patienten (n)	Erfolg (n) ¹
Franksson, 1959 [44]	5	4
Ibbertson/O'Brien, 1962 [64]	2	1
Hardy/Langford, 1964 [56]	4	0
Ledingham, 1966 [84]	5	0
Drucker, 1967 [29]	1	1
Kaplan/Shires, 1972 [75]	1	1
Demeter, 1990 [25]	14	3
Total	32	10 (31%)

¹Vermeidung der adrenokortikalen Substitution

Insbesondere war das Ausmaß der Resektion bei der STAE schwierig festzulegen, da zu viel Restgewebe mit einer Symptompersistenz und zu wenig Restgewebe mit einer adrenokortikalen Stressinkompetenz verknüpft waren. Die günstigsten Ergebnisse (insbesondere im Hinblick auf die Symptombeseitigung) wurden in einer Studie für ein Resektionsausmaß von 80-90% der vergrößerten Drüsen ermittelt [21]. Allerdings wurde, wie in allen anderen Untersuchungen auch, die absolute Menge des belassenen Gewebes nicht angegeben.

In einer weiteren Untersuchung wurde nachgewiesen, dass nach STAE auch bei den Patienten, die nicht dauerhaft substituierungspflichtig wurden, die adrenalen Gewebereste funktionell minderwertig (insuffiziente AKSK) waren [79]. Das Resektionsausmaß bei den in dieser Studie untersuchten Patienten war mit >90% allerdings sehr groß. Andererseits war dies sehr wahrscheinlich der Grund für die Symptomfreiheit auch noch nach sehr langer Zeit (bis zu 24 Jahre).

Später wurde gezeigt, dass Patienten mit STAE gegenüber total adrenalektomierten Patienten keine bessere Lebensqualität bzw. längere Lebenserwartung aufwiesen [141], vermutlich weil die teilweise bereits irreversiblen Cushing-assoziierten Symptome auch im weiteren Verlauf dominierend blieben.

Tabelle 24 Funktionelle Langzeitergebnisse der subtotalen Adrenalectomie beim Morbus Cushing (Literaturübersicht)

Autor	Patienten (n)	Remission (n)	Patienten ohne Substitution (n)	Rezidiv (n)	Follow-up (Monate)
Priestley, 1951 [109]	23 ^a	19 ¹	16	3 ²	bis ca. 66
Cope, 1955 [21]	15 ^a	15 ³	10	0	12-72
Kennedy, 1978 [79]	5 ^a	5 ⁴	5 ⁵	1 ⁶	132-288
Hardy, 1978 [58]	8	kA	kA	1 ⁷	3-228
Welbourn, 1985 [141]	32	32	kA	6	kA

¹Resektionsausmaß >90%

²Rezidive nach 9, 24 und 36 Monaten

³durchschnittliches Resektionsausmaß 89% (Mindestausmaß 80%)

⁴Resektionsausmaß >90%

⁵alle 5 Patienten mit pathologischem ACTH-Test

⁶Rezidiv nach 72 Monaten, Symptomrückgang trotz negativer Reexploration

⁷Rezidiv nach 36 Monaten

^anur Langzeitüberlebende

Diese Ergebnisse waren Ursache dafür, dass eine sehr kontroverse Diskussion um den Stellenwert der funktionserhaltend intendierten Therapieverfahren beim Morbus Cushing geführt wurde. Nach Einführung der transsphenoidalen Hypophysenchirurgie, die die Behandlung des Morbus Cushing revolutionierte und die Adenomektomie zum Standardverfahren machte, wurde die Frage nach dem operativen Ausmaß bei Nebennierenoperationen bei dieser Erkrankung faktisch bedeutungslos. Wenn heute beim Morbus Cushing noch ein Nebenniereneingriff indiziert ist, wird allgemein die BTAE empfohlen [40].

Die genauen Ursachen für das relativ schlechte Abschneiden der STAE (aber auch der AKAT) sowohl in Bezug auf Erfolgs- als auch Rezidivrate sind nicht bekannt. Die Größe der adrenalen Reste ist in den meisten Publikationen nicht exakt vermerkt, so dass eine Aussage darüber, ob inadäquat kleine oder große Restmengen belassen wurden, oft nicht möglich ist. Ein weiterer Grund für die niedrige Erfolgsrate könnte die Ausbildung funktionell insuffizienten Nebennierenrindengewebes durch die dauerhafte Einwirkung hoher Kortisolkonzentrationen sein, wogegen allerdings die Ergebnisse der Autotransplantation sprechen. Die hohen Rezidivraten beruhten wahrscheinlich auf der Persistenz der ACTH-Überproduktion und dem Zurücklassen von bereits hyperplastischem Gewebe.

5.2 Ergebnisse der organerhaltenden Nebennierenchirurgie beim familiären Phäochromozytom

Im Gegensatz zum Morbus Cushing verbleibt bei FPC nach PAE bzw. STAE gesundes, funktionell nicht kompromittiertes adrenokortikales Gewebe. Aber auch bei FPC bleibt in unterschiedlichem Ausmaß pathologisch verändertes (in diesem Fall adrenomedulläres) Gewebe in situ. Die ipsilaterale Lokalrezidivrate scheint allerdings geringer als beim Morbus Cushing zu sein. Dies liegt vermutlich daran, dass trotz der vorliegenden Keimbahnmutationen (RET-Protoonkogen bei MEN 2, VHL-Tumorsuppressorgen bei VHL 2, SDH-Genmutationen (SDH-B, SDH-D) bei den Paragangliom-Syndromen, NF1-Tumorsuppressorgen bei Neurofibromatose Typ 1) von den belassenen adrenomedullären Zellen zwar ein Rezidivrisiko ausgeht, dies jedoch möglicherweise nicht exponentiell mit der Zeit ansteigt (second hit-Mechanismus erforderlich).

Im Vergleich zur STAE weist die AKAT bei Patienten mit FPC ähnlich enttäuschende Ergebnisse wie beim Morbus Cushing auf (Tabelle 25).

Tabelle 25 Ergebnisse der adrenokortikalen Autotransplantation bei familiären Phäochromozytomen (Literaturübersicht und Vergleich mit den eigenen Ergebnissen)

Autor	Patienten (n)	Transplantatlokalisierung	Erfolg (n)
Dralle, 1988 [27]	1	MB	1
Klempa, 1989 [80]	2	MRA	1
Albanese, 1993 [1]	2	MB, MRA	1
Okamoto, 1996 [103]	7	MQF	0
Miyauchi, 1999 ¹ [90]	1	MRA, Omentum	1
Inabnet, 2000 ¹ [68]	14	MRA	4
eigene Ergebnisse 2005	2	Nierenkapsel	0
Total	29		8 (28%)

MB, m. brachialis; MQF, m. quadriceps femoris; MRA, m. rectus abdominis

¹mit postoperativer ACTH-Stimulation

Ursache hierfür ist vermutlich einerseits die im Vergleich zu vielen anderen Organen relativ niedrige hypoxische Toleranz adrenokortikaler Zellen, andererseits die in den meisten Studien eingesetzte perioperative adrenokortikale Hormonsubstitution mit konsekutiver Suppression der ACTH-Sekretion, die jedoch Voraussetzung für eine

adäquate zonale adrenokortikale Regeneration ist [121]. Dies hat dazu geführt, dass in letzter Zeit nach AKAT ACTH verabreicht wurde [68,90]. Andererseits hat ACTH allein sehr wahrscheinlich keine proliferationsfördernde Wirkung auf die Nebennierenrinde, sondern nur auf deren zonale Regeneration [121,122].

Es wird vermutet, dass vor allem das N-terminale Fragment des Proopiomelanokortins (POMC), aus dem auch ACTH entsteht, aber auch eine Reihe anderer Faktoren, wie Vasopressin, Oxytocin und verschiedene Wachstumshormone (IGF1 (insulin like growth factor), IGF2, EGF (epidermal growth factor)) für die adrenokortikale Proliferation essentiell sind [Übersicht in 38].

Den enttäuschenden Ergebnissen der AKAT bei FPC stehen die, auch im eigenen Vorgehen, sehr hohe Erfolgsraten (>80%) bei der STAE gegenüber (Tabellen 26 und 27), was dazu geführt hat, dass die STAE an vielen Zentren aktuell therapeutischer Standard ist [11,85,99,132,138,142].

Insbesondere in den USA gibt es allerdings nach wie vor sehr kontroverse Diskussionen darüber, ob bei Patienten mit FPC partielle Nebennierenresektionen durchgeführt werden sollten [Diskussion zu 14,30,68]. In der Regel wird zum einen auf das maligne Potential des Lokalrezidivs hingewiesen. Systematische Daten, die diese Behauptung stützen könnten, liegen allerdings nicht vor. Tatsächlich ist das Malignitätsrisiko bei Patienten mit FPC kleiner als 5% (Tabelle 28), so dass auch unter Berücksichtigung der Tatsache, dass Patienten mit FPC in der Regel lebenslang medizinisch überwacht werden, das maligne Potential der bei Diagnose meist kleinen Lokalrezidive nur sehr niedrig sein dürfte.

Ein weiteres Argument gegen eine PAE/STAE bei FPC ist gelegentlich, dass bei MEN 2-assoziierten PC (im Gegensatz zu SPC oder VHL 2-assoziierten PC) in den meisten Fällen eine peritumorale adrenomedulläre Hyperplasie vorliegt (Tabelle 28 [81]), so dass befürchtet wird, dass durch intraoperative Dissemination extraadrenale Rezidive induziert werden könnten [Diskussion zu 14]. Auch hierfür sind bislang keine klinischen Daten publiziert worden. Vielmehr zeigt die isolierte Analyse der publizierten ipsilateralen Lokalrezidive nach PAE bzw. STAE keine klinischen Unterschiede zwischen Patienten mit MEN 2 bzw. VHL 2 (Tabelle 28).

Trotz der, besonders seit Etablierung der endoskopischen Operationsverfahren innerhalb der letzten 10 Jahre sich entwickelnden, weiten Verbreitung der PAE bzw. STAE bei FPC [Übersichten in 16,139] liegen kaum systematische Untersuchungen zu operationstechnischen Fragen und postoperativen pathophysiologischen Veränderungen vor. Insbesondere ist unklar, ob und wie Patienten nach STAE im Vergleich zu total adrenalectomierten Patienten profitieren.

Tabelle 26 Ergebnisse der konventionellen subtotalen Adrenalectomie bei familiären Phäochromozytomen (Literaturübersicht seit 1980 und Vergleich mit den eigenen Ergebnissen)

Autor	Patienten (n)	Diagnose	Adrenaler Rest		Patienten ohne Substitution (n)	Rezidiv (n)	Follow-up (Monate)
			<15% (n)	NNV erhalten (n)			
Giordano, 1982 [47]	1	BPC	kA	0	1	0	180
Irvin, 1983 ^a [69]	3	FPC	0 ¹	kA	3 ¹	0	36-84
van Heerden, 1984 ^a [128]	2	MEN 2	0	kA	1	2 ²	360-375
Vary, 1984 ^a [130]	1	PcoM	kA	kA	1	0	24
van Heerden, 1985 ^b [129]	1	MEN 2	0	1	1	0	18
Hamberger, 1987 [55]	2	MEN 2	1 ³	0	2 ⁴	0	6-24
Birnbaum, 1989 [7]	1	BPC	1	kA	1	0	32
Klempa, 1989 [80]	2	MEN 2, AMH	kA	kA	1	0	18
Albanese, 1993 ^a [1]	4	FP	kA	kA	4	0	80-96
Dralle, 1994 ^a [28]	2	MEN 2	kA	kA	2 (?) ^c	kA	kA
Lee, 1996 ^b [85]	14	MEN 2, VHL 2	kA	kA	13 ⁵	2 ^{6,c}	7-331 ^{b,c}
Neumann, 1999 ^b [99]	13	MEN 2, VHL 2, NF 1	kA	3 ^b	12 ⁷	0 (?) ^c	16-179
Walther, 1999 ^b [132]	8	VHL 2	kA	kA	8 ⁸	0	3-152
deGraaf, 1999 [24]	4	MEN 2	kA	0	4	1 ^{c,9}	19-53
Edström, 1999 [31]	5	MEN 2	3	0	3 ¹⁰	0	96-156
Inabnet, 2000 ^a [68]	5	MEN 2, VHL 2, NF 1 ^c	kA	kA	2	3 ¹¹	36-300
Baghai, 2002 ^a [4]	1	VHL 2	kA	kA	1	0	11-47 ^{b,c}
Yip, 2004 ^b [142]	26 ¹²	MEN 2, VHL 2, FPC, NF 1, MEN 1	kA	kA	17	3 ¹³	0-412
eigene Ergebnisse, 2005 ^b	14	MEN 2, VHL 2, BPC	0	3	10 ¹⁴	2 ¹⁵	12-186

AMH, adrenomedulläre Hyperplasie; BPC, bilaterale Phäochromozytome ohne Mutationsnachweis/ Nachweis der Familiarität; FPC, familiäres Phäochromozytom; kA, keine Angaben; MEN 1, Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1; MEN 2, Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2; NF 1, Neurofibromatose Typ 1; NNV, Nebennierenvene; RPAAE, partielle Readrenalectomie; RTAE, totale Readrenalectomie; VHL 2, von Hippel-Lindau Erkrankung Typ 2

¹bei einem Patienten keine exakte Dokumentation

²Rezidive nach 360 bzw. 375 Monaten, beide durch RTAE behandelt

³bei einem Patienten "small rim" (<15% ?)

⁴beide Patienten mit pathologischen ACTH-Testergebnissen

⁵zwei von acht mittels ACTH-Test untersuchten Patienten mit pathologischem Testergebnis

⁶Rezidive nach 118 und 324 Monaten, beide durch RTAE behandelt

⁷zwei von zehn mittels ACTH-Test untersuchten Patienten mit pathologischem Testergebnis

⁸ein Patient mit ausschleichender Hydrokortisonsdosis (2-3 x monatlich) kurz nach der Operation

⁹Rezidiv nach 24 Monaten, durch RTAE behandelt

¹⁰alle Patienten mit pathologischem ACTH-Testergebnis (definiert als Nettoanstieg < 200 nmol/l)

¹¹Rezidive nach 36, 48 und 156 Monaten, alle durch RTAE behandelt

¹²eingeschlossen sind 13 Patienten aus der Publikation von Lee JE et al. 1996 [85]

¹³Rezidive nach 144, 228 und 324 Monaten, alle durch RTAE behandelt

¹⁴Drei Patienten nahmen nach zwischenzeitlicher Steroidkarenz die Hormonsubstitution wieder auf.

¹⁵Rezidive nach 64 und 88 Monaten, durch RPAAE bzw. RTAE behandelt

^apostoperativer ACTH-Test bei keinem Patienten

^bACTH-Test bei einem Teil der Patienten

^ckeine detaillierte Darstellung der Patienten

Tabelle 27 Ergebnisse der endoskopischen subtotalen Adrenalectomie bei familiären Phäochromozytomen (Literaturübersicht und Vergleich mit den eigenen Ergebnissen)

Autor	Patienten (n)	Diagnose	Adrenaler Rest		Patienten ohne Substitution (n)	Rezidiv (n)	Follow-up (Monate)
			<15% (n)	NNV erhalten (n)			
Walz, 1996-2004 ^a [138]	15	MEN 2, VHL 2, BPC, SDHD	0	1	14	0	9-102
Mugiya, 1998 [0]	1	MEN 2	kA	0	1	0	3
Neumann 1999, [100] ¹	4	VHL 2	kA	4	4	1 ²	2-24
Walther, 2000 ^a [133]	1	VHL 2	kA	kA	1	kA	kA
Porpiglia, 2002 [107]	1	MEN 2	0	0	1	0	12
Baghai, 2002 ^a [4]	1	VHL 2	kA	kA	1	0	11-47 ^{b,c}
Kaouk, 2002 [76]	1	BPC	kA	1 ³	1	0	3
Sackett, 2003 ^a [114]	1	kA	kA	kA	1	kA	kA
eigene Ergebnisse, 2005	7	MEN 2, VHL 2	0	0	7 ⁴	0	3-60

BPC, bilaterale Phäochromozytome ohne Mutationsnachweis/Nachweis der Familiarität; kA, keine Angaben; MEN 2, Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2; NNV, Nebennierenvene; RPAE, partielle Adrenalectomie; SDHD, Paragangliom-Syndrom Typ 4; VHL 2, von Hippel-Lindau Erkrankung Typ 2

¹Patienten auch von Janetschek G et al. 1998 [72] und Radmayr C et al. 2000 [110] publiziert

²Rezidiv nach 48 Monaten, behandelt durch RPAE (Nambirajan T et al. 2004 [96])

³bilaterale Nebennierenreste, unilateral Nebennierenvene erhalten

⁴zwei Patienten mit pathologischem ACTH-Test

^apostoperativer ACTH-Test bei keinem Patienten

^bACTH-Test bei einem Teil der Patienten

^ckeine detaillierte Darstellung der Patienten

Tabelle 28 Klinische, biochemische und histologische Merkmale hereditärer und sporadischer Phäochromozytome (Referenzen in eckigen Klammern)

	VHL 2	MEN 2	sporadisch
Mittleres Alter bei Diagnose (Jahre)	29-38 [33,34,81,98]	36-40 [33,34,81,91,98]	46-52 [81,98]
Histologische Merkmale [81]			
Tumorkapsel	dick	dünn	dünn
Peritumorale AMH	keine	immer	keine
Zellgröße	klein	groß	groß
Hormonproduktion [33,34]			
Plasma-Noradrenalin (%)	69	56	
Plasma-Adrenalin (%)	3-4	67	
Multifokalität (%)	38-44 [81,98]	68-100 [81,91,98]	<10 [98]
Malignitätsrisiko (%)	0-8 ¹ [99,112,132]	0-18 ² [83,85,91,98,128]	> 10 [98]
Anzahl dokumentierter ipsilateraler Rezidive nach PAE (n)	6 ³ [15,72,96,138]	10 ⁴ [15,24,128,142]	-
Mittlere Zeitspanne zwischen PAE und ipsilateralem Rezidiv (Monate)	156 (24-375) [15,72,96,138]	232 (48-312) [15,24,128,142]	-

AMH, adrenomedulläre Hyperplasie; MEN 2, Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2; PAE, partielle Adrenalectomie; VHL 2, von Hippel-Lindau Erkrankung Typ 2

¹ mittleres Risiko 2,9%

² mittleres Risiko 3,6%

³ 5 Patienten

⁴ 8 Patienten

Bislang ist lediglich 1989 eine Studie aus Schweden und Großbritannien publiziert worden, die sich mit der postoperativen Lebensqualität nach BTAE bei Patienten mit MEN 2-assoziierten PC beschäftigte [124]. Bei 33% der untersuchten 27 Patienten waren im weiteren Verlauf nach BTAE ein oder mehrere Klinikaufenthalte wegen Zeichen der adrenokortikalen Insuffizienz erforderlich. Probleme mit der täglichen Medikamenteneinnahme bestanden bei 42% der Patienten. Diese Probleme traten besonders häufig in Notfallsituationen und bei gastrointestinalen Erkrankungen auf. Allerdings empfanden nur 12% der Patienten dies als Minderung der Lebensqualität. Berufliche Probleme traten bei 29% der Patienten auf. Insgesamt schätzten 44% ihr Leben als mehr oder weniger eingeschränkt ein. Ein Viertel der Patienten hatte Sorgen, dass sie in Notfall- oder Kriegssituationen nicht mehr ausreichend mit den lebenswichtigen Medikamenten versorgt sein könnten.

Die eigenen, vergleichenden Untersuchungsergebnisse zur subjektiven Einschätzung von beruflicher und privater Leistungsfähigkeit wiesen, unter Berücksichtigung der Limitationen der Untersuchung (kleine Fallzahl, keine validierte Erfassung, unterschiedliche Follow-up-Zeiträume), Vorteile für die STAE im Vergleich zur BTAE aus, die sich sowohl durch ein besseres Allgemeinbefinden als auch durch eine höhere subjektive Leistungsfähigkeit in verschiedenen Alltagssituationen bei Patienten nach erfolgreicher STAE begründen lassen und ein wesentliches Argument für die STAE und gegen die BTAE darstellen.

5.3 Operationstechnische Aspekte der partiellen Adrenalectomie

Mit der Einschränkung, dass entsprechend der teilweise retrospektiven, teils prospektiven Datenerfassung die Diagnosen zwischen den Gruppen unterschiedlich waren (unter den partiell adrenalectomierten Patienten war der Anteil an Patienten mit FPC und entsprechend bilateralen Tumoren deutlich höher als in der Gruppe der total adrenalectomierten Patienten) wies die PAE gegenüber der kompletten Organentfernung keine operationstechnischen Nachteile auf, auch dann nicht, wenn es sich um Patienten mit PC handelte. Unter Berücksichtigung des operativen Zugangs erforderte die PAE keinen höheren Zeitaufwand als die TAE. Es ergaben sich weiterhin keine Hinweise dafür, dass die Durchführung einer PAE das Risiko einer Konversion bei endoskopischen Operationen bzw. von intra- oder postoperativen Komplikationen im Vergleich zur TAE erhöht.

Erwartungsgemäß war die Menge an residuellem adrenalen Gewebe reziprok mit der Tumorgröße korreliert. Des Weiteren wiesen Patienten mit PC häufiger, wenn auch

nicht signifikant, adrenale Reste im oberen und dorsalen Anteil der Nebennieren auf, was als Indiz dafür angesehen werden kann, dass das intraglanduläre Mark-Rinden-Verhältnis im Schwanzbereich der Nebennieren zu Gunsten der Rinde verschoben ist [26].

Besonderer Schwerpunkt wurde auf die Subgruppenanalyse der Patienten mit PC gelegt, da diese Patientengruppe infolge der potentiellen intraoperativen Katecholaminfreisetzung als besonders gefährdet gilt. Besonders während der Inzision und der direkten Tumormanipulation [118,126], aber auch durch die Erzeugung des Kapnoeritoneums während endoskopischer Operationen [42,43,73] werden Katecholamine in teilweise sehr hohe Mengen aus PC freigesetzt. Auch Intubation und die Verabreichung verschiedener Anästhetika stimulieren die Katecholaminfreisetzung [73,118,126].

Die Patienten wurden unter Berücksichtigung des operativen Zugangs in 4 Gruppen unterteilt, die entsprechend des Studienprotokolls nicht völlig homogen sein konnten. Die statistisch signifikanten Altersunterschiede zwischen den Gruppen dürften allerdings biologisch wenig bedeutsam sein. Der Anteil subtotal operierter Patienten innerhalb dieser Gruppen betrug zwischen 31% und knapp 60%. Die mittlere, unmittelbar präoperative, d.h. maximale Phenoxybenzamin-tagesdosis lag zwischen 2,1-2,6 mg/kg Körpergewicht.

Erwartungsgemäß waren die Resektatdurchmesser bei den endoskopisch operierten Patienten etwas, allerdings statistisch nicht signifikant niedriger als bei den offen operierten Patienten. Da das Risiko der malignen Transformation auch bei PC mit zunehmender Größe des Tumors wächst, verwundert es nicht, dass ein Teil der offen operierten Patienten Kapsel- und Gefäßinfiltrationen aufwies.

Die eingriffsspezifischen, teilweise statistisch signifikanten Unterschiede bei der Operationsdauer, den hämodynamischen Parametern während der Operation und der postoperativen Rekonvaleszenz (Klinikaufenthalt und Schmerzmittelbedarf) wurden jedoch durch die Durchführung einer totalen oder partiellen AE nicht wesentlich beeinflusst.

Die beiden endoskopischen Zugangsverfahren (laparoskopisch, retroperitoneoskopisch) erwiesen sich bei den untersuchten Patienten mit PC auch in Bezug auf intraoperative hämodynamische Parameter als sichere Techniken und im Vergleich zu den offenen Zugängen ohne zusätzliches Risiko. Erwartungsgemäß waren die intraoperativen Schwankungen von pCO₂ und pH bei den retroperitoneoskopisch operierten Patienten größer als bei den offen operierten Patienten. Etwas überraschend war dies bei den laparoskopisch operierten Patienten nicht zu beobachten. Ursächlich für die erhöhten pCO₂- bzw. konsekutiv erniedrigten pH-Werte

beim retroperitoneoskopischen Vorgehen ist sehr wahrscheinlich der hohe Gasdruck (20 Torr), mit dem das Kapnoretroperitoneum erzeugt wird und die Bauchlage der Patienten, die die maschinelle Beatmung behindert. Das in den Kreislauf übertretende CO₂ konnte dann offenbar nicht mehr gleichermaßen effektiv wie bei der laparoskopischen Operation (Pneumoperitoneum max. 14 Torr, Rücklage) durch kompensatorische Hyperventilation eliminiert werden.

Inwieweit in Einzelfällen die erhöhten pCO₂-Werte ein hämodynamisches Risiko während retroperitoneoskopischer Operationen bei PC sein könnten, auch wenn die hier vorliegenden Untersuchungsergebnisse nicht darauf hindeuten, kann nicht abschließend beantwortet werden.

Bislang wurden nur wenige prospektive Studien, die hämodynamische Parameter beim offenen gegenüber dem minimal-invasiven Vorgehen verglichen, publiziert. In einer dieser Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass die Katecholaminfreisetzung bei Erzeugung eines Kapnoperitoneums ausgeprägter ist, als wenn die Bauchhöhle mit gleichem Druck durch Helium gefüllt wird. Da die pCO₂-Werte natürlich in der ersten Gruppe höher lagen, wurde auf einen direkten katecholaminliberierenden Effekt von CO₂ geschlossen [43]. Obwohl arterieller Blutdruck und pulmonal-arterieller Blutdruck in der Heliumgruppe günstiger als in der CO₂-Gruppe waren, bestanden keine Unterschiede bei den operativen Ergebnissen (Komplikationen, Analgetikabedarf, Klinikaufenthalt, Rekonvaleszenz) [43]. Helium hat sich daher auch bei endoskopischen Operationen wegen PC nicht durchgesetzt, obwohl in einer anderen Studie nachgewiesen wurde, dass die Freisetzung von Katecholaminen bei Einsatz von Helium, verbunden mit einer höheren hämodynamischen Stabilität, sogar niedriger als beim offenen Vorgehen ist [42], was möglicherweise auch für einen stabilisierenden Effekt des Gases sprechen könnte. Demgegenüber wiesen Patienten mit Kapnoperitoneum höhere intraoperative systemische und pulmonal-arterielle Blutdruckwerte als offen operierte Patienten auf, ohne dass aber auch hier der klinische Verlauf beeinflusst wurde [67]. Andere Untersuchungen konnten die erhöhte hämodynamische Instabilität beim laparoskopischen Zugang allerdings nicht bestätigen [120].

Die Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungen sind aber nur bedingt vergleichbar, da die präoperativen medikamentösen Vorbereitungen nicht identisch waren (Kalziumkanalblocker, Phenoxybenzamin in unterschiedlichen Dosierungen). Vermutlich hat die entsprechende präoperative Alpha-Rezeptorblockade den stärksten Einfluss auf den intraoperativen hämodynamischen Verlauf, so dass der operative Zugang nur von nachrangiger Bedeutung ist, worauf auch die hier vorliegenden Daten hindeuten. Die Bedeutung einer hochdosierten Phenoxybenzamin-Dosierung (2-3 mg/kg

Körpergewicht und Tag unmittelbar präoperativ) wurde sowohl für den offenen als auch kürzlich für den endoskopischen (retroperitoneoskopischen) Zugang gezeigt [52,136].

Der Einfluss der partiellen Nebennierenresektion auf die Katecholaminfreisetzung und damit assoziierte hämodynamische Parameter sind bislang nicht untersucht worden. Die hier vorliegenden Ergebnisse sprechen aber dafür, dass durch die Durchtrennung des makroskopisch gesunden Nebennierengewebes keine relevanten Katecholaminmengen liberiert werden, mit der Einschränkung, dass dies durch die hochdosierte Phenoxybenzaminsdosierung maskiert gewesen sein könnte. Weitere systematische Untersuchungen zur Auswirkung der partiellen Nebennierenresektion beim PC sind erforderlich.

Beim Vergleich der ca. 120 publizierten Patienten mit FPC (Tabellen 26 und 27), die konventionell oder minimal-invasiv operiert wurden, fällt u.a. auf, dass die Rate an Patienten mit erhaltener AKSK durch die endoskopische Operationstechnik deutlich höher (>95%) als beim (vergleichsweise historischen) konventionellen Zugang (ca. 80%) liegt. Ob sich darin tatsächlich zugangsspezifische Vorteile für den minimal-invasiven Zugang widerspiegeln, ist zurzeit nicht zu beantworten. Mögliche Erklärung für einen eventuell bestehenden Zusammenhang könnte eine geringere Traumatisierung des Restgewebes durch die optische Vergrößerung beim endoskopischen Zugang sein, worauf verschiedentlich bereits hingewiesen wurde [139].

5.4 Restitution der adrenokortikalen Funktion nach bilateral subtotaler Adrenalektomie

5.4.1 Klinische Ergebnisse

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse beweisen erstmalig, dass beim Menschen sowohl nach UAE bzw. PAE als auch STAE eine funktionelle Restitution des bei der Mehrheit der Patienten unmittelbar postoperativ kompromittierten adrenokortikalen Restgewebes erfolgt.

Insbesondere der Vergleich mit den Kontrollpatienten, bei denen weder eine Reduktion der AKSK noch eine längerfristige postoperative (> 12-24 Stunden) ACTH-Erhöhung festgestellt werden konnte, zeigt, dass es nach AE (in gewisser Abhängigkeit vom Resektionsausmaß) zu einer Einschränkung der AKSK als auch konsekutiv zu einer längerfristigen, nicht durch den operativen Stress erklärbaren Erhöhung der ACTH-Konzentration kommt.

In den ersten Tagen nach UAE, besonders aber nach STAE wiesen bis zu 90% der

Patienten einen pathologischen ACTH-Test auf. Innerhalb weniger Tage erreichten die meisten dieser Patienten aber wieder eine normale AKSK. Nach drei Monaten hatten dann beinahe alle operierten Patienten wieder einen normalen ACTH-Test, wobei bei bilateral subtotal adrenalectomierten Patienten eine gewisse funktionelle Einschränkung durch die geringeren Nettoanstiege der stimulierten Kortisolkonzentrationen als auch die höheren ACTH-Werte deutlich wurde. Eine ähnliche Situation bestand auch bei den DHEAS-, 17-OHP -und ALDO-konzentrationen.

Die Geschwindigkeit der funktionellen Restitution ließ sich dabei nicht aus dem frühpostoperativen ACTH-Testergebnis erkennen. Einige Patienten mit fast vollständig ausbleibender Stimulationsantwort unmittelbar postoperativ wiesen später wieder eine ausgeprägte Stimulierbarkeit auf, während bei anderen Patienten der frühpostoperativ gemessene Nettoanstieg nach ACTH-Applikation im weiteren postoperativen Verlauf kaum weiter ausgeprägt anstieg.

Beim Menschen sind bislang nur einige wenige Fälle dieser funktionellen Restitution nach STAE eindeutig dokumentiert worden [7,132]. Walther et al. berichteten 1999 über zwei Patienten mit VHL 2 und pathologischen ACTH-Testergebnissen eine Woche und sechs Monate (!) nach STAE. Zu einem späteren Zeitpunkt (17 Monate) fiel der ACTH-Test bei dem einen Patienten normal aus, während der andere Patient einen unauffälligen Metapyron-Test aufwies [132]. Durch Birnbaum et al. (1989) war ein weiterer Patient mit einem frühpostoperativ grenzwertigen ACTH-Testergebnis nach STAE wegen scheinbar sporadischer bilateraler PC publiziert worden. Die weiteren ACTH-Testergebnisse nach drei bzw. fünf Monaten fielen normal aus [7]. Begründet durch diese Daten, vor allem aber aus theoretischen Überlegungen heraus, bekamen Patienten nach STAE wegen bilateraler PC in der Regel entweder routinemäßig oder in Abhängigkeit vom ACTH-Test postoperativ Hydrokortison, das dann langsam ausgeschlichen wurde (weaning), wobei fast nie erwähnt wurde, an welchen Kriterien die Entscheidung zur Beendigung der Substitution sich orientierte.

Die im ersten Abschnitt des Untersuchungszeitraums der vorliegenden Arbeit prinzipiell durchgeführte perioperative Substitutionstherapie wurde in der zweiten Hälfte des Untersuchungszeitraums zunehmend kürzer und dann gar nicht mehr vorgenommen, da für die routinemäßige Substitutionsbehandlung keine Vorteile gezeigt werden konnten. Hintergrund für diese Entscheidung war zunächst die u.a. aus ethischen Gründen allerdings bislang in der klinischen Praxis nicht zu bestätigende theoretische Überlegung, dass die perioperative Hydrokortisonapplikation zu einer Suppression der hypophysären ACTH-Sekretion (bzw. der posttranslationalen POMC-Splicingprodukte), wahrscheinlich gefolgt von einem geringeren Wachstums- bzw.

Differenzierungsstimulus auf das verbliebene adrenokortikale Gewebe, führt, da aus tierexperimentellen Untersuchungen an adrenokortikalen Autotransplantaten bekannt ist, dass es durch Applikation von Steroiden, auch unter gleichzeitiger Gabe von ACTH, zu einer Wachstumshemmung bzw. zu einem Verlust der zonalen adrenokortikalen Organisation kommt [121,122].

Wie die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung aber auch ganz klar zeigen, besteht nach STAE (im Vergleich zur UAE bzw. Operationen, die nicht die Nebennieren betreffen) kein Unterschied bezüglich der basalen KORT-Konzentrationen. Die geringer ausfallende Freisetzung von Kortisol nach ACTH-Stimulation bei den subtotal adrenalectomierten Patienten spielt wahrscheinlich für den unkomplizierten postoperativen Verlauf keine Rolle, da die operationstraumabedingte Stressreaktion, reflektiert durch eine erhöhte Sekretion von ACTH mit konsekutiver Erhöhung der Kortisolkonzentration, selbst bei größeren Eingriffen schon nach wenigen Stunden nachlässt und wahrscheinlich eine vollständige AKSK bei unkomplizierten postoperativen Verläufen somit nicht wesentlich über den Operationstag hinaus erforderlich ist.

Das auf routinemäßige Substitution verzichtende postoperative Management setzt aber die enge, klinische und labormedizinische Überwachung der betroffenen Patienten voraus, da Unterfunktionszustände rasch erkannt werden müssen.

Entsprechend sollte bei allen Patienten nach einer Nebennierenoperation ein ACTH-Test durchgeführt werden, da auch nach UAE bei einem Teil der Patienten eine kurzfristige Einschränkung der AKSK auftreten kann, wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden konnte. Neben der operativ bedingten Einschränkung der frühpostoperativen AKSK muss auch stets der seltene Fall einer kontralateral insuffizienten Nebenniere bedacht werden. Immer wieder gab und gibt es Berichte über adrenokortikale Funktionskrisen nach nur einseitiger AE [62,92,115].

Patienten mit pathologischen Testergebnissen sollten einer speziellen Kontrolle bzw. Überwachung unterzogen werden. Im Falle chirurgischer Komplikationen muss dann natürlich umgehend bei diesen Patienten die adrenokortikale Substitution aufgenommen werden.

Die Ergebnisse zur AKSK nach UAE sind allerdings nicht einheitlich. In einer kürzlich publizierten Untersuchung an Nierenkarzinompatienten, die entweder simultan adrenalectomiert oder nebennierenerhaltend operiert wurden, zeigte sich bei den adrenalectomierten Patienten noch nach 2 Wochen postoperativ eine eingeschränkte AKSK, reflektiert durch höhere ACTH-Werte und eine geringere Kortisolstimulierbarkeit im ACTH-Test [143]. Diese Ergebnisse stehen in Kontrast zu einer anderen Studie, die ebenfalls an adrenalectomierten Nierenkarzinompatienten durchgeführt wurde und in

der engmaschige hormonelle Funktionskontrollen mittels CRH-Test erfolgten. Bei allen zehn in dieser Arbeit untersuchten Patienten konnte keine adrenokortikale Stressinkompetenz nachgewiesen werden [8]. Allerdings erfolgte in dieser Studie kein direkter Vergleich mit nicht-adrenalectomierten Patienten.

Für den poststationären Zeitraum bedeutet die temporär eingeschränkte Stresskompetenz der adrenalen Gewebereste für die davon betroffenen Patienten ein latentes Risiko. Eine entsprechend umfassende Aufklärung ist erforderlich. Dazu zählt auch die Aushändigung eines Kortisonausweises sowie einer Notfalldosis an Hydrokortison. Dies verdeutlicht aber auch, dass nur Patienten mit einer entsprechenden Compliance für eine STAE in Frage kommen.

Durch die vorliegenden Untersuchungsergebnisse hat sich aber auch ein wesentlicher Nachteil der postoperativen adrenokortikalen Substitution, insbesondere dann, wenn die Patienten mit Hydrokortison entlassen und nicht durch die Klinik weiterbehandelt wurden, gezeigt. Alle Patienten, die Jahre nach der Operation (wieder) Hydrokortison einnahmen, teilweise ohne dass dies durch entsprechende Funktionsuntersuchungen begründet war, wurden mit Hydrokortison aus dem Krankenhaus entlassen. Keiner der Patienten, die ohne Hydrokortison entlassen wurden, erhielt später dauerhaft Hydrokortison, auch dann nicht, wenn, wie in zwei Fällen, grenzwertige Testergebnisse vorlagen.

Am eindrücklichsten wurde dies durch die eine Patienten mit MEN 2-assoziierten PC (N38X), die nach PAE später in einer auswärtigen Klinik wegen einer kontralateralen Rezidivkrankung total adrenalectomiert und danach ohne weitere adrenokortikale Funktionsuntersuchung für 3 Jahre mit Hydrokortison und Fluorkortison behandelt wurde. Erst anlässlich einer Kontrolluntersuchung in der Chirurgischen Universitätsklinik der MLU Halle wurde die intakte AKSK festgestellt und die Substitution problemlos beendet.

Für andere mögliche (theoretische) Einflussfaktoren auf die postoperative AKSK wie Alter der Patienten oder Erhaltung bzw. Durchtrennung der Nebennierenvene konnte kein signifikanter Effekt nachgewiesen werden, was teilweise in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Studien steht [138].

5.4.2 Mechanismen der funktionellen adrenokortikalen Restitution

Die Mechanismen der funktionellen Restitution sind beim Menschen nicht bekannt und können auch anhand der hier vorliegenden Daten nicht genauer aufgeklärt werden.

Prinzipiell könnte die Funktionserholung durch verschiedene Mechanismen bedingt sein:

- (a) adrenokortikale Zellvermehrung (Hyperplasie)
- (b) Zunahme des adrenokortikalen Zellvolumens (Hypertrophie)
- (c) erhöhte Kortisolsekretion pro Zelle, u.a. durch höheren ACTH-Rezeptorbesatz und höhere enzymatische Aktivitäten

Man kann davon ausgehen, dass ein höherer ACTH-Zellrezeptorbesatz mit konsekutiv höherer Kortisolproduktion pro Zelle eine Rolle bei der funktionellen Erholung spielt, da bekannt ist, dass ACTH die Expression seiner eigenen Rezeptoren induziert (positive feed forward regulation) [2].

Weiterhin wurde in tierexperimentellen Untersuchungen an Ratten nachgewiesen, dass nach STAE, aber auch bereits nach UAE im verbliebenen Nebennierenrindengewebe Wachstumsvorgänge einsetzen, die nach ca. 14 Tagen abgeschlossen sind [53]. In neueren Untersuchungen bei Ratten konnte gezeigt werden, dass die Größenzunahme der kontralateralen Nebenniere nach UAE vorwiegend auf einer Zellhypertrophie und weniger einer Hyperplasie beruht. Während der totale DNA-Gehalt in der kompensatorisch wachsenden Nebenniere konstant blieb, stieg die Protein/DNA-Ratio kontinuierlich an [95]. Die ACTH-Spiegel waren nur am ersten postoperativen Tag transient erhöht, was die Autoren als Indiz dafür werteten, dass ACTH für das kompensatorische Wachstum (bzw. die Zellhypertrophie) keine Rolle spielt [95].

Demgegenüber kommt es im adrenokortikalen Restgewebe nach STAE zu einer tatsächlichen Zellvermehrung (Hyperplasie). Schon vor mehr als 30 Jahren konnte in einer systematischen Untersuchung an Ratten gezeigt werden, dass die Mitosehäufigkeit innerhalb des adrenokortikalen Restgewebes nach STAE in den ersten zehn postoperativen Tagen deutlich erhöht ist (Anstieg bis zu 6%, Maximum zwischen 3. und 5. Tag) während nach UAE die Mitosehäufigkeit kaum (<0,05%) anstieg. Nach UAE war keine Zellzahlvermehrung feststellbar, während nach STAE ein Anstieg der Zellzahl um bis zu 350% nachweisbar war. Allerdings kam es als Ausdruck der Zellhypertrophie auch nach UAE zu einem Gewichtsanstieg der kontralateralen Nebenniere um ca. 60%. Dies war konkordant zu den Befunden der

adrenokortikalen Zellzahl. Die Zellvermehrung nach STAE (höchste Mitosezahlen) ging von den äußeren Schichten der Nebennierenrinde (Zona glomerulosa und äußere Schicht der Zona fasciculata) aus [53].

Diese Daten stützen gemeinsam mit weiteren kürzlich publizierten Untersuchungsergebnissen [107,123] die schon Ende des 19. Jahrhunderts von Gottschau aufgestellte Migrationstheorie [49], nach der die adrenokortikalen Zellen in den äußeren Rindenschichten ständig neu gebildet und dann durch „Wachstumsdruck“ nach innen geschoben werden und sprechen gegen die „Zonentheorie“ [19], die davon ausgeht, dass jede der drei Nebennierenrindenzonen über eigene Zellregenerationsmechanismen verfüge.

Die Ergebnisse der CT-Untersuchungen in der vorliegenden Studie unmittelbar und nach frühestens drei Monaten postoperativ, die eine geringgradige, wenn auch nicht bei allen Patienten nachweisbare und letztlich auch nicht statistisch signifikante Größenzunahme der adrenalen Gewebereste im Verlauf zeigen, könnten als kompensatorische Wachstumsveränderungen und als ein Aspekt der funktionellen Restitution interpretiert werden. Inwieweit sich hinter der CT-morphologischen Größenzunahme hypertrophe, hyperplastische oder andere (Ödem, Hämatom, Narbenbildung) Prozesse verbergen ist unklar, ebenso, ob es sich um adrenokortikale oder adrenomedulläre Prozesse handelt. Die methodischen Limitationen der CT-Untersuchung werden im Kapitel 5.5 speziell diskutiert.

Insbesondere bei Patienten mit FPC muss natürlich auch berücksichtigt werden, dass eine adrenale Größenzunahme im Verlauf auch nur einen Progress der adrenomedullären Hyperplasie reflektieren könnte. Eine kompensatorische Mehraufnahme von Metaiodbenzylguanidin in der kontralateralen Nebenniere nach UAE wegen PC wurde kürzlich beschrieben [9,10].

Die Regulation der kompensatorischen Wachstumsvorgänge ist in vitro und in vivo (vorrangig bei Ratten) bislang nicht vollkommen aufgeklärt und beim Menschen praktisch unbekannt. Sicher ist, dass sowohl neurale als auch humorale Faktoren eine Rolle spielen [Übersicht in 38].

Kürzlich wurde bei unilateral adrenalectomierten Ratten gezeigt, dass die präoperative periaxonale Applikation von Capsaicin, einem gegen CGRP (Calcitonin gene related peptide)-positive afferente Nervenfasern selektiv wirkenden Neurotoxin, in den ipsilateral zur AE gelegenen Nervus splanchnicus zu einer Hemmung der Wachstumsvorgänge in der kontralateralen Nebenniere führte. Dies war nicht der Fall, wenn Capsaicin um den kontralateral zur AE gelegenen Nervus splanchnicus injiziert wurde. Weiterhin war die bei unbehandelten Tieren nach UAE nachweisbare Vermehrung von c-Fos positiven Zellkernen im ipsilateralen spinalen Hinterhorn nach

periaxonaler Applikation von Capsaicin nicht mehr nachweisbar. Die Autoren schlussfolgerten, dass nach UAE via CGRP-positive Nervenfasern (u.a. Tractus spinothalamicus, spinomesencephalicus, spinoreticularis) eine Stimulation verschiedener sympathisch-assoziiertes zerebraler Regionen (Nucleus tractus solitarii, Nucleus parabrachiales, periäquadales Grau, hypothalamische Kerngebiete) erfolgt, die über absteigende sympathische Fasern das Wachstum der kontralateralen Nebenniere vermitteln und dass dieser Reflex durch Zerstörung des afferenten Schenkels (ipsilateraler Nervus splanchnicus) unterbrochen werden kann [127]. Diese Daten bestätigen ältere hypothalamische Läsionsuntersuchungen bei Ratten, in denen gezeigt wurde, dass nach Hypophysenläsion kontralateral zur AE das kompensatorische Wachstum der verbliebenen Nebenniere unterbleibt, nicht aber nach ipsilateral zur AE gelegenen Hypophysenschädigung [65]. Weiterhin konnte schon vor längerer Zeit nachgewiesen werden, dass eine UAE von einer Aktivierung des kontralateralen ventromedialen Hypothalamus und einer reduzierten Aktivität der ipsilateralen Zwischenhirnregion gefolgt ist [46,54].

Für kompensatorische Vorgänge verantwortliche humorale Systeme umfassen neben hypothalamisch-hypophysären Faktoren auch verschiedene Wachstumsfaktoren [Übersicht in 38]. Schon lange ist bekannt, dass bei hypophysectomierten und unilateral adrenalectomierten Ratten ein kompensatorisches Wachstum der kontralateralen Nebenniere unterbleibt und auch durch die exogene Zufuhr von ACTH nicht induziert werden kann [36]. Als Mediator des hypothalamisch-hypophysären Wachstumsstimulus konnte das N-terminale Fragment des Proopiomelanocortins (N-POMC) identifiziert werden, wobei hauptsächlich kürzere Fragmente einen mitogenen Effekt auf die Nebennierenrinde haben und nach Adrenalectomie eine Änderung des Verhältnisses von länger- und kürzerkettigen N-POMC-Fragmenten im Plasma hin zu den kürzerkettigen Fragmenten zu beobachten ist. Die Änderung der Fragmentlänge erfolgt dabei offenbar teilweise bereits in der Hypophyse, durch afferente neurale Impulse vermittelt [37], vorwiegend aber in der Nebennierenrinde durch die für diesen Prozess als Schlüsselenzym fungierende Serinprotease AsP (Adrenal secretory Protease). Das biologisch aktive Mitogen ist dabei das C-terminale Ende (1-52) des N-POMC [6].

Als für kompensatorisches adrenales Wachstum relevante Wachstumsfaktoren wurden u.a. IGF1 und IGF2 sowie EGF identifiziert. Auch für Vasopressin und Oxytocin wurden *in vitro* mitogene Effekte auf adrenokortikale Zellen nachgewiesen [Übersicht in 38]. Kürzlich wurde aufgedeckt, dass der Zellkernrezeptor SF-1 (steroidogenic factor-1) essentiell für das kompensatorische Wachstum nach UAE ist [5].

Aus den vorliegenden experimentellen Daten lassen sich derzeit allerdings nur wenig praxis- und therapierelevante Konsequenzen ableiten.

- (1) Die von einigen Chirurgen in den letzten Jahren in therapeutischer Intention praktizierte postoperative Gabe von ACTH (bei AKAT) [68,90] kann als sinnlos eingeschätzt werden.
- (2) Die STAE mit unilateralem Nebennierenrest könnte einen stärkeren Kompensationsreiz als bei Zurücklassen bilateraler adrener Reste dadurch induzieren, dass nach TAE eine stärkere Aktivierung der CGRP-positiven afferenten Fasern des Nervus splanchnicus als nach PAE ausgelöst wird.
- (3) In Zukunft könnte die Applikation von adrenokortikalen Mitogenen bzw. Wachstumsfaktoren ([1-51]N-POMC, Oxytocin und Vasopressin) therapeutisch interessant werden. Weitere Untersuchungen hierzu sind erforderlich.

5.5 Methodische Aspekte der residuellen adrenalen Größenbestimmung

Unter der Annahme, dass die Größe des adrenalen Restgewebes dessen AKSK bzw. deren zeitabhängige Restitution wesentlich determiniert, käme der intraoperativen Größenbestimmung eine große Bedeutung zu. Um die Genauigkeit der intraoperativen Messung zu kontrollieren, wurden zwischenzeitlich Patienten nach PAE bzw. STAE postoperativ mittels CT untersucht.

Schon beim Vergleich der intraoperativen Messung und der Angabe der RAV fielen teilweise beträchtliche Unterschiede auf, die sicher nur teilweise auf individuell unterschiedlich große Nebennieren zurückzuführen sind, sondern vielmehr die Genauigkeit der intraoperativen Messung als auch der relativen Volumenangabe relativieren.

Während intraoperativ das Ausmessen der Resektionsfläche (Breite x Höhe) relativ genau vorgenommen werden konnte, war die Tiefenbestimmung weniger exakt möglich, da der adrenale Geweberest nur sparsam mobilisiert wurde, um die Durchblutung nicht zu alterieren. Dies ist sehr wahrscheinlich der wesentliche Grund dafür, dass zwischen intraoperativer Messung und postoperativer Ausmessung mittels CT die größten Abweichungen bei den ventrodorsalen Maßen bestanden, während die kraniokaudalen und mediolateralen Durchmesser relativ gut übereinstimmten. Entsprechend der Fehler bei der Bestimmung der Einzeldurchmesser während der

Operation bzw. im postoperativen CT potenzierten sich diese natürlich um den Faktor 3 bei der Volumenberechnung

Darüber hinaus müssen eine ganze Reihe von Faktoren berücksichtigt werden, die die Vergleichbarkeit der intra- und postoperativen Messungen limitieren. Eine große Schwierigkeit bestand darin, an den in der Regel schräg im Raum liegenden Nebennierenresten Tiefe und Breite festzulegen. Es ist somit nicht auszuschließen, dass intra- und postoperativ in Einzelfällen Breiten- und Tiefenmessung nicht identisch waren. Außerdem bestanden bei den direkten Flächenbestimmungen zwischen beiden Verfahren Unterschiede.

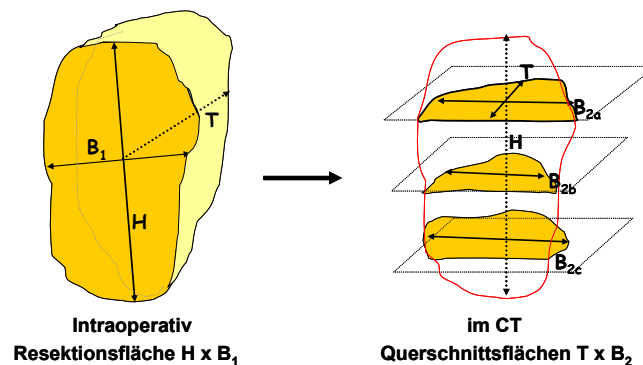
Intraoperativ wurde die Breite der Resektionsfläche gemessen, so dass mögliche größere (oder kleinere) Ausdehnungen in der Tiefe nicht berücksichtigt werden konnten, während im CT aus den Schnittbildern der Anschnitt mit der größten Breitenausdehnung ausgewählt wurde (Abbildung 21). Es muss weiterhin davon ausgegangen werden, dass aufgrund postoperativer Ödembildung die im CT gemessenen Werte meist größer als die intraoperativ bestimmten Ausdehnungen waren.

Nicht zuletzt sind gerätetechnische Faktoren zu berücksichtigen, da die lokale Abgrenzbarkeit der Nebennierenreste von der Umgebung ganz wesentlich vom Fettgehalt des periadrenalen Gewebes (Kontrastbildung) abhängt, was durch Veränderung der Grauwertbereiche verschoben werden kann.

Abbildung 21 Prinzip der unterschiedlichen Bestimmung der Ausdehnung der Schnittflächen intraoperativ (Resektionsfläche) und in der Computertomographie (Querschnittsflächen)

Insbesondere zwischen den Breiten- (B_1 , B_2) und Tiefenmessungen können aufgrund der verschiedenen Bestimmungsmethoden Abweichungen auftreten.

B_1 , intraoperativ gemessene Breite der Resektionsfläche
 B_2 , postoperativ gemessene Breiten der Querschnittsflächen (B_{2a} , B_{2b} , B_{2c})
 H, Höhe
 T, Tiefe



5.6 Korrelation zwischen adrener Restmenge und postoperativer Kortisolstimulierbarkeit bei Patienten mit Phäochromozytomen

Um eine Korrelation zwischen adrener Restgröße und postoperativer Stimulierbarkeit von Kortisol ermitteln zu können, wurden die relativen Volumina der Restgewebe verwendet, da dadurch auch Patienten mit unilateralen Operationen berücksichtigt werden konnten, deren absolutes Nebennierenvolumen kontralateral unbekannt war (RTAV = 50%).

Die Korrelationsanalyse ergab für alle drei postoperativen Zeitpunkte eine positive Korrelation zwischen RTAV und Kortisolanstieg (sowohl Nettoanstieg als auch Maximalwert). Die höchsten Korrelationskoeffizienten wurden bei linearer Regression für die unmittelbar postoperative Periode gefunden. Zu den späteren Untersuchungszeitpunkten (Entlassung, Follow-up) nahm die Genauigkeit der linearen Regression ab. Dies lag neben den relativ starken individuellen Schwankungen auch daran, dass besonders bei den Patienten mit kleineren Resten eine erhebliche funktionelle Erholung einsetzte, so dass die Unterschiede bezüglich der Nettoanstiege bzw. der Maximalwerte zu den Patienten mit großen Nebennierenresten bzw. den Kontrollpatienten geringer wurden.

Neben der Tatsache, dass das postoperative Management die adrenokortikale Funktion beeinflusst (siehe oben), müssen eine Vielzahl weiterer Einflussgrößen auf die Korrelation von Größe der Nebenniere und adrenokortikaler Funktion berücksichtigt werden (Tabelle 22, Seite 68).

Die Durchblutung des adrener Restes kann intra- und postoperativ nicht genau eingeschätzt werden. Ebenso besteht zum derzeitigen Zeitpunkt keine Möglichkeit, den prozentualen Anteil der Nebennierenrinde am adrener Restgewebe zu quantifizieren. Auch die Verteilung der zonalen Differenzierung innerhalb der Nebennierenrinde ist individuell intraoperativ oder mittels CT nicht zu klären. Weiterhin sind die individuellen biologischen Unterschiede im Hinblick auf Rezeptor- und Enzymausstattung natürlich nicht bekannt.

Durch die Regressionsanalyse konnte trotz der genannten theoretischen Einschränkungen dennoch gezeigt werden, dass das kritische Volumen für eine suffiziente adrenokortikale Funktion (definiert als Überschreiten eines Maximalwertes von 550 nmol/l) wahrscheinlich bei einem Viertel einer normalen Nebenniere (ca. 10-15% adrener Restgewebe) liegt. Legt man einen Nettoanstieg von >200 nmol/l im ACTH-Test als Kriterium für ein normales Testresultat zugrunde [31], verschieben sich die Grenzwerte für alle Zeitpunkte noch weiter nach links. Zwar wiesen alle mittels ACTH-Test untersuchten Patienten mit einem RTAV um 15% eine suffiziente Kortisolstimulierbarkeit auf >550 nmol /l auf, allerdings hatten einige dieser Patienten

wechselnde Testergebnisse mit jeweils knapper Über- bzw. Unterschreitung des Grenzwertes. Unter Berücksichtigung der angeführten Probleme bei der Größenbestimmung des adrenalen Geweberestes, insbesondere auch im Hinblick auf die Nebennierenrindenanteile, sowie die teilweise erheblichen interindividuellen Unterschiede zwischen Restgröße und KORT-Sekretionsfähigkeit, ist unter klinischen Bedingungen die Möglichkeit, die AKSK für ein definiertes adrenales Restvolumen genau zu prognostizieren, nur sehr zurückhaltend zu diskutieren.

Alter oder Erhaltung bilateraler vs. unilateraler Nebennierenreste hatten im Gegensatz zur adrenalen Restgröße bzw. zum postoperativen Management nach Erreichen der funktionellen Restitution keinen statistisch nachweisbaren Einfluss auf die KORT-Sekretionsfähigkeit

5.7 Ipsilaterale Lokalrezidivrate nach partieller bzw. subtotaler Adrenalectomie und therapeutisches Management

Systematische Untersuchungen zum Rezidivrisiko nach PAE bzw. STAE wurden bislang nicht durchgeführt. Im Vergleich zu gesunden Personen kann bei Patienten mit sporadischen primären Erkrankungen der Nebennieren nach einer kompletten Tumorentfernung theoretisch davon ausgegangen werden, dass vom verbliebenen adrenalen Geweberest kein erhöhtes Risiko einer erneuten Tumorentwicklung ausgeht. Patienten mit hereditären oder sekundären Erkrankungen der Nebennieren haben demgegenüber nach PAE bzw. STAE ein mit der Zeit wachsendes Risiko des Erkrankungsrezidivs, da die zugrunde liegende Keimbahnmutation in allen Zellen vorhanden ist bzw. der übergeordnete Stimulus fortbesteht.

5.7.1 Adrenokortikale Erkrankungen

5.7.1.1 Primärer Hyperaldosteronismus

Aus chirurgischer Sicht können zwei Formen des Morbus Conn unterschieden werden:

- 1) PHAS durch ein solitäres Adenom und
- 2) PHAS durch eine meist bilaterale, gelegentlich aber auch unilaterale oder asymmetrische diffus-noduläre adrenokortikale Hyperplasie [63].

Während die Entfernung eines Conn-Adenoms zu einer Normalisierung des Serumkaliums bei praktisch allen Patienten mit hypokaliämischen Morbus Conn [63,70] und zu einer Normalisierung der Blutdruckwerte bei ca. 60-90% [39,50,60,70,86] der Patienten führt, sind die chirurgischen Heilungsaussichten bei Patienten mit der hyperplastischen Form deutlich schlechter [50,63]. Eine Indikation zu Operation besteht in der Regel nur bei asymmetrischen Erkrankungen [11,77]. In diesen Fällen kann auch eine unilaterale TAE mit kontralateraler PAE zu einer Remission führen [11,77]. Insbesondere die Tatsache, dass asymmetrische Formen des PHA mit einer dominanten großknotigen Veränderung ein Adenom vortäuschen können und die isolierte Entfernung des mutmaßlichen Adenoms zwangsläufig von der Persistenz der Erkrankung durch Zurücklassen mikronodulärer Veränderungen gefolgt ist, hat, nachdem es mit Einführung der endoskopischen Techniken in die Nebennierenchirurgie vor gut 10 Jahren zunächst eine steigende Anzahl von Publikationen zur PAE bei Morbus Conn gab [12,66,71,116,134,135], in letzter Zeit wieder zu einer wachsenden Zurückhaltung gegenüber der PAE geführt [30,41]. Andererseits weist ein großer Teil der Patienten mit einem Conn-Adenom endokrin inaktive Knoten auf, die eine hyperplastische Form vortäuschen können, jedoch die Heilungsaussichten im Langzeitverlauf nur gering beeinträchtigen [70]. Von einigen Autoren wird auf den Nutzen der intraoperativen Sonographie zur intraoperativen Feststellung adrenokortikaler Veränderungen verwiesen [61,106]. Eine definitive Klärung, ob und welche adrenalen Knoten bzw. Tumoren funktionell aktiv bzw. inaktiv sind, kann dadurch allerdings nicht erfolgen. Obwohl in der Chirurgischen Klinik der MLU Halle bereits mehrmals partielle Nebennierenresektionen bei Patienten mit Conn-Adenom vorgenommen wurden, wird jetzt wieder, nicht zuletzt auch wegen des einen Patienten mit persistierend erhöhten Aldosteronwerten (N143) aufgrund der beschriebenen diagnostischen Probleme die TAE beim unilateralen Conn-Syndrom bevorzugt. Bei Patienten mit asymmetrischen bilateralen Erkrankungen kann jedoch die STAE gute Langzeitergebnisse bieten, wie auch aus den vorliegenden Ergebnissen zu ersehen ist (N95).

Werden nach PAE wegen eines Conn-Adenoms persistierend erhöhte Aldosteronwerte bei supprimierten Plasmareninspiegeln festgestellt, muss von einem unter Umständen nicht korrekt diagnostizierten hyperplastischen PHAS ausgegangen werden. Inwieweit eine Reoperation dann sinnvoll ist, kann nur mit Hilfe einer selektiven Venenkatheteruntersuchung festgestellt werden. Bei eindeutig unilateralem Aldosteron-Peak kann eine Restadrenalectomie erfolgreich sein [41].

5.7.1.2 Nicht-ACTH abhängiger, primärer Hyperkortisolismus

Beim nicht-ACTH abhängigen, primären Hyperkortisolismus (PHK) können wie auch beim PHAS grundsätzlich zwei morphologische Formen unterschieden werden:

- 1) PHK durch ein solitäres Adenom und
- 2) PHK durch eine in der Regel bilaterale Nebennierenrindenhyperplasie

Im Gegensatz zur bilateralen Nebennierenrindenhyperplasie beim adrenogenitalen Syndrom (AGS) und den sekundären Formen des Hyperkortisolismus ist bei PHK-Patienten ACTH supprimiert.

In den letzten Jahren wurde an adrenokortikalen Zellen verschiedene ektopye Rezeptoren nachgewiesen, auf die verschiedene Formen der bilateralen, ACTH-unabhängigen, zum Beispiel schwangerschafts- oder nahrungsmittelinduzierten Nebennierenrindenhyperplasien zurückzuführen sind [82]. Mittlerweile liegen mehrere Berichte über partielle bzw. subtotale Nebennierenresektionen beim Cushing-Adenom [12,134,135], aber auch bei den hyperplastischen Formen [74,119,131] vor. Aufgrund deren Pathogenese (Stimulation des adrenokortikalen Gewebes über die Expression ektoper Rezeptoren) muss jedoch nach partieller Resektion mit einem Erkrankungsrezidiv gerechnet werden, wenn keine entsprechende Ursachentherapie erfolgt [82].

5.7.1.3 ACTH-abhängiger, sekundärer Hyperkortisolismus

Da nach Adrenalectomie beim ACTH-abhängigen, sekundären Hyperkortisolismus (SHK) die ACTH-Spiegel erhöht bleiben, ist die PAE mit einem hohen Rezidivrisiko assoziiert [141]. Außerdem spielt die Tatsache einer adrenokortikalen Hormonabhängigkeit bei den in Folge des langjährigen SHK meist multimorbiden Patienten für die Lebensqualität keine Rolle [94]. Daher sollte bei den wenigen Patienten, bei denen ein Nebenniereneingriff wegen SHK heute überhaupt indiziert ist, stets eine BTAE erfolgen, so dass ein Lokalrezidiv nur noch sehr selten evtl. im Falle unbeabsichtigt zurückgelassenen Nebennierenrindengewebes vorkommen kann.

Beim AGS wird in letzter Zeit wieder zunehmend eine Indikation zur bilateralen Adrenalectomie bei Patientinnen, die auch unter hohen Kortisondosen virilisierende Symptome bzw. großknotige Nebennierenveränderungen aufweisen, gesehen [18,97,140]. Auch beim AGS sollte aus pathophysiologischen Überlegungen stets eine BTAE erfolgen, so dass ein adrener Rezidivtumor sehr unwahrscheinlich ist.

5.7.2 Adrenomedulläre Erkrankungen

Nach PAE bzw. STAE wegen eines FPC hängt das Rezidivrisiko innerhalb des adrenalen Restes wahrscheinlich hauptsächlich von dessen Größe und Lage (intramedullärer Mark-Rinden-Gradient [26]) sowie der zugrunde liegenden Mutation und der Zeit ab. Weiterhin dürften operationstechnische Aspekte die Rezidivrate wesentlich beeinflussen (Tabelle 22, Seite 68). Von mehreren Autoren wurde in diesem Zusammenhang auf die Bedeutung der intraoperativen Ultraschalluntersuchung hingewiesen [61,106]. Der Nachweis des klinischen Nutzens steht jedoch aus. Verschiedentlich wurde auch diskutiert, dass aus der generell bei MEN 2-assoziierten PC nachweisbaren AMH ein höheres Rezidivrisiko resultiere als bei VHL 2-assoziierten PC, bei denen keine AMH vorliegt [81]. Wie schon im Kapitel 5.2 ausgeführt, gibt es jedoch keine Hinweise dafür, dass der peritumoralen AMH bei der MEN 2 eine klinische Bedeutung in Bezug auf das Rezidivrisiko zukommt.

Während durch den minimal-invasiven Zugang, möglicherweise durch eine optisch bedingte, subtilere Mobilisationstechnik die Rate an Patienten mit intakter postoperativer AKSK höher als beim klassischen, konventionellen Zugang zu liegen scheint, gibt es keine Hinweise dafür, dass die Rezidivrate zugangsspezifisch beeinflusst wird. Die Analyse von 111 publizierten bzw. der in die vorliegende Untersuchung eingeschlossenen Patienten mit FPC (24 Publikation mit 1-26 Patienten; 82 konventionell, 29 endoskopisch operiert [1,4,7,24,31,47,55,68,69,76,80,85,93,99, 100,107,128,129,130,132,133,138,142]) mit gut dokumentiertem Follow-up unter Angabe von ipsilateralen Rezidiven nach PAE zeigt, dass für die endoskopisch operierten Patienten die bisherige Nachbeobachtungszeit zu kurz ist, um einen Vergleich gegenüber den konventionell operierten Patienten zuzulassen (Abbildung 22).

Da nach PAE die Menge an verbliebenem adrenomedullärem Gewebe geringer ist als in der nicht operierten Nebenniere, besteht unter der Annahme, dass es keine kompensatorische Wachstumsstimulation auf das Nebennierenmark gibt, theoretisch für den adrenalen Geweberest ein geringeres Risiko für die Entstehung weiterer PC als für die noch nicht operierte Nebenniere. Somit muss ein Erkrankungsrezidiv zunächst eher in der primär unauffälligen als in der partiell resezierten Nebenniere erwartet werden.

Das ipsilaterale Erkrankungsrisiko erfordert eine Reoperation. Die meisten Chirurgen haben bislang die RTAE insbesondere unter dem Hinweis auf ein mögliches malignes Rezidiv bevorzugt (Tabelle 26, Seite 74).

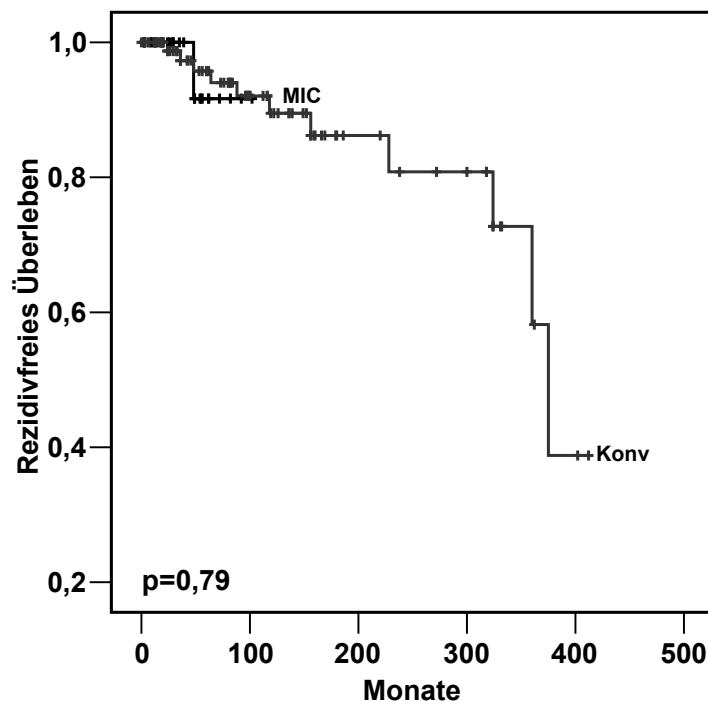
Abbildung 22**Ipsilaterale Lokalrezidivrate bei Patienten mit familiären Phäochromozytomen in Abhängigkeit vom operativen Zugang (Literaturanalyse)**

Eingeschlossen wurden 111 Patienten (82 konventionell, 29 endoskopisch) aus 24 Publikationen (eingeschlossen die vorliegende Untersuchung) mit 1-26 Patienten [1,4,7,24,31,47,55,68,69,76,80,85,93,99,100,107,128,129,130,132,133,138,142].

Die Follow-up-Zeiten wurden in einigen Fällen gemittelt.

Log-Rank-Test

Konv, konventionell; MIC, minimal-invasive Chirurgie



Zumindest in Ländern mit einem gut entwickelten Gesundheitssystem ist das Risiko schwerer Komplikationen wegen eines PC, gleich ob es sich um die Primärmanifestation oder um ein kontralaterales oder nach PAE ipsilaterales Rezidiv handelt, bei Patienten mit einer bekannten MEN 2 oder einem VHL 2 als nur sehr gering einzuschätzen, da sie sich in ständiger endokrinologischer Überwachung befinden. Ipsilaterale Erkrankungsrezidive sind daher, wie bei den 3 Patienten der vorliegenden Untersuchung, in der Regel klein. Auch das Malignomrisiko kann in diesen Fällen als sehr gering angesehen werden, so dass grundsätzlich durchaus auch eine RPAE erwogen werden kann.

Bislang liegen Berichte über 5 Patienten, bei denen erfolgreich eine RPAE durchgeführt wurde, vor (Tabelle 29). Die RPAE ist sowohl über den konventionellen offen-transabdominalen als auch den endoskopischen Zugang durchführbar.

Patienten, die Glukokortikoide einnehmen (substitutiv, entzündungshemmend) sollten allerdings in jedem Fall, wie der Patient N21, total restadrenalectomiert werden, da bei diesen Patienten kein Vorteil einer RPAE besteht.

Tabelle 29 Ergebnisse der partiellen bzw. subtotalen Adrenalectomie (Literaturübersicht)

Autor	n	Diagnose (Genotyp)	Alter ¹ (J)	Erst-OP	Intervall bis zum Rezidiv (Monate)	Reoperation	Adrenaler Rest (Größe, Lokalisation)	Adrenokortikale Funktion	Follow-up (Monate)
Walz, 2002/2004 [136,138] ²	1	VHL 2 (kA)	12	PAE li +TAE re	312	PAE li	li.: ca. 1/3, kranial	suffizient ³	54 rezidivfrei
Al-Sobhi, 2002 [3] ²	1	VHL 2 (Nukleotid 490 G → A)	10	PAE bds	96	PAE li	kA	suffizient ³	3 rezidivfrei
Nambirajan, 2004 [96] ²	1	VHL 2 (Nukleotid 490 G → A)	8	PAE bds	48	PAE re	kA	suffizient ³	kA
eigene Ergebnisse, 2005	2	MEN 2A (codon 634 TGC → CGC)	23	PAE re +TAE li	54	PAE re	re.: ca. 1/4 kaudal	suffizient stimuliertes Kortisol: 23,7 mg/dl	96 rezidivfrei
		VHL 2 (codon 167 CGC → CAG)	22	PAE bds.	132	PAE bds	re.: ca. 1/4 kranial li.: ca. 1/4 kranial	suffizient stimuliertes Cortisol: 726 nmol/l	14 rezidivfrei

bds, beidseits; J, Jahre; kA, keine Angabe; li, links; MEN 2A, Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2A; PAE, partielle Adrenalectomie; re, rechts; TAE, totale Adrenalectomie; VHL 2, von Hippel-Lindau Erkrankung Typ 2

¹bei Erstoperation

²endoskopischer Zugang

³kein ACTH-Test

5.7.3 Nebennierenmetastasen

Über PAE bzw. STAE bei Patienten mit NNM liegen wenige Fallberichte vor [11,117]. Bei R0 - Resektionen bietet die STAE bei Patienten mit bilateralen NNM theoretisch den Vorteil der intakten AKSK und der Vermeidung einer möglicherweise immunsuppressiven Eigenmedikation durch den Patienten bei als Zeichen einer adrenokortikalen Unterfunktion fehlgedeuteten tumorassoziierten körperlichen Schwäche. Das Obduktionsergebnis des Patienten N103 mit Metastasen eines Rektumkarzinoms mit Nachweis von Tumornestern zwei Monate nach PAE im Nebennierenrest ist allerdings Indiz dafür, daß sich Metastasen in der Nebenniere multifokal manifestieren können, was den Wert der PAE bzw. STAE relativiert.

6 Zusammenfassung

Bei ACTH-unabhängigen bilateralen Nebennierentumoren, insbesondere bei familiären Phäochromozytomen hat die nebennierenrindenerhaltende Chirurgie für die meisten Patienten eindeutige Vorteile, ist allerdings mit dem, vorrangig von der Zeit und der adrenalen Restmenge abhängigen Risiko der Rezidiventwicklung verknüpft. Allerdings ist durch das Erkrankungsrezidiv unter regelmäßigen Kontrolluntersuchungen nur eine begrenzte Morbidität zu befürchten. Organerhaltende Reeingriffe aufgrund eines ipsilateralen Lokalrezidivs nach partieller Adrenalectomie sind möglich.

Die partielle Adrenalectomie hat auch intraoperativ, unabhängig vom Operationszugang, gemessen an Operationsdauer, Komplikationsrate und hämodynamischen Parametern keine Nachteile gegenüber der totalen Organentfernung.

Nach partieller bzw. subtotaler Adrenalectomie kommt es in Abhängigkeit von der Größe des adrenalen Restgewebes zu einer zeitlich begrenzten Einschränkung der adrenokortikalen Stresskapazität aber auch der anderen Steroidhormonsynthesewege. Die funktionelle Restitution, die möglicherweise auch beim Menschen teilweise auf einer Größenzunahme des adrenalen Restgewebes beruht, was allerdings nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte, ist auch vom postoperativen Therapiemanagement abhängig. Durch eine prolongierte adrenokortikale Substitutionsbehandlung kann die Erholung der adrenokortikalen Stresskapazität behindert werden, so dass generell auf eine postoperative Hormonsubstitution verzichtet werden sollte. Dies setzt jedoch eine genaue funktionelle Untersuchung und eine entsprechend hohe Patientencompliance sowie eine sorgfältige postoperative Überwachung voraus. Die Patienten sollten bis zum Erreichen der kompletten adrenokortikalen Stresskapazität für Notfallsituationen einen Kortisonpass und eine Notfalldosis Hydrokortison bei sich tragen.

Zwischen adrener Restgröße und funktioneller Kapazität besteht, zumindest für Phäochromozytome, ein klarer Zusammenhang. Die kritische Menge an adrenalem Restgewebe für eine im weiteren Verlauf ausreichende Stresskapazität liegt unter 15%. Dies bedeutet, dass weniger als ein Drittel einer normalen Nebenniere für eine suffiziente adrenokortikale Funktion ausreichend sind. Durch Extrapolation wurde als kritische Restgröße ca. 10% adreneres Gewebe ermittelt. Kleinere Nebennierenreste sollten vermieden werden, um dem Patienten nicht dem in diesem Falle doppelten Risiko einer insuffizienten adrenokortikalen Funktion und der Rezidiventwicklung auszusetzen.

Ausgehend von der derzeitigen Datenlage kann die organerhaltende Nebennierenoperation nur für hereditäre Phäochromozytome empfohlen werden. Bei allen anderen ACTH-unabhängigen Nebennierentumoren, insbesondere wenn sie nur unilateral manifestiert sind, muss die partielle bzw. subtotale Adrenalectomie als in ihrem generellen Vorteil gegenüber der totalen Organentfernung als unbewiesen angesehen werden, so dass sie nur in Einzelfällen und nicht außerhalb von Studien durchgeführt werden sollte.

Da eine exakte intraoperative absolute Größenbestimmung des adrenalen Geweberestes insbesondere im Hinblick auf dessen Tiefenausdehnung nicht möglich ist und darüber hinaus keine lineare Korrelation zwischen adrenalem und adrenokortikalem Volumen anzunehmen ist, kann eine optimale Größe des adrenalen Restes (gerade noch intakte Funktion, geringstes Rezidivrisiko) nicht genau festgelegt werden. Daher sollte bei einer partiellen bzw. subtotalen Adrenalectomie wegen hereditärer Phäochromozytome stets soviel wie möglich gesundes Gewebe belassen werden. In der Regel können ohnehin nicht mehr als ca. 30% einer normalen Nebenniere erhalten werden.

Ob bei Patienten mit hereditären Phäochromozytomen besser eine uni- oder ein bilaterale Organerhaltung angestrebt werden sollte, kann momentan nicht beantwortet werden. Aus theoretischen Gründen ist eine unilaterale Organerhaltung vorteilhaft, da dadurch ein niedrigeres Rezidivrisiko anzunehmen ist. Aus den gleichen Überlegungen, sollte bei metachroner Erkrankungsmanifestation die Durchführung der partiellen Adrenalectomie erst bei Auftreten der Erkrankung auf der zweiten Seite durchgeführt werden (Tabelle 30).

Tabelle 30 Chirurgische Strategie beim familiären Phäochromozytom (Algorithmus der Universität Halle)

Manifestation	Standardtherapie	Alternative
unilateral	totale Adrenalectomie	partielle Adrenalectomie
bilateral metachron ¹	partielle Adrenalectomie	totale Adrenalectomie bei früherer partieller Adrenalectomie kontralateral ²
synchron	unilateral totale Adrenalectomie mit kontralateral partieller Adrenalectomie	bilateral partielle Adrenalectomie ²

¹beim kontralateralen Zweiteingriff

²bei Kontraindikationen gegen eine partielle Adrenalectomie: bilateral totale Adrenalectomie mit/ohne adrenokortikale(r) Autotransplantation

7 Literaturverzeichnis

1. Albanese CT, Wiener ES. Routine total bilateral adrenalectomy is not warranted in childhood familial pheochromocytoma. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 1248-1251
2. Allolio B. Pathophysiologie der Nebenniere. In: Siewert RR, Harder F, Rothmund M (Hrsg.): *Praxis der Viszeralchirurgie. Endokrine Chirurgie*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 2000: 331-349
3. Al-Sobhi S, Peschel R, Zihak C, Bartsch G, Neumann H, Janetschek G. Laparoscopic partial adrenalectomy for recurrent pheochromocytoma after open partial adrenalectomy in von Hippel-Lindau disease. *J Endourol* 2002; 16:171-174
4. Baghai M, Thompson GB, Young WF Jr, Grant CS, Michels VV, van Heerden JA. Pheochromocytomas and paragangliomas in von Hippel-Lindau disease: a role for laparoscopic and cortical-sparing surgery. *Arch Surg* 2002; 137: 682-688
5. Beuschlein F, Mutch C, Bavers DL, Ulrich-Lai YM, Engeland WC, Keegan C, Hammer GD. Steroidogenic factor-1 is essential for compensatory adrenal growth following unilateral adrenalectomy. *Endocrinology* 2002; 143: 3122-3135
6. Bicknell AB, Lomthaisong K, Woods RJ, Hutchinson EG, Bennett HP, Gladwell RT, Lowry PJ. Characterization of a serine protease that cleaves pro-gamma-melanotropin at the adrenal to stimulate growth. *Cell* 2001; 105: 903-912
7. Birnbaum J, Giuliano A, Van Herle AJ. Partial adrenalectomy for pheochromocytoma with maintenance of adrenocortical function. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 1078-1081
8. Bischoff P, Noldus J, Harksen J, Bause HW. The necessity for perioperative cortisol substitution. Spontaneous and stimulated ACTH and cortisol secretion during unilateral adrenalectomy for renal cell carcinoma. *Anaesthesist* 1997; 46: 303-308
9. Boersma HH, Wensing JW, Kho TL, de Brauw LM, Liem IH, van Kroonenburgh MJ. Transient enhanced uptake of 123I-metaiodobenzylguanidine in the contralateral adrenal region after resection of an adrenal pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2000; 342: 1450-1451
10. Boersma HH, Wensing JW, Kho TL, De Brauw LM, Liem IH, Van Kroonenburgh MJ. Compensatory uptake of I-123 MIBG in the contralateral adrenal gland after removal of a pheochromocytoma. *Clin Nucl Med* 2002; 27: 113-116
11. Brauckhoff M, Nguyen Thanh P, Bar A, Dralle H. Subtotal bilateral adrenalectomy preserving adrenocortical function. *Chirurg* 2003; 74: 646-651
12. Brauckhoff M, Thanh PN, Gimm O, Bar A, Brauckhoff K, Dralle H. Functional results after endoscopic subtotal cortical-sparing adrenalectomy. *Surg Today* 2003; 33: 342-348

13. Brauckhoff M. Subtotale Adrenalectomie – von der Ausnahme zum Standardverfahren ? In: Sutter T, Brauckhoff M, Dralle H (Hrsg.): Aktuelle Chirurgie endokriner Erkrankungen und hereditärer Tumoren. Gutenberg Verlag GmbH, Leipzig, 2003: 111-119
14. Brauckhoff M, Gimm O, Thanh PN, Bar A, Ukkat J, Brauckhoff K, Bonsch T, Dralle H. Critical size of residual adrenal tissue and recovery from impaired early postoperative adrenocortical function after subtotal bilateral adrenalectomy. *Surgery* 2003; 134: 1020-1027
15. Brauckhoff M, Gimm O, Brauckhoff K, Dralle H. Repeat adrenocortical-sparing adrenalectomy for recurrent hereditary pheochromocytoma. *Surg Today* 2004; 34: 251-255
16. Brauckhoff M, Gimm O, Dralle H. Preoperative and surgical therapy in sporadic and familial pheochromocytoma. *Front Horm Res* 2004; 31: 121-144
17. Brauckhoff M, Dralle H. Recurrent operations on the adrenal glands. *Chirurg* 2005; 76: 227-237
18. Bruining H, Bootsma AH, Koper JW, Bonjer J, de Jong FH, Lamberts SWJ. Fertility and body composition after laparoscopic bilateral adrenalectomy in a 30-year-old female with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 482-484
19. Chester-Jones I. Variation in the mouse adrena cortex with special reference to the zona reticularis and to brown degeneration, together with a discussion of the 'cell migration' theory. *Q J Microscop Sci* 1948; 89: 53-74
20. Colak R, Kelestimur F, Unluhizarci K, Bayram F, Sahin Y, Tutus A. A comparison between the effects of low dose (1 microg) and standard dose (250 microg) ACTH stimulation tests on adrenal P450c17alpha enzyme activity in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 473-477
21. Cope O, Raker JW. Cushing's disease. The surgical experience in the care of 46 cases. *N Engl J Med* 1955; 253: 165-172
22. Dammann R, Schagdarsurengin U, Seidel C, Trumpler C, Hoang-Vu C, Gimm O, Dralle H, Pfeifer GP, Brauckhoff M. Frequent promoter methylation of tumor-related genes in sporadic and men2-associated pheochromocytomas. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113: 1-7
23. deGraaf JS, Dullart RPF, Zwierstra RP. Complication after bilateral adrenalectomy for pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2A a plea to conserve adrenal function. *Eur J Surg* 1999; 165: 535-538
24. deGraaf JS, Lips CJM, Rütter JE, van Vroonhoven TJMV. Subtotal adrenalectomy for pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Eur J Surg* 1999; 165: 535-538
25. Demeter JG, De Jong SA, Brooks MH, Lawrence AM, Paloyan E. Long-term results of adrenal autotransplantation in Cushing's disease. *Surgery* 1990; 108: 1117-1122
26. Dobbie JW, Symington T. The human adrenal gland with special reference to the vasculature. *J Endocr* 1966; 34: 479-489

27. Dralle H, Ipta M, Henschel E, Schürmeyer T, Grosse H, Gratz KF, Kernitz J, von zur Mühlen A. Surgical treatment of sporadic and familial pheochromocytoma. *Acta Med Austriaca* 1988 ; 15 : 108-111
28. Dralle H, Scheumann GF, Nashan B, Brabant G. Review: recent developments in adrenal surgery. *Acta Chir Belg* 1994; 94: 137-140
29. Drucker WD, Localio SA, Becker MH, Bergman B. Autotransplantation of hyperplastic human adrenal tissue. *Arch Intern Med* 1967; 120: 185-192
30. Duh, QY. Invited commentary (to: Walz MK, Peitgen K, Saller B, Giebler RM, Lederbogen S, Nimitz K, Mann K, Eigler FW. Subtotal adrenalectomy by the posterior retroperitoneoscopic approach.) *World J Surg* 1998; 22: 626-627
31. Edstrom E, Grondal S, Norstrom F, Palmer M, Svensson KA, Widell H, Hamberger B. Long term experience after subtotal adrenalectomy for multiple endocrine neoplasia type IIa. *Eur J Surg* 1999; 165: 431-435
32. Egdahl RH, Melby JC. Recurrent Cushing's disease and intermittent functional adrenal cortical insufficiency following subtotal adrenalectomy. *Ann Surg* 1967; 166: 586-595
33. Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan WM, Walther MM, Goldstein DS, Keiser HR. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med* 1999; 340: 1872-1879
34. Eisenhofer G, Walther MM, Huynh TT, Li ST, Bornstein SR, Vortmeyer A, Mannelli M, Goldstein DS, Linehan WM, Lenders JW, Pacak K. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1999-2008
35. Engeland WC, Ennen WB, Elayaperumal A, Durand DA, Levay-Young BK. Zone-specific cell proliferation during compensatory adrenal growth in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E298-306
36. Estivariz FE, Carino M, Lowry PJ, Jackson S. Further evidence that N-terminal pro-opiomelanocortin peptides are involved in adrenal mitogenesis. *J Endocrinol* 1988; 116: 201-206
37. Estivariz FE, Morano MI, Carino M, Jackson S, Lowry PJ. Adrenal regeneration in the rat is mediated by mitogenic N-terminal pro-opiomelanocortin peptides generated by changes in precursor processing in the anterior pituitary. *J Endocrinol* 1988; 116: 207-216
38. Estivariz EF, Lowry PJ, Jackson S. Control of adrenal growth. In: James VHT (Ed.): *The adrenal gland*. Raven Press. New York. 1992: 43-70
39. Favia G, Lumachi F, Scarpa V, D'Amico DF. Adrenalectomy in primary aldosteronism: a long-term follow-up study in 52 patients. *World J Surg* 1992; 16: 680-684
40. Favia G, Lumachi F, Iacobone M. Cushing's syndrome. In: Clark OH, Duh QY, Kebebew E. (Eds.): *Textbook of Endocrine Surgery*. Second Edition. Elsevier Saunders. Philadelphia. 2005: 612-620
41. Fendrich V, Ramaswamy A, Nies C. Hyperaldosteronism persisting after subtotal adrenalectomy. *Chirurg* 2003; 74: 473-477

42. Fernandez-Cruz L, Taura P, Sáenz A, Benarroch G, Sabater L. Laparoscopic approach to pheochromocytoma : hemodynamic changes and catecholamine secretion. *World J Surg* 1996; 20: 762-8
43. Fernandez-Cruz L, Saenz A, Taura P, Sabater L, Astudillo E, Fontanals J. Helium and carbon dioxide pneumoperitoneum in patients with pheochromocytoma undergoing laparoscopic adrenalectomy. *World J Surg* 1998; 22: 1250-5
44. Franksson C, Birke G, Plantin LO. Adrenal autotransplantation in Cushing's syndrome. *Acta Chir Scand* 1959; 117: 409-415
45. Gagner M, Lacroix A, Bolte E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1992;327:1033
46. Gerendi I, Kiss J, Molmar J, Halasz B. Further data on the existence of a neural pathway from the adrenal gland to the hypothalamus. *Cell Tissue Res* 1974; 153: 559-564
47. Giordano WC. Preservation of adrenocortical function during surgery for bilateral pheochromocytoma. *J Urol* 1982; 127: 100-102
48. Glenn F, Karl RC, Horwith M. The surgical treatment of Cushing's syndrome. *Ann Surg* 1958; 148 : 365-374
49. Gottschau M. Struktur und embryonale Entwicklung der Nebennieren bei Säugetieren. *Arch Anat Physiol (Leipzig)* 1883; 9: 412-458
50. Grant CS, Carpenter P, van Heerden JA, Hamberger B. Primary aldosteronism. Clinical management. *Arch Surg* 1984; 119: 585-590
51. Grant CS. Pheochromocytoma. In: Clark OH, Duh QY, Kebebew E. (Eds.): *Textbook of Endocrine Surgery. Second Edition.* Elsevier Saunders. Philadelphia. 2005: 621-633
52. Grosse H, Schroder D, Schober O, Hausen B, Dralle H. The importance of high-dose alpha-receptor blockade for blood volume and hemodynamics in pheochromocytoma. *Anaesthesist* 1990; 39: 313-8
53. Günther G. Mitoses, cell multiplication and cell displacement in the adrenal cortex. Histometric and autoradiographic studies following subtotal and unilateral epinephrectomy. *Endokrinologie* 1972; 60: 356-378
54. Halasz B, Szentagothai J. Histologischer Beweis einer nervösen Signalübermittlung von der Nebennierenrinde zum Hypothalamus. *Histochemie* 1959; 50: 297-306
55. Hamberger B, Telenius-Berg M, Cedermark B, Grondal S, Hansson BG, Werner S. Subtotal adrenalectomy in multiple endocrine neoplasia type 2. *Henry Ford Hosp Med J* 1987; 35: 127-128
56. Hardy JD, Langford HG. Adrenal autotransplantation in Cushing's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1964; 120: 667-668
57. Hardy J. Transsphenoidal microsurgery of the normal and the pituitary. *Clin Neurosurg* 1969; 16: 185-217
58. Hardy JD. Surgical management of Cushing's syndrome with emphasis on adrenal autotransplantation. *Ann Surg* 1978; 188: 290-307
59. Hardy JD, Moore DO, Langford HG. Cushing's disease today. Late follow-up of 17 adrenalectomy patients with emphasis on eight with adrenal autotransplants. *Ann Surg* 1985; 201: 595-603

60. Hawn MT, Cook D, Deveney C, Sheppard BC. Quality of life after laparoscopic bilateral adrenalectomy for Cushing's disease. *Surgery* 2002; 32: 1064-1068
61. Heniford BT, Iannitti DA, Hale J, Gagner M. The role of intraoperative ultrasonography during laparoscopic adrenalectomy. *Surgery* 1997; 122: 1068-1073
62. Henrich WL, Goldberg J, Lucas M, Gabow P. Adrenal insufficiency after unilateral radical nephrectomy. *Urology* 1976; 8: 584-585
63. Hunt TK, Schambelan M, Biglieri EG. Selection of patients and operative approach in primary aldosteronism. *Ann Surg* 1975; 182: 353-361
64. Ibbertson HK, O'Brien KP. Adrenal autografts in treatment of Cushing's disease. *Br Med J* 1962; 5306: 703-706
65. Holzwarth MA, Dallman MF. The effect of hypothalamic hemi-islands on compensatory adrenal growth. *Brain Res* 1979; 162: 33-43
66. Ikeda Y, Takami H, Niimi M, Kan S, Sasaki Y, Takayama J. Laparoscopic partial or cortical-sparing adrenalectomy by dividing the adrenal central vein. *Surg Endosc* 2001; 15: 747-750
67. Inabnet WB, Pitre J, Bernard D, Chapuis Y. Comparison of the hemodynamic parameters of open and laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *World J Surg* 2000; 24: 574-8
68. Inabnet WB, Caragliano P, Pertsemelidis D. Pheochromocytoma: inherited associations, bilaterality, and cortex preservation. *Surgery* 2000; 128: 1007-1112
69. Irvin GL 3rd, Fishman LM, Sher JA. Familial pheochromocytoma. *Surgery* 1983; 94: 938-940
70. Ito Y, Fujimoto Y, Obara T, Kodama T. Clinical significance of associated nodular lesions of the adrenal in patients with aldosteronoma. *World J Surg* 1990; 14: 330-334
71. Janetschek G, Lhotta K, Gasser R, Finkenstedt G, Jaschke W, Bartsch G. Adrenal-sparing laparoscopic surgery for aldosterone-producing adenoma. *J Endourol* 1997; 11: 145-148
72. Janetschek G, Finkenstedt G, Gasser R, Waibel UG, Peschel R, Bartsch G, Neumann HP. Laparoscopic surgery for pheochromocytoma: adrenalectomy, partial resection, excision of paragangliomas. *J Urol* 1998; 160: 330-334
73. Joris JL, Hamoir EE, Hartstein GM, Meurisse MR, Hubert BM, Charlier CJ, Lamy ML. Hemodynamic changes and catecholamine release during laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Anesth Analg* 1999; 88:16-21
74. Kageyama Y, Ishizaka K, Iwashina M, Sasano H, Kihara K. A case of ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia successfully treated by subtotal resection of the adrenal glands: four-year follow-up. *Endocr J* 2002; 49: 227-229
75. Kaplan NM, Shires GT. Apparent cure of Cushing's disease by bilateral adrenalectomy and autotransplantation. *Am J Med* 1972; 53: 377-380
76. Kaouk JH, Matin S, Bravo EL, Gill IS. Laparoscopic bilateral partial adrenalectomy for pheochromocytoma. *Urology* 2002; 60: 1100-1103

77. Kawasaki T, Omae T, Tanaka K, Matsunaga M, Emoto K. Remission of recurrent hyperaldosteronism resulting from subtotal adrenalectomy of adenomatous hyperplastic adrenal glands. *Clin Endocr* 1971; 33: 474-480
78. Kendall EC. The chemistry and partial synthesis of adrenal steroids. *Ann N Y Acad Sci* 1949; 50: 540-547
79. Kennedy AL, Montgomery DA, Welbourn RB. Hypothalamic-pituitary-adrenal function of untreated longterm survivors following subtotal adrenalectomy for Cushing's disease. *Ir J Med Sci* 1978; 147: 420-424
80. Klempa I, Menzel J, Baca I. Subtotal adrenalectomy versus autotransplantation of the adrenal cortex--an alternative procedure in bilateral adrenalectomy in MEN II? *Chirurg* 1989; 60: 266-271
81. Koch CA, Pacak K, Chrousos GP. Genetics of endocrine disease: The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5367-5384
82. Lacroix A, Ndiaye N, Tremblay J, Hamet P. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr Rev* 2001; 22: 75-110
83. Lairmore TC, Ball DW, Baylin SB, Wells SA. Management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Ann Surg* 1993; 217: 595-603
84. Ledingham JG, Nabarro JD, Le Quesne LP. Adrenal autografts in the treatment of Cushing's syndrome caused by adrenal hyperplasia. *Br J Surg* 1966; 53: 1057-1059
85. Lee JE, Curley SA, Gagel RF, Evans DB, Hickey RC. Cortical-sparing adrenalectomy for patients with bilateral pheochromocytoma. *Surgery* 1996; 120: 1064-1070
86. Lo CY, Tam PC, Kung AWC, Lam KSL, Wong J. Primary aldosteronism. Results of surgical treatment. *Ann Surg* 1996; 224: 125-130
87. Machens A, Brauckhoff M, Holzhausen HJ, Thanh PN, Lehnert H, Dralle H. Codon-specific development of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3999-4003
88. Meldrum KK, Mathews R, Gearhart JP. Hugh Hampton Young: a pioneer in pediatric urology. *J Urol* 2001; 166: 1415-1417
89. MihaiR, Farndon JR. Surgical embryology and anatomy of the adrenal glands. In: Clark OH, Duh QY, Kebebew E. (Eds.): *Textbook of Endocrine Surgery*. Second Edition. Elsevier Saunders. Philadelphia. 2005: 557-570
90. Miyauchi A, Kihara M, Matsusaka K, Nishitani A, Nishiyama Y. Successful autotransplantation of an adrenal gland using a new method of omental wrapping: report of a case. *Surg Today* 1999; 29: 960-962
91. Modigliani E, Vasen HM, Raue K, Dralle H, Frilling A, Gheri RG, Brandi ML, Limbert E, Niederle B, Forgas L, et al. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study. The Euromen Study Group. *J Intern Med* 1995; 238: 363-367
92. Mohler JL, Flueck JA, McRoberts JW. Adrenal insufficiency following unilateral adrenalectomy: a case report. *J Urol* 1986; 135: 554-556

93. Mugiya S, Suzuki K, Saisu K, Fujita K. Unilateral laparoscopic adrenalectomy followed by contralateral retroperitoneoscopic partial adrenalectomy in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2a syndrome. *J Endourol* 1999; 13: 99-104
94. Nagesser SK, van Seters AP, Kievit J, Hermans J, Krans HM, van de Velde CJ. Long-term results of total adrenalectomy for Cushing's disease. *World J Surg* 2000; 24: 108-113
95. Nakayama T, Imai S, Soma M, Izumi Y, Kanmatsuse K. Compensatory adrenal growth and steroidogenesis after unilateral adrenalectomy. *Endocr J* 1993; 40: 523-527
96. Nambirajan T, Bagheri F, Abdelmaksoud A, Leeb K, Neumann H, Graubner UB, Janetschek G. Laparoscopic partial adrenalectomy for recurrent pheochromocytoma in a boy with Von Hippel-Lindau disease. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2004; 14: 234-235
97. Nasir J, Royston C, Walton C, White MC. 11 beta-hydroxylase deficiency: management of a difficult case by laparoscopic bilateral adrenalectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45: 225-288
98. Neumann HP, Berger DP, Sigmund G, Blum U, Schmidt D, Parmer RJ, Volk B, Kirste G. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med* 1993; 329: 1531-1538
99. Neumann HPH, Bender BU, Reincke M, Eggstein S, Laubenberger J, Kirste G. Adrenal-sparing surgery for pheochromocytoma. *Br J Surg* 1999; 86: 94-97
100. Neumann HPH, Reincke M, Bender BU, Elsner R, Janetschek G. Preserved adrenocortical function after laparoscopic bilateral adrenal sparing surgery for hereditary pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2608-2610
101. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, Schipper J, Klisch J, Althoefer C, Zerres K, Januszewicz A, Eng C, Smith WM, Munk R, Manz T, Glaesker S, Apel TW, Treier M, Reineke M, Walz MK, Hoang-Vu C, Brauckhoff M, Klein-Franke A, Klose P, Schmidt H, Maier-Woelfle M, Peczkowska M, Szmigielski C, Eng C; The Freiburg-Warsaw-Columbus Pheochromocytoma Study Group. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 1459-1466
102. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335: 1206-12
103. Okamoto T, Obara T, Ito Y, Yamashita T, Kanbe M, Iihara M, Hirose K, Yamazaki K. Bilateral adrenalectomy with autotransplantation of adrenocortical tissue or unilateral adrenalectomy: treatment options for pheochromocytomas in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Endocr J* 1996; 43: 169-175
104. O'Riordain DS, Farley DR, Young WF Jr, Grant CS, van Heerden JA. Long-term outcome of bilateral adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome. *Surgery* 1994; 116: 1088-1093
105. Orth DN, Liddle GW. Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1971; 285: 243-247

106. Pautler SE, Choyke PL, Pavlovich CP, Daryanani K, Walther MM. Intraoperative ultrasound aids in dissection during laparoscopic partial adrenalectomy. *J Urol* 2002; 168: 1352-1355
107. Pignatelli D, Ferreira J, Vendeira P, Magalhaes MC, Vinson GP. Proliferation of capsular stem cells induced by ACTH in the rat adrenal cortex. *Endocr Res* 2002; 28: 683-691
108. Porpiglia F, Destefanis P, Bovio S, Allasino B, Orlandi F, Fontana D, Angeli A, Terzolo M. Cortical-sparing laparoscopic adrenalectomy in a patient with multiple endocrine neoplasia type IIA. *Horm Res* 2002; 57: 197-199
109. Priestley JT, Sprague RG, Walters W, Salassa R. Subtotal adrenalectomy for Cushing's syndrome. A preliminary report of 29 cases. *Ann Surg* 1951; 134: 464-475
110. Radmayr C, Neumann H, Bartsch G, Elsner R, Janetschek G. Laparoscopic partial adrenalectomy for bilateral pheochromocytomas in a boy with von Hippel-Lindau disease. *Eur Urol* 2000; 38: 344-348
111. Remine WH, Chong GC, van Heerden JA, Sheps SG, Harrison EG. Current management of pheochromocytoma. *Ann Surg* 1974; 179: 740-747
112. Richard S, Beigelman C, Duclos JM, Fendler JP, Plauchu H, Plouin PF, Resche F, Schlumberger M, Vermesse B, Proye C. Pheochromocytoma as the first manifestation of von Hippel-Lindau disease. *Surgerey* 1994; 116: 1076-1081
113. Reichstein T, Shopper CW. The hormones of the adrenal cortex. *Vitam Horm* 1943; 1: 345-413
114. Sackett WR, Bambach CP. Bilateral subtotal laparoscopic adrenalectomy for phaeochromocytoma. *ANZ J Surg* 2003; 73: 664-666
115. Safir MH, Smith N, Hansen L, Kozlowski JM. Acute adrenal insufficiency following unilateral radical nephrectomy: a case report. *Geriatr Nephrol Urol* 1998; 8: 101-102
116. Sasagawa I, Suzuki H, Izumi T, Suzuki Y, Tateno T, Nakada T. Posterior retroperitoneoscopic partial adrenalectomy using ultrasonic scalpel for aldosterone-producing adenoma. *J Endourol* 2000; 14: 573-576
117. Schomer NS, Mohler JL. Partial adrenalectomy for renal cell carcinoma with bilateral adrenal metastases. *J Urol* 1995; 153: 1196-1198
118. Schüttler J, Westhofen P, Kania U, Ihmsen H, Kammerecker S, Hirner A. Quantitative assessment of catecholamine secretion as a rational principle of anesthesia management in pheochromocytoma surgery. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1995; 30: 341-349
119. Shinojima H, Kakizaki H, Usuki T, Harabayashi T, Ameda K, Koyanagi T. Clinical and endocrinological features of adrenocorticotrophic hormone-independent bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia. *J Urol* 2001; 166: 1639-1642
120. Sprung J, O'Hara JF Jr, Gill IS, Abdelmalak B, Sarnaik A, Bravo EL. Anesthetic aspects of laparoscopic and open adrenalectomy for pheochromocytoma. *Urology* 2000; 55: 339-343
121. Srougi M, Gittes RF. Adrenal autotransplantation. *Urol Surv* 1978; 28: 41-48

122. Srougi M, Gittes RF, Underwood RH. Influence of exogenous glucocorticoids and ACTH on experimental adrenal autografts. *Invest Urol* 1980; 17: 265-268
123. Teebken OE, Scheumann GF. Differentiated corticosteroid production and regeneration after selective transplantation of cultured and noncultured adrenocortical cells in the adrenalectomized rat. *Transplantation* 2000; 70: 836-843
124. Telenius-Berg M, Ponder MA, Berg B, Ponder BA, Werner S. Quality of life after bilateral adrenalectomy in MEN 2. *Henry Ford Hosp Med J* 1989; 37: 160-163
125. Tibblin S, Dymling JF, Ingemansson S, Telenius-Berg M. Unilateral versus bilateral adrenalectomy in multiple endocrine neoplasia IIA. *World J Surg* 1983; 7: 201-208
126. Tonkin AL, Frewin DB, Russell WJ, Jonsson JR. Pheochromocytoma: intraoperative changes in blood pressure and plasma catecholamines. *Clin Auton Res* 1994; 4: 167-173
127. Ulrich-Lai YM, Marek DJ, Engeland WC. Capsaicin-sensitive adrenal sensory fibers participate in compensatory adrenal growth in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283: R877-R884
128. van Heerden JA, Sizemoore GW, Carney JA, Brennan MD, Sheps SG. Bilateral subtotal adrenal resection for bilateral pheochromocytomas in multiple endocrine neoplasia, type Ila: a case report. *Surgery* 1985; 98: 363-366
129. van Heerden JA, Sizemore GW, Carney JA, Grant CS, ReMine WH, Sheps SG. Surgical Management of the adrenal glands in the multiple endocrine neoplasia type II syndrome. *World J Surg* 1984; 8: 612-621
130. Vary J, Lebel M, Grose JH, Dionne L. Asynchronous pheochromocytoma in childhood. *Can J Surg* 1984; 27: 262-264, 273
131. Wada N, Kubo M, Kijima H, Ishizuka T, Saeki T, Koike T, Sasano N. Adrenocorticotropin-independent bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia: immunohistochemical studies of steroidogenic enzymes and post-operative course in two men. *Eur J Endocrinol* 1996; 134: 583-587
132. Walther MM, Keiser HR, Choyke PL, Rayford W, Lyne JC, Linehan WM. Management of hereditary pheochromocytoma in von Hippel-Lindau kindreds with partial adrenalectomy. *J Urol* 1999; 161: 395-398
133. Walther MM, Herring J, Choyke PL, Linehan WM. Laparoscopic partial adrenalectomy in patients with hereditary forms of pheochromocytoma. *J Urol* 2000; 164: 14-17
134. Walz MK, Peitgen K, Hoermann R, Giebler RM, Mann K, Eigler FW. Posterior retroperitoneoscopy as a new minimally invasive approach for adrenalectomy: results of 30 adrenalectomies in 27 patients. *World J Surg* 1996; 20: 769-774
135. Walz MK, Peitgen K, Saller B, Giebler RM, Lederbogen S, Nimitz K, Mann K, Eigler FW. Subtotal adrenalectomy by the posterior retroperitoneoscopic approach. *World J Surg* 1998; 22: 621-626

136. Walz MK, Peitgen K, Neumann HP, Janssen OE, Philipp T, Mann K. Endoscopic treatment of solitary, bilateral, multiple, and recurrent pheochromocytomas and paragangliomas. *World J Surg* 2002; 26: 1005-1012
137. Walz MK, Neumann HPH, Peitgen K, Petersenn S, Janssen OE, Mann K. Endoscopic treatment of recurrent phaechromocytomas and retroperitoneal paragangliomas. *Eur Surg* 2003; 35: 93-96
138. Walz MK, Peitgen K, Diesing D, Petersenn S, Janssen OE, Philipp T, Metz KA, Mann K, Schmid KW, Neumann HP. Partial versus Total Adrenaectomy by the Posterior Retroperitoneoscopic Approach: Early and Long-term Results of 325 Consecutive Procedures in Primary Adrenal Neoplasias. *World J Surg* 2004; 28: 1323-1329
139. Walz MK. Extent of adrenaectomy for adrenal neoplasm: cortical sparing (subtotal) versus total adrenaectomy. *Surg Clin North Am* 2004; 84: 743-753
140. Warinner SA, Zimmermann D, Thompson GB, Grant CS. Study of three patients with congenital adrenal hyperplasia treated by bilateral adrenaectomy. *World J Surg* 2000; 24: 1347-1352
141. Welbourn RB. Survival and causes of death after adrenaectomy for Cushing's disease. *Surgery* 1985; 97: 16-20
142. Yip L, Lee JE, Shapiro SE, Waguespack SG, Sherman SI, Hoff AO, Gagel RF, Arens JF, Evans DB. Surgical management of hereditary pheochromocytoma. *J Am Coll Surg* 2004;198: 525-534
143. Yokoyama H, Tanaka M. Incidence of adrenal involvement and assessing adrenal function in patients with renal cell carcinoma: is ipsilateral adrenaectomy indispensable during radical nephrectomy? *BJU Int* 2005; 95: 526-529
144. Young HH. A technique for simultaneous exposure and operation on the adrenals. *Surg Gynecol Obstet* 1936; 63: 179-188
145. Ziegler R. Invited commentary (to: Klempa I. Klempa I, Menzel J, Baca I. Subtotal adrenaectomy versus autotransplantation of the adrenal cortex--an alternative procedure in bilateral adrenaectomy in MEN II? *Chirurg* 1989; 60: 271-272

Thesen der Habilitationsschrift

1. Die partielle (>50% adrenales Restgewebe, unilaterale Operation) bzw. subtotale Adrenalektomie (adrenaler Geweberest <50%, in der Regel bilaterale Operation) ist mit gleicher Sicherheit und ohne zusätzlichen Zeitbedarf im Vergleich zur totalen Adrenalektomie durchführbar. Speziell für Patienten mit Phäochromozytomen gibt es keine Hinweise dafür, dass, unabhängig vom operativen Zugang, unter hochdosierter alphasadrenerger Rezeptorblockade (>2 mg/kg Körpergewicht Phenoxybenzamin pro Tag) durch die partielle Adrenalektomie eine hämodynamische Instabilität im Vergleich zur kompletten Organentfernung zu befürchten ist.
2. Die subtotale Adrenalektomie ist im Langzeitverlauf im Vergleich zur totalen Adrenalektomie mit einer geringeren Morbiditätsrate und einer besseren Lebensqualität assoziiert.
3. Die postoperative adrenokortikale Stresskapazität wird u.a. durch die Größe des adrenalen Restgewebes, aber auch durch das postoperative Gesamtmanagement beeinflusst. Eine enge Korrelation zwischen adrener Restgröße und adrenokortikaler Funktion besteht allerdings nicht.
4. Sowohl nach partieller als auch nach subtotaler Adrenalektomie kommt es in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß zu einer temporären Beeinträchtigung der adrenokortikalen Stresskapazität, reflektiert durch eine Erhöhung der ACTH-Konzentration und eine eingeschränkte Kortisolsekretionsfähigkeit unter Stimulationsbedingungen.
5. In einem Zeitraum von maximal 3 Monaten ist bei allen Patienten mit einem adrenalen Geweberest >15% eine funktionelle Restitution der adrenokortikalen Stresskapazität nachweisbar.
6. Die minimale Menge an Nebennierengewebe für eine intakte adrenokortikale Stresskapazität liegt für ACTH-unabhängige Nebennierenerkrankungen wahrscheinlich bei ca. 10%.

7. Eine exakte intraoperative Größenbestimmung des adrenalen und insbesondere adrenokortikalen Restgewebes ist schwierig. Die relative Größenangabe bezogen auf eine normalen Nebenniere ist in der klinischen Praxis ausreichend.
8. Perioperativ sollten Patienten nach subtotaler Adrenalektomie wegen ACTH-unabhängiger Nebennierenerkrankungen (keine adrenokortikale Suppression) nicht routinemäßig mit Hydrokortison behandelt werden, da dies zu einer Beeinträchtigung der funktionellen adrenokortikalen Restitution führen kann.
9. Die subtotale Adrenalektomie erfordert eine umfassende Patientenaufklärung und eine entsprechende Patienten-Compliance. Bis zum Erreichen einer intakten adrenokortikalen Stresskapazität müssen die Patienten eine Notfalldosis Hydrokortison und einen Kortisonpaß bei sich tragen.
10. Das Morbiditätsrisiko bei ipsilateralen Rezidivtumoren bei familiären Phäochromozytomen ist unter regelmäßiger Überwachung der Patienten gering. Nebennierenrindenerhaltende Re-Eingriffe sind sowohl über den konventionellen als auch minimal-invasiven operativen Zugang möglich.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Brauckhoff, Michael
 Geburtsdatum 10. Januar 1966
 Geburtsort Erfurt
 Familienstand verheiratet mit Dr. Katrin Brauckhoff, geb. Dorsch
 Kinder Lise Lotte Brauckhoff; geb. 14. Mai 2000
 Johann Caspar Brauckhoff; geb. 19. Mai 2002

Hochschulausbildung

1987-1993 Studium der Humanmedizin; Universität Leipzig;
 Prädikat: magna cum laude

Dissertation

Verhaltensbiologische Untersuchungen zur funktionellen Heterogenität der dorsalen antero-medialen Großhirnrinde (Fr2-Kortex) bei der Ratte. Universität Leipzig, 1997
 Prädikat: magna cum laude

Berufliche Laufbahn

10/93 bis 03/95 Arzt im Praktikum: Chirurgische Abteilung und Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin St. Elisabeth Krankenhauses Leipzig (Chefärzte: Dr. med. J. Steuber und Dr. I. Hartung)

04/95 bis 01/99 Chirurgische Weiterbildung: Chirurgische Abteilung St. Elisabeth Krankenhauses Leipzig (Chefarzt: Dr. med. J. Steuber)

02/99 bis 09/00 Chirurgische Weiterbildung: Klinik für Allgemeinchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. H. Dralle)

09/00 Facharzt für Chirurgie

10/00 Oberarzt der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. H. Dralle)

04/04 Subspezialisierung im Teilgebiet Gefäßchirurgie; Leitender Oberarzt Gefäßchirurgie der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. H. Dralle)

09/04 Erwerb der Zusatzbezeichnung "Endocrine Surgeon" der Division of Endocrine Surgery (DES) der European Union of Medical Specialists (UEMS)

05/05 Geschäftsführender Oberarzt und Stellvertretender Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. H. Dralle)

Halle, 20. September 2005

Dr. med. Michael Brauckhoff

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere an Eides statt, dass ich die vorliegende Habilitationsleistung selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Zugleich erkläre ich, dass an keiner anderen Fakultät oder Universität ein Habilitationsverfahren derzeit anhängig ist bzw. jemals anhängig war.

Halle, 20. September 2005

Dr. med. Michael Brauckhoff

Danksagung

Ich danke ganz besonders Herrn Prof. Dr. med. Henning Dralle, dem Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, ohne dessen Unterstützung und fortwährende Beratung diese Untersuchungen nicht hätten durchgeführt werden können. Nach meinem Wechsel an seine Klinik im Februar 1999 war es Prof. Dralle, der meinem Interesse an wissenschaftlicher Arbeit eine Richtung gab und es stets intensiv förderte. Ohne seine herausragende klinische und wissenschaftliche Tätigkeit hätte ich nie die Möglichkeit bekommen, dieses, auch international fast einmalige Patientenkollektiv zu untersuchen.

Weiterer Dank gehört uneingeschränkt allen Mitarbeitern der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg für ihre Unterstützung und ihr Verständnis, insbesondere Frau Dr. Kerstin Lorenz sowie den Herren PD Dr. Oliver Gimm, Dr. Jörg Ukkat, Dr. Carsten Sekulla und Dr. Phuong Nguyen Thanh. Ganz besonders möchte ich mich bei allen Schwestern und Pflegern bedanken, die immer bereit waren, zusätzliche Arbeiten bei der Gewinnung und Verarbeitung des Probenmaterials zu übernehmen. Besonders herausheben möchte ich meinen Dank an Frau Marion Sitte, die mich immer uneingeschränkt bei der Weiterverarbeitung der Proben unterstützt hat und ohne die die funktionellen Untersuchungen nicht in dem Umfang hätten verwirklicht werden können.

Frau Christine Sobisch und Herrn Dr. rer. nat. Ewald Seliger aus der Klinik für Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin möchte ich an dieser Stelle herzlich für die Unterstützung bei den Laboruntersuchungen und die zahlreichen Beratungen bedanken. Frau Sobisch hat alle Messungen übernommen und die Ergebnisse für mich zusammengestellt.

Die Zuarbeiten der beiden mit klinischen Untersuchungen bei Patienten mit Nebennierentumoren betrauten Doktorandinnen, Frau Annett Bär und Frau Susanne Stock haben sehr zu dieser Arbeit beigetragen. Ich bedanke mich dafür. In diesem Zusammenhang danke ich auch Herrn Dr. Karsten Stock aus der Klinik für Radiologie, der die computertomographischen Untersuchungen übernommen hat.

Das Verständnis meiner Ehefrau, Frau Dr. Katrin Brauckhoff, und unserer Kinder Lise Lotte und Johann Caspar, war der ausschlaggebende Faktor für die Beendigung der Arbeit. Vielen Dank an meine liebe Familie.