

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Direktor: Prof. Dr. med. habil. H. Dralle



**Morphologische und funktionelle Untersuchungen des adrenalen Restgewebes nach
subtotaler Adrenalektomie**

Dissertation

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

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

von Susanne Stock, geb. Peters
geboren am 02.05.1969 in Naumburg/Saale

Betreuer: PD Dr. med. M. Brauckhoff

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. habil. H. Dralle
2. Prof. Dr. med. Habil. W. Hirsch
3. Prof. Dr. med. U. Schneyer

Datum der Verteidigung: 15. 01. 2007

urn:nbn:de:gbv:3-000011174

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000011174>]

Referat

Postoperative morphologische und funktionelle Veränderungen von Nebennierenrestgewebe nach subtotaler Adrenalectomie sind beim Menschen bisher nur unzureichend untersucht.

Ziel dieser Dissertation war es, in situ belassenes Nebennierenrestgewebe hinsichtlich Größenänderung und adrenaler Stresskompetenz nach subtotaler Adrenalectomie zu untersuchen. Die intraoperative Größenmessung sollte computertomografisch kontrolliert werden.

Die Nebennierenreste wurden intraoperativ durch den Operateur ausgemessen und den Messwerten einer frühpostoperativen Computertomografie gegenübergestellt. Zur Beurteilung einer Größenveränderung wurde eine zweite computertomografische Untersuchung drei Monate postoperativ herangezogen. Die Prüfung der adrenalen Stresskompetenz erfolgte unter Anwendung konventioneller ACTH-Tests.

Die Ausdehnung der Nebennierenreste konnte intraoperativ nur annähernd genau bestimmt werden. Ausmaße kleiner 5 mm unterlagen deutlichen Messwertabweichungen im Vergleich zur computertomografischen Messung.

Bei bilateral operierten Patienten zeigten die Nebennierenreste und bei unilateral operierten Patienten die kontralateralen Nebennieren im Verlauf von drei Monaten eine Größenzunahme. Unter Bewertung der ACTH-Tests kam es postoperativ bei fünf von 11 Patienten zu einer vorübergehenden und bei zwei von 11 Patienten zu einer dauerhaften Beeinträchtigung der adrenokortikalen Funktion. Der persistierend pathologische Stimulationstest trat bei Nebennierengesamtvolumina kleiner 3,5 ml auf. Klinisch zeigte keiner dieser Patienten drei Monate postoperativ Zeichen einer Nebenniereninsuffizienz.

Um eine stressadäquate adrenokortikale Funktion nach subtotaler Adrenalectomie zu gewährleisten, gilt uneingeschränkt die Empfehlung, soviel wie möglich unauffälliges Nebennierengewebe zu erhalten.

Zur postoperativen morphologischen und funktionellen Restitution der Nebenniere sind weitere systematische Untersuchungen erforderlich.

Stock, Susanne: Morphologische und funktionelle Untersuchungen des adrenalen Restgewebes nach subtotaler Adrenalectomie. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 59 Seiten, 2006

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung	1
1.1 Historischer Überblick	1
1.2 Bedeutung der subtotalen Adrenalektomie	1
1.3 Morphologische Veränderungen der Nebennieren nach organerhaltenden Operationen	2
1.4 Adrenokortikale Funktion nach bilateralen Nebennierenoperationen	3
1.5 Aufgabenstellung	4
2 Material und Methodik	5
2.1 Untersuchungsprotokoll	5
2.2 Patienten	6
2.2.1 Alter und Geschlecht	6
2.2.2 Diagnosen	6
2.3 Operationsverfahren	8
2.3.1 Retroperitoneoskopischer Zugang	8
2.3.2 Offen-transabdominaler Zugang	8
2.3.3 Intraoperative Größenbestimmung des adrenalen Restgewebes	9
2.4 Laboruntersuchungen	10
2.5 Computertomografie	11
2.5.1 Untersuchungstechnik	11
2.5.2 Computertomografische Größenbestimmung des adrenalen Restes	11
2.6 Datenerfassung und Datenauswertung	14
3 Ergebnisse	15
3.1 Vergleich der intraoperativen und der computertomografischen Größenbestimmung der Nebennierenreste	15
3.1.1 Höhenausdehnung der Nebennierenreste	15

3.1.2	Tiefenausdehnung der Nebennierenreste	17
3.1.3	Breitenausdehnung der Nebennierenreste	19
3.1.4	Volumen der Nebennierenreste	21
3.1.5	Messwertabweichung und Hämatom in der frühpostoperativen Computertomografie	24
3.2	Computertomografische Untersuchungen zur Größenveränderung der Nebennierenreste und der kontralateralen Nebennieren	25
3.2.1	Höhenausdehnung der Nebennierenreste und der kontralateralen Nebennieren	25
3.2.2	Tiefenausdehnung der Nebennierenreste und der kontralateralen Nebennieren	27
3.2.3	Breitenausdehnung der Nebennierenreste und der kontralateralen Nebennieren	28
3.2.4	Volumen der Nebennierenreste und der kontralateralen Nebennieren	29
3.2.5	Nebennierengesamtvolumen	33
3.3	Adrenokortikale Stresskompetenz	34
3.3.1	Adrenokortikale Stresskompetenz im postoperativen Verlauf	34
3.3.2	Korrelation von adrenokortikaler Stresskompetenz und Nebennierenrestvolumen	35
4	Diskussion	38
4.1	Bedeutung und Indikation der subtotalen Adrenalektomie	38
4.2	Relation von adrener Restgröße und Stresskompetenz sowie Rezidivrisiko	40
4.3	Vergleich der intraoperativen und der computertomografischen Größenbestimmung des Nebennierenrestes und methodische Aspekte	41
4.4	Morphologische Veränderungen des adrener Restgewebes nach subtotaler Adrenalektomie	43
4.4.1	Physiologische Anatomie der Nebennieren	43
4.4.2	Entwicklung der Nebennieren	44
4.4.3	Vergleich der Größe der Nebennierenreste und kontralateralen Nebennieren im postoperativen Verlauf	44
4.5	Funktionelle Restitution des adrener Restgewebes nach subtotaler Adrenalektomie	46
4.5.1	Physiologische Bedeutung und Regulation der Kortikoidsekretion	46
4.5.2	Funktionelle Restitution der adrenokortikalen Stresskapazität	47
4.5.3	Korrelation von adrenokortikaler Stresskompetenz und adrenalem Volumen nach subtotaler Adrenalektomie	48
5	Zusammenfassung	50

6	Literaturverzeichnis	52
7	Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	57
8	Thesen	59

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon – Synonym: Kortikotropin
b	Breite
b1	Breite des medialen Nebennierenschenkels
b2	Breite des lateralen Nebennierenschenkels
bzw.	beziehungsweise
bds.	beidseits
CRH	Kortikotropin-Releasing-Hormon
CT	Computertomografie
CTa	Computertomografie zwischen 3. und 5. postoperativen Tag
CTb	Computertomografie drei Monate postoperativ
et al.	et alii
etc.	et cetera
h	Höhe
HE	Hounsfield-Einheiten
HVL	Hypophysenvorderlappen
K. m.	maximaler Kortisolwert
li.	links
m.	männlich
MEN 1	Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1
MEN 2(a/b)	Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2(a/b)
MW	Mittelwert
N (-terminal)	Stickstoff
NN	Nebenniere
NNR	Nebennierenrest
NNRA	Nebennierenrindenadenom
n. b.	nicht bestimmt
Nr.	Nummer
OP	Operation
OT	offen–transabdominaler Zugang
PCC	Phäochromozytom
POMC	Proopiomelanokortin
postop.	postoperativ

R ²	Bestimmtheitsmaß
re.	rechts
RET (- Gen)	rearranged during transfection
Retro.	retroperitoneoskopischer Zugang
TRAE	totale Adrenalektomie
S.	Seite
SDHB, - C, - D	Succinate dehydrogenase subunit B, C, D
SPCC	sporadisches Phäochromozytom
STABW	Standardabweichung
STAE	subtotale Adrenalektomie
t	Tiefe
TAE	totale Adrenalektomie
Vg.	Gesamtvolumen
VHL	Von-Hippel-Lindau
w.	weiblich
Z. n.	Zustand nach

1 Einleitung

1.1 Historischer Überblick

Die Nebennieren wurden erstmals 1564 auf den Kupfertafeln des italienischen Anatomen Bartholomäus Eustachius (etwa 1520 bis 1574) beschrieben, ohne dass ihre Funktion damals bekannt war.

Über erste Versuche, die Bedeutung der Nebennieren zu klären, berichtete der berühmte Hallesche Anatom Johann Friedrich Meckel der Jüngere (1781 bis 1833) mit „Exstirpationsversuchen“ in einer Arbeit unter dem Titel „Über die Schilddrüse, Nebenniere und einige ihnen verwandte Organe“ im Jahr 1806 (48).

Arthur Biedl (1869 bis 1933) deckte durch totale und erste partielle, nur den adrenalen Kortex umfassende Adrenalektomien an Knorpelfischen die lebensnotwendige Funktion der Nebennierenrinde auf.

Von der Erstbeschreibung der Nebennieren bis zur Entdeckung des Kortisons vergingen fast 400 Jahre. Das 17-Hydroxy-11-dehydro-kortikosteron (Kortison) wurde von drei unabhängigen Arbeitsgruppen zwischen 1936 und 1940 isoliert. Es wurde von den Forschergruppen um Edward C. Kendall, Begründer des biochemischen Labors der Mayo-Klinik in Rochester/Minnesota, als „compound E“, durch den Schweizer Chemiker Tadeusz Reichstein als „Substanz Fa“ und durch den amerikanischen Chemiker Wintersteiner als „compound F“ bezeichnet.

Reichstein gelang es 1937/38 Hydrokortison synthetisch herzustellen. Hench, Leiter der Rheumatologischen Abteilung der Mayo-Klinik in Rochester/Minnesota, setzte „compound E“ erstmalig mit sensationellem Erfolg zur Behandlung von Rheumapatienten ein. Für diese in der Medizin bahnbrechenden Entdeckungen erhielten der Mediziner Philipp Showalter Hench sowie die Chemiker Edward Calvin Kendall und Tadeusz Reichstein 1950 den Nobelpreis für Medizin und Physiologie (39).

1.2 Klinische Bedeutung der subtotalen Adrenalektomie

Die beidseitige totale Adrenalektomie führt ohne Substitution von Kortisol in der Regel durch eine Nebenniereninsuffizienz zum Tod (14). Vor der klinischen Einführung von Hydrokortison als Medikament stellte die beidseits organerhaltende Adrenalektomie bei beidseitigen Nebennierenerkrankungen die einzige chirurgisch mögliche Therapie dar. 1936 wurde die bilaterale organerhaltende Adrenalektomie erstmals beim Adrenogenitalen Syndrom beschrieben (77). 1951 berichteten PRIESTLEY et al. erstmals über die bilaterale subtotale

Adrenalektomie beim zentralen Cushing-Syndrom (60). Aufgrund des verbleibenden Rezidivrisikos und der nicht nachweislich verbesserten Lebensqualität wurde die bilaterale subtotale Adrenalektomie gegenüber der bilateralen totalen Adrenalektomie beim Morbus Cushing jedoch kritisch diskutiert (50, 74). Mit Etablierung der kausal-chirurgischen Therapie der Hypophysentumoren in den 60er Jahren verlor die Kontroverse zwischen totaler und organerhaltender Adrenalektomie bei dieser Erkrankung ihre Bedeutung (26).

Ende der 60er Jahre wurden erste Erfahrungen über organerhaltende Adrenalektomien beim familiären Phäochromozytom dokumentiert und Anfang der 80er Jahre veröffentlicht (33).

Mit der Einführung der minimal-invasiven endoskopischen Operationsverfahren entwickelte sich die subtotale Adrenalektomie beim hereditären Phäochromozytom an vielen endokrin-chirurgischen Zentren zum derzeitigen Therapiestandard (11, 54, 73). Die Methode ist jedoch auch bei diesem Krankheitsbild nicht unumstritten (32). Durch die organerhaltende Nebennierenoperation kann einerseits eine lebenslange stressangepasste Substitution adrenokortikaler Hormone vermieden werden, andererseits birgt das verbleibende Nebennierenrestgewebe ein Rezidivrisiko in sich (29). Ipsilaterale Rezidive treten innerhalb von zehn Jahren nach subtotaler Adrenalektomie bei etwa bei 20 % der Patienten mit familiären Phäochromozytomen auf (9). Maligne Entartungen sind hingegen selten und werden nur zwischen 3 % und 4 % beschrieben (45).

Auch für andere benigne adrenale Erkrankungen (sporadische Phäochromozytome, Nebennierenrindentumoren und -hyperplasien) wird die organerhaltende Adrenalektomie zunehmend eingesetzt (12, 34, 36). Es wird allerdings empfohlen, die subtotale Adrenalektomie bei diesen Erkrankungen wie auch bei den hereditären Phäochromozytomen nur im Rahmen von Studien durchzuführen (7).

1.3 Morphologischen Veränderungen der Nebennieren nach organerhaltenden Operationen

Zu morphologisch-funktionellen Veränderungen der Nebennieren nach organerhaltenden Operationen gibt es beim Menschen bis heute keine systematischen Untersuchungen. GÜNTHER führte 1972 umfangreiche Versuche an Ratten durch, die entweder unilateral total oder bilateral subtotal adrenalektomiert wurden. Die verbliebenen Nebennieren bzw. Nebennierenreste wurden in einem Zeitraum von 15 Tagen und bei einem Teil der Tiere nach 161 Tagen hinsichtlich Gewichtszunahme, Zellzahl sowie Mitoseverhalten untersucht. Innerhalb der ersten 14 Tage nach Operation konnte eine mitotische Zellvermehrung im Bereich der Nebennierenreste bei Z. n. bilateraler Adrenalektomie (unilaterale totale Adrenal-

ektomie und kontralaterale Enukleation) um 330 %, bei Z. n. unilateraler totaler Adrenalektomie dagegen nur um 1,4 % nachgewiesen werden. Der Autor schlussfolgerte daraus, dass ein Gewebeverlust von bis zu 60 % des Nebennierenrindengewebes mit einer Hypertrophie der verbliebenen Zellen beantwortet wird. Ein Gewebeverlust von über 60 % zog hingegen eine deutlich vermehrte mitotische Aktivität in den äußeren Rindenschichten der Nebennieren nach sich. Außerdem belegte die Arbeit, dass bei kompensatorischen Wachstumsvorgängen eine statistisch signifikante Zellverschiebung in der Nebennierenrinde von außen nach innen (Migrationstheorie) auftritt (23).

Kürzlich wurde von ENGELAND et al. eine Untersuchung publiziert, in der nach unilateraler Adrenalektomie bei Ratten am zweiten und fünften Tag eine Gewichtszunahme der kontralateralen Nebenniere nachweisbar war. Die äußere Zona fasciculata wurde ebenfalls, wie von GÜNTHER vor 30 Jahren beschrieben, als die primäre Schicht des kompensatorischen Wachstums identifiziert (21).

Derzeit wird angenommen, dass ACTH für die zonale Differenzierung der Nebennierenrinde verantwortlich ist. Den N-terminalen Fragmenten des ACTH-Vorläufers Proopiomelanokortin wird großer Einfluss auf die Zellvermehrung zugeschrieben. Verschiedene Faktoren (Insulin-like factor I und II, fibroblast growth factor) sollen den stimulierenden Effekt von ACTH bzw. des POMC-Fragmentes modulieren (2, 38, 47).

1.4 Adrenokortikale Funktion nach bilateralen Nebennierenoperationen

Patienten, die beidseitig total adrenalektomiert wurden oder nach subtotaler Adrenalektomie eine Nebennierenrindeninsuffizienz haben, müssen lebenslang eine stressadaptierte ununterbrochene Hormonsubstitution mit Glukokortikoiden und gegebenenfalls Mineralokortikoiden durchführen. In Stresssituationen, bei Unfällen, Operationen, schweren Erkrankungen, bei Erbrechen, Durchfall oder Noncompliance besteht die Gefahr lebensbedrohlicher Addison-Krisen. Über Todesfälle wurde berichtet (43, 68)

In einer Untersuchung von TELENUS-BERG gaben 25 % der Patienten mit Zustand nach bilateraler totaler Adrenalektomie bei MEN 2-assoziierten Phäochromozytomen eine Einschränkung der Lebensqualität und Sorge vor Versorgungsengpässen in Krisensituationen an (68).

Für Patienten mit funktionstüchtigem adrenalen Restgewebe nach subtotaler Adrenalektomie entfällt die lebenslange kontinuierliche bzw. stressadaptierte Kortikoidtherapie.

Die ausreichende Stimulierbarkeit der Nebennierenrinde kann klinisch und laborchemisch unter Anwendung eines ACTH-Stimulationstests beurteilt werden (55).

Die minimale Größe des Nebennierenrestes für eine regelrechte adrenokortikale Funktion ist derzeit noch nicht klar definiert. In den wenigen bisher existierenden Arbeiten werden Restgrößen zwischen 10 % und 15 % des gesamten adrenalen Gewebes angegeben (1, 11, 19, 71).

1.5 Aufgabenstellung

Ausgehend davon, dass beim Menschen bislang keine systematischen Untersuchungen zur Korrelation von adrenalem Restvolumen und adrenokortikaler Funktion, zum minimalen, für eine intakte adrenokortikale Stresskompetenz ausreichenden adrenalen Restvolumen und zu Größenänderungen nach subtotaler Adrenalectomie durchgeführt wurden, sollen in der vorliegenden Arbeit morphologische und funktionelle Aspekte der organerhaltenden Adrenalectomie unter folgenden Fragestellungen untersucht werden:

1. Wie genau kann die Nebennierenrestgröße intraoperativ im Vergleich zu einer postoperativen computertomografischen Größenmessungen bestimmt werden?
2. Ist beim Menschen in Analogie zum Tierversuch ein kompensatorisches Wachstum des verbliebenen Nebennierengewebes nach subtotaler Adrenalectomie nachzuweisen?
3. Lässt sich ein Zusammenhang zwischen Nebennierenrestvolumen und adrenokortikaler Stresskompetenz zeigen?

2 Material und Methodik

2.1 Untersuchungsprotokoll

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive Längsschnittuntersuchung an einer selektierten Stichprobe. Diese umfasst Patienten, die zwischen Mai 2003 und Dezember 2004 an der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. med. H. Dralle) uni- oder bilateral subtotal adrenalektomiert wurden.

Intraoperativ erfolgte die Größenbestimmung des Nebennierenrestes durch den Operateur.

Zwischen 3. und 5. postoperativen Tag und drei Monate postoperativ wurden die Größe der subtotal resezierten und der kontralateralen Nebennieren computertomografisch bestimmt. Der Zeitraum vom ersten bis zum 16. postoperativen Tag wurde als frühpostoperative Periode definiert.

Zur Prüfung der adrenokortikalen Stresskompetenz erfolgten präoperativ, am ersten postoperativen Tag und drei Monate später Stimulationsuntersuchungen unter Anwendung konventioneller ACTH-Tests (Abbildung 1).

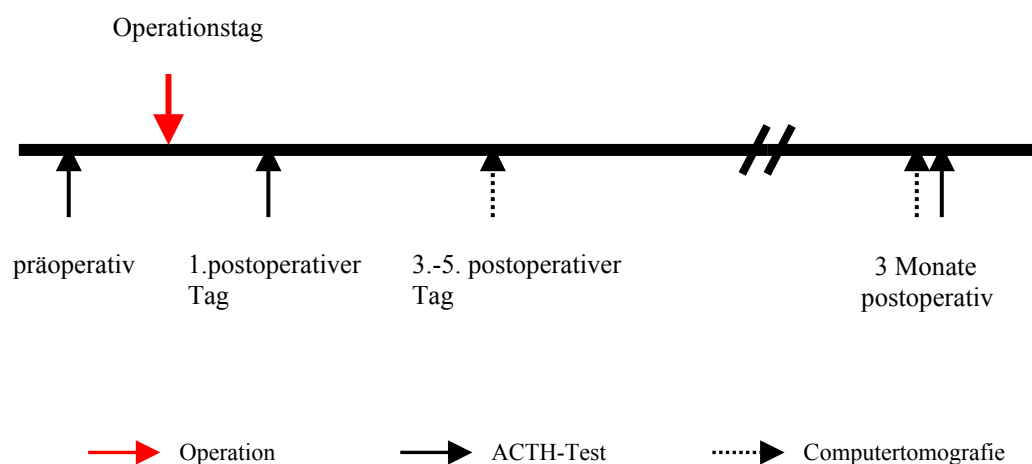


Abbildung 1 Schematische Darstellung des Untersuchungsprotokolls

Die chirurgische Behandlung der Patienten als auch die prä-, peri-, und postoperativen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen erfolgten entsprechend den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie bzw. nach klinikinternen Standards. In den während der stationären Aufnahme durchgeführten Aufklärungsgesprächen wurden die Einwilligungen der Patienten für alle diagnostischen und therapeutischen sowie Maßnahmen der Datenerfassung dokumentiert.

Es wurden demographische Personendaten, Diagnosen, adrenale Voroperationen, die aktuellen Operationsverfahren, intraoperative und computertomografische Messwerte der Nebennieren und laborchemische Parameter erfasst.

2.2 Patienten

2.2.1 Alter und Geschlecht

In die vorliegende Untersuchung wurden 11 Patienten, darunter sieben Männer und vier Frauen, eingeschlossen.

Das mittlere Alter der Patienten lag zum Operationszeitpunkt bei $42,5 \pm 17,8$ Jahren mit einer Spannweite zwischen 14 Jahren und 66 Jahren.

2.2.2 Diagnosen

Im Patientenkollektiv lagen fünf hereditäre Phäochromozytome vor, davon vier im Rahmen einer Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ 2a und ein Phäochromozytom bei Von-Hippel-Lindau-Erkrankung. Bei drei Patienten mit Phäochromozytom war keine Familiarität nachweisbar (sporadische Phäochromozytome). Bei je einem Patienten lagen ein unilaterales Conn-Adenom, ein unilaterales hormoninaktives Adenom und eine bilaterale MEN 1-assoziierte Nebennierenrindenhyperplasie vor.

Die demographischen Daten der Patienten, Diagnose, Operationszeitpunkt und Zugangsweg sowie Datum und Art adrener Voroperationen im aktuellen Operationsgebiet sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1 Demographische Daten der Patienten, Diagnosen und Operationen

Nr.	Patient *, Geschlecht, Geburtsdatum	Alter (Jahre)	Diagnose	OP-Datum	OP-Zugang	Aktuelle Operation	Adrenale Voroperationen, Datum
Patienten mit bilateraler Adrenalektomie und unilateraler Organerhaltung							
1	MB, m., 27.09.1989	14	VHL 2, PCC	21.05.2004	Retrop.	STAE li.	TAE re. 02.02.2002
2	MS, w., 23.04.1947	57	MEN 1, noduläre Hyperplasie	01.12.2004	OT	STAE re. TRAE li.	TAE li. 15.01.1999
Patienten mit bilateraler subtotaler Adrenalektomie							
3	KF, m., 31.10.1972	31	MEN 2a, PCC	16.01.2004	Retrop.	STAE bds.	-
4	ND, w., 21.03.1979	24	MEN 2a, PCC	20.10.2003	Retrop.	STAE li.	STAE re. 25.04.1997
5	UK, m., 27.09.1965	38	MEN 2a, PCC	27.01.2004	Retrop.	STAE li.	STAE re. 12.05.1999
Patienten mit unilateraler subtotaler Adrenalektomie							
6	IP, w., 29.09.1936	66	SPCC	14.05.2003	Retrop.	STAE re.	-
7	HDF, m., 19.04.1948	54	NNRA	30.05.2003	Retrop.	STAE li.	-
8	DW, w., 12.07.1974	29	SPCC	16.06.2003	Retrop.	STAE re.	-
9	AT, m., 29.9.1968	35	MEN 2a, PCC	02.10.2003	Retrop.	STAE li.	-
10	DS, m., 21.09.1937	65	Conn- Adenom	29.01.2004	Retrop.	STAE li.	-
11	WF, m., 26.11.1949	53	SPCC	03.02.2004	Retrop.	STAE re.	-

li., links ; m., männlich ; MEN 1, Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 ; MEN 2, Multiple endokrine Neoplasie Typ 2 ; NNRA, Nebennierenrindenadenom ; OT, offen-transabdominal ; PCC, Phäochromozytom ; re., rechts ; Retrop., retroperitoneoskopisch, SPCC, sporadisches Phäochromozytom ; STAE, subtotale Adrenalektomie ; TAE, totale Adrenalektomie ; TRAE, totale Readrenalektomie ; HVL, von-Hippel-Lindau- Syndrom Typ 2 ; w., weiblich

*, Initialien

2.3 Operationsverfahren

Die Operationen wurden in Allgemeinnarkose in Abhängigkeit von der Dignität, dem Ausmaß der Raumforderung und den individuellen Voraussetzungen bei zehn Patienten retroperitoneoskopisch und bei einer Patientin offen-transabdominal durchgeführt.

6 Patienten wurden unilateral und 5 Patienten bilateral subtotal adrenalektomiert. Die bilateralen Operationen erfolgten bei 3 Patienten metachron und bei 2 Patienten synchron.

Ziel der subtotalen Adrenalektomie war es, soviel wie möglich unauffälliges Nebennierengewebe mit guter Perfusion in situ zu belassen. Deshalb erfolgte die Mobilisation der Nebenniere nur soweit, wie dies für die sichere Resektion des pathologischen Gewebes erforderlich war.

2.3.1 Retroperitoneoskopischer Zugang

Der retroperitoneoskopische Zugang wurde in Bauchlage des Patienten durchgeführt. Bei bilateraler Operation war eine Umlagerung notwendig. Kaudal der Spitze der 12. Rippe wurde ein 12-mm-Trokar eingebracht. Die Eröffnung des Retroperitoneums erfolgte nach Durchtrennung der Weichteile und der Muskulatur digital. Es schloss sich die Platzierung zweier 5-mm-Trokare an. Das Pneumoretroperitoneum wurde unter Sicht (mit einem maximalen Druck von 18 Torr) erzeugt. Zur Mobilisation und Blutstillung wurde der Ultraschalldissektor eingesetzt. Nebenniere bzw. Tumor wurden allseitig mobilisiert und im Bergebeutel entfernt.

2.3.2 Offen-transabdominaler Zugang

Bei der Patientin 2 mit MEN 1 erfolgten die Operation beider Nebennieren synchron im Rahmen einer Whipple'schen Operation wegen eines metastasierten Gastrinoms bzw. nicht funktioneller neuroendokriner Tumoren des Pankreas. Links erfolgte eine totale Adrenalektomie. Auf der rechten Seite wurde nach entsprechender Mobilisierung der Leber, (Durchtrennung des Ligamentum triangulare dextrum), die Nebennierenvene dargestellt und dann die subtotale Resektion mit dem Skalpell durchgeführt.

2.3.3 Intraoperative Größenbestimmung des adrenalen Restgewebes

Die Messung des adrenalen Geweberestes erfolgte mit einem sterilen Lineal in Millimeter-skalierung. Es wurden Höhe (kraniokaudale Ausdehnung) und Breite (mediolaterale Ausdehnung) der Resektionsfläche bestimmt. Bei schräger Lage des Nebennierenrestes im Situs, (bei einem Winkel von ca. 45° zwischen Longitudinalachse des Patienten und Nebennierenrest), wurde die größte Ausdehnung als kraniokaudales Maß definiert. Um die Gefäßversorgung des adrenalen Restgewebes nicht zu beeinträchtigen, erfolgte die Bestimmung der Tiefe (ventrodorsale Ausdehnung) am sparsam mobilisierten adrenalen Geweberest. Das Volumen wurde wie folgt berechnet (65):

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

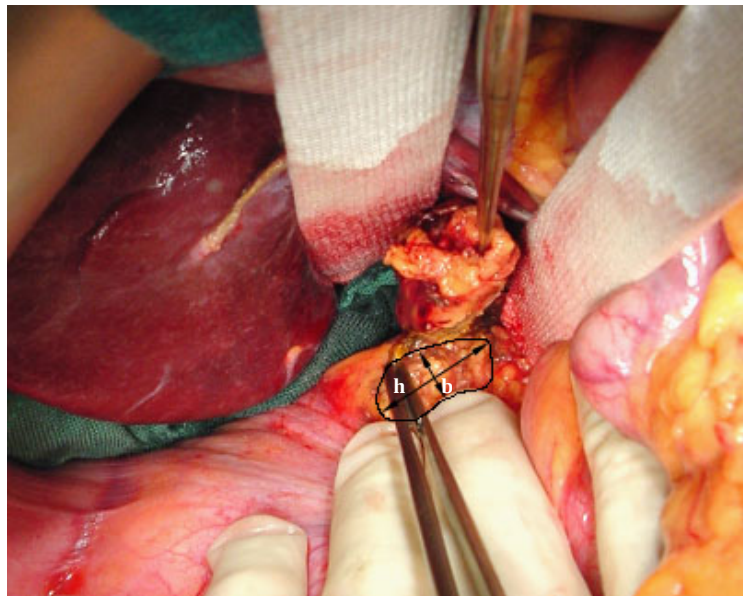


Abbildung 2 Größenbestimmung eines Nebennierenrestes beim offen-transabdominalen Zugang

b, Breite = mediolaterale Ausdehnung; h, Höhe = kraniokaudale Ausdehnung

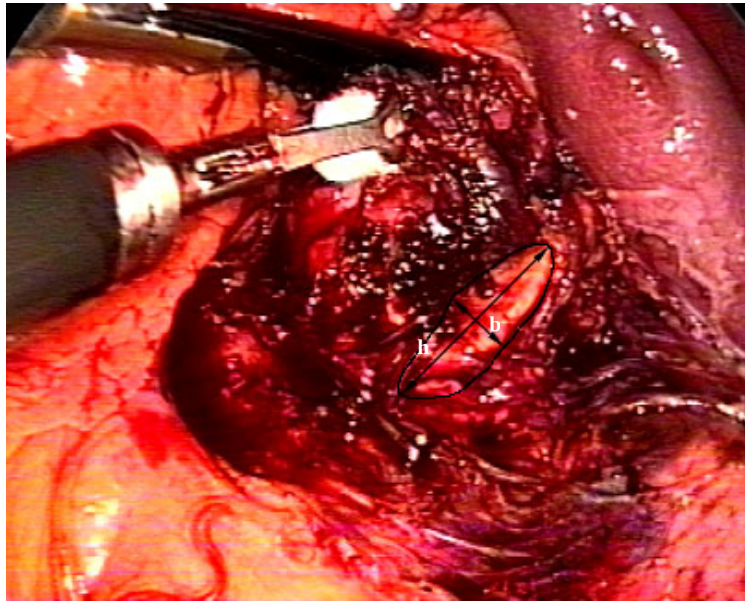


Abbildung 3 Größenbestimmung eines Nebennierenrestes beim endoskopischen Zugang

b, Breite = mediolaterale Ausdehnung; h, Höhe = kraniokaudale Ausdehnung

2.4 Laboruntersuchungen

Bei allen Patienten wurden präoperativ, am ersten Tag sowie drei Monate postoperativ Serumkortisol und ACTH im Plasma basal zwischen 16.00 Uhr und 20.00 Uhr bestimmt und konventionelle ACTH-Tests durchgeführt. Die Hormonanalysen erfolgten im Hormonlabor der Klinik für Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. med. F. Röpke, Laborleiter: Dr. rer. nat. E. Seliger).

Die Bestimmung des Serum-Kortisol-Wertes erfolgte mittels eines kommerziellen Elektrochemilumineszenz-Immunoassays (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland), die Bestimmung der Plasmakonzentration an ACTH unter Anwendung eines Chemilumineszenz-Immunoassays (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA).

Die normale Konzentration von Kortisol im Serum beträgt (zwischen 16.00 Uhr und 20.00 Uhr) zwischen 64 nmol/l und 340 nmol/l. Der Normwert von ACTH im Plasma liegt unter 10,2 pg/ml. Der konventionelle ACTH-Test wurde mit 250 µg des ACTH-Analogons Tetracosactid (Synacthen, Novartis Pharma, Basel, Schweiz), intravenös injiziert, durchgeführt. Der Serumkortisolspiegel wurde vor sowie 30 Minuten und 60 Minuten nach Tetracosactid-Gabe gemessen. Als normales Testergebnis wurden ein basaler oder stimulierter Serumkortisolspiegel von >550 nmol/l definiert (56).

2.5 Computertomografie

2.5.1 Untersuchungstechnik

Die bildgebende postoperative Diagnostik der Nebennierenregion erfolgte am Multislice-Computertomografen 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. P. Spielmann).

Die Untersuchung der Nebennierenregion erfolgte nativ und nach intravenöser Kontrastmittel-Gabe. Es wurden Kollimationen von 4 x 1 mm für die Kontrastmittelserien und 4 x 2,5 mm für die Nativserien durchgeführt. Die Kollimation entspricht dabei der Einblendung des Röntgenstrahlfächers auf 4 mm bzw. 10 mm Schichtdicke. Die Erfassung des durch das Untersuchungsvolumen geschwächten Röntgenstrahls erfolgt über 15 Detektorzeilen, die zu 4 x 1 mm bzw. 4 x 2,5 mm Breite zusammengeschaltet werden. Der Pitch-Faktor (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) in axialen 1-mm-Schichten. Jedem Patienten wurden 1-2 ml/kg Körpergewicht Solutrast® 300 (Altana Pharma GmbH Konstanz, Deutschland, Wirkstoff Iopamidol) mit einem Jodgehalt von 300 mg/ml intravenös als Kontrastmittel appliziert. Die Startverzögerung für die Computertomografie (CT) betrug für die arterielle Kontrastmittelphase 30 Sekunden, für die portalvenöse Kontrastmittelphase 60 Sekunden.

Die Messungen erfolgten an der Nachbearbeitungskonsole Leonardo (Siemens AG, Erlangen, Deutschland) als Distanzmessungen. Pro Patient wurde eine einheitliche organspezifische Fenstereinstellung (Zuordnung der CT- Werte in einen umschriebenen Grauwertbereich) gewählt. Die Lage des Fensters (Center) befand sich bei 40 Hounsfield-Einheiten (HE), die Fensterweite (Window) zwischen 250 und 350 HE.

2.5.2 Computertomografische Größenbestimmung des adrenalen Restgewebes

Die Nebennierenreste wurden hinsichtlich Höhe (kraniokaudale Ausdehnung), Breite (mediolaterale Ausdehnung) und Tiefe (ventrodorsale Ausdehnung) vermessen. Die Ausmessung von Tiefe und Breite erfolgte am Schnittbild (siehe Abbildung 4), die Bestimmung der Höhe durch die Addition der 1-mm-Schichten, auf denen der Nebennierenrest von kranial nach kaudal abgebildet war. Bei einem Winkel von 45° zwischen der Sagittalachse und dem Nebennierenrest wurde die größte Ausdehnung als ventrodorsales

Maß definiert. Analog zur intraoperativen Messung wurde zur Volumenberechnung der ovoiden Nebennierenrestes die folgende Formel verwendet:

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

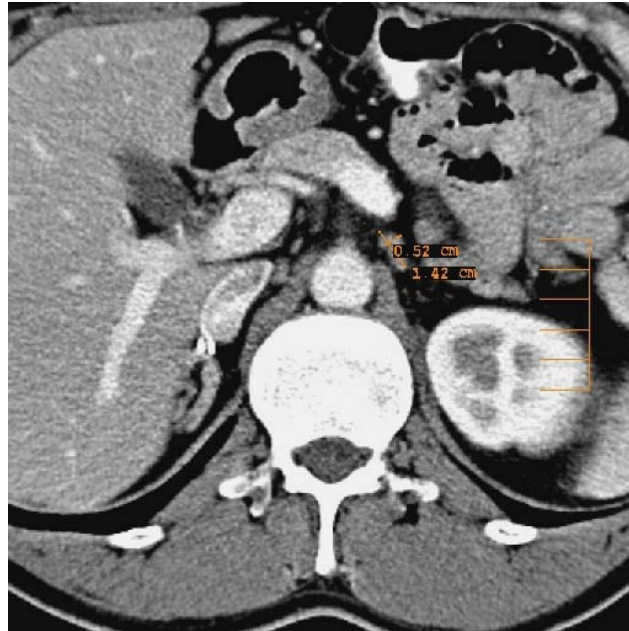


Abbildung 4 Größenbestimmung eines ovoiden Nebennierenrestes in der Computertomografie

Breite = mediolaterale Ausdehnung (0,52 cm); Tiefe = ventrodorsale Ausdehnung (1,42 cm)

Für die Messung der kontralateralen, nicht voroperierten Nebennieren und eines postoperativ zweiseitigen Nebennierenrestes wurden die größte ventrodorsale Ausdehnung des längeren Schenkels und die Schenkeldicken des medialen und lateralen Schenkels in mediolateraler Ausdehnung am entsprechenden Schnittbild gemessen (siehe Abbildung 5a/b). Die mediale und laterale Schenkeldicke (Breite) wurden addiert. Die kraniokaudale Ausdehnung wurde analog zu den Nebennierenresten durch Addition der abbildenden Schichten bestimmt (28, 37, 69). Das entsprechende Volumen wurde wie folgt berechnet:

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

Breite* = Breite des medialen Nebennierenschenkels + Breite des lateralen Nebennierenschenkels



Abbildung 5a

Größenbestimmung eines zweischenkligen Nebennierenrestes in der Computertomografie in ventrodorsaler Richtung

Tiefe = ventrodorsale Ausdehnung (4,50 cm)

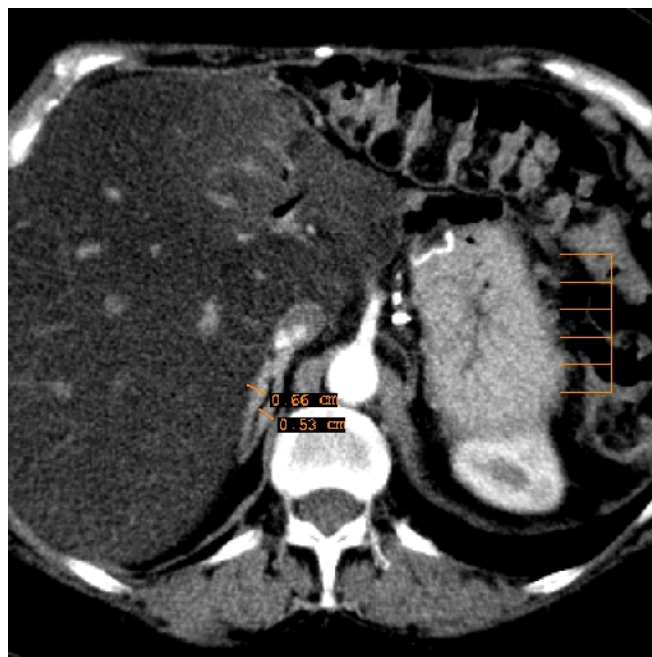


Abbildung 5b

Größenbestimmung eines zweischenkligen Nebennierenrestes in der Computertomografie in mediolateraler Richtung

Breite des medialen Schenkels (b1) = mediolaterale Ausdehnung (0,53 cm); Breite des lateralen Schenkels (b2) = mediolaterale Ausdehnung (0,66 cm)

Zur Berechnung des Nebennierengesamtvolumens eines Patienten wurden die Volumina der Nebennierenreste der operierten Seite und der kontralateralen Nebenniere bzw. des kontralateralen Nebennierenrestes addiert.

Die Hämatome im OP-Gebiet wurden in der frühpostoperativen Computertomografie (zwischen 3. und 5. postoperativen Tag) wie folgt graduiert:

Tabelle 2 Graduierung des postoperativen Hämatoms der Nebennierenregion in der frühpostoperativen Computertomografie

Hämatom	Grad	Beurteilbarkeit des Nebennierenrestes
kein	0	sehr gut
wenig	1	sehr gut
mäßig viel	2	gut
viel	3	Beurteilung eingeschränkt
sehr viel	4	Beurteilung sehr eingeschränkt

2.6 Datenerfassung und Datenauswertung

Die Personen- und Operationsdaten wurden mit den CT-Messwerten und Laborwerten in Exceltabellen (Excel 2000, Microsoft, Redmond, USA) erfasst.

Die computertomografischen Untersuchungen wurden zur Auswertung für die vorliegende Arbeit in digitaler Form gespeichert.

Für die deskriptive und analytische Statistik fand die Statistiksoftware SPSS Version 12.0 (SPSS, Illinois, USA) Anwendung. Zur Deskription wurden arithmetisches Mittel und Median, als Streuungsmaße die Standardabweichung genutzt. Die Beschreibung funktionaler Zusammenhänge erfolgte grafisch mit Hilfe der linearen Regression und analytisch durch Berechnung von Korrelationen nach Pearson. Die Normalverteilung der Daten wurde durch den Kolmogoroff-Smirnoff-Anpassungstest belegt. Mittelwertunterschiede wurden mit dem Wilcoxon-Test unter Angabe der exakten zweiseitigen Signifikanz (Exakter Test für kleine Stichproben) untersucht. Der χ^2 - Test wurde als Test auf Gleichverteilung verwendet. Als statistisch signifikant wurden Unterschiede auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ akzeptiert.

3 Ergebnisse

3.1 Vergleich der intraoperativen und der computertomografischen Größenbestimmung der Nebennierenreste

Bei 11 Patienten wurden insgesamt 12 Nebennierenreste intraoperativ und computertomografisch untersucht. (Patient 3 wurde beidseits synchron subtotal adrenalektomiert. Die rechte Seite erhielt im folgenden die Nr. 3a, die linke Seite die Nr. 3b). Die adrenalen Resten befanden sich siebenmal links und fünfmal rechts. Sie stellten sich in der CT im Transversalschnitt bis auf einen Fall monomorph oval dar.

Die intraoperativ und computertomografisch ermittelten Werte korrelierten auf hohem Niveau hinsichtlich der kraniokaudalen Ausdehnung (Höhe) und des errechneten Volumens und auf mittlerem Niveau bezüglich der ventrodorsalen Ausdehnung (Tiefe). Es traten zum Teil erhebliche Messwertdifferenzen zwischen den beiden Methoden auf. Die größten Unterschiede waren für die mediolaterale Ausdehnung (Breite) bis zu einer Messwertabweichung von 150 % nachzuweisen. Im Allgemeinen wurden die Nebennierenreste intraoperativ kleiner als in der CT gemessen.

3.1.1 Höhenausdehnung der Nebennierenreste

Die computertomografisch gemessene Höhe der Nebennierenreste lag zwischen 6 mm und 45 mm (Median 21 mm), die intraoperativ bestimmte Höhe zwischen 5 mm und 50 mm (Median 15 mm).

Die Höhe der Nebennierenreste wurde intraoperativ in sieben von 12 Fällen zwischen 4 mm und 22 mm (17% und 29%) kleiner und in vier Fällen zwischen 2 mm und 10 mm (11% und 25%) größer als in der Computertomografie gemessen. In einem Fall ergab sich zwischen der intraoperativen und der computertomografischen Messung des Nebennierenrestes kein Unterschied (Tabelle 3).

Tabelle 3 Computertomografisch und intraoperativ gemessene Höhe der Nebennierenreste mit absoluter und relativer Messwertabweichung

Patient	Höhe OP (mm)	Höhe CTa (mm)	Absolute Abweichung der OP-Messung von der CT-Messung (mm)*	Relative Abweichung der OP-Messung von der CT-Messung (%)*	Hämatomgrad CTa
1	20	24	-4	-17	2
2	50	45	+5	+11	2
3a	20	18	+2	+11	2
3b	10	18	-8	-44	2
4	50	40	+10	+25	1
5	10	18	-8	-44	1
6	10	6	+4	+67	1
7	15	37	-22	-59	4
8	35	35	0	0	1
9	10	18	-8	-44	0
10	15	24	-9	-38	0
11	5	12	-7	-58	3
MW	20,8	24,6	-3,8	-15,8	
STABW	15,6	12,0	8,5	39,0	
Median	15,0	21,0	-5,5	-27,5	

CT, Computertomografie; CTa, Computertomografie zwischen 3. und 5. postoperativen Tag; MW, Mittelwert; STABW, Standardabweichung; OP, Operation;

*, negatives Vorzeichen: intraoperativ kleiner als in der CT gemessen, positives Vorzeichen: intraoperativ größer als in der CT gemessen

Die Korrelation zwischen intraoperativer und computertomografischer Messung der Höhe der Nebennierenreste war signifikant ($p = 0,002$).

Der Wilcoxon- Test ergab keinen signifikanten Mittelwertunterschied ($p = 0,285$).

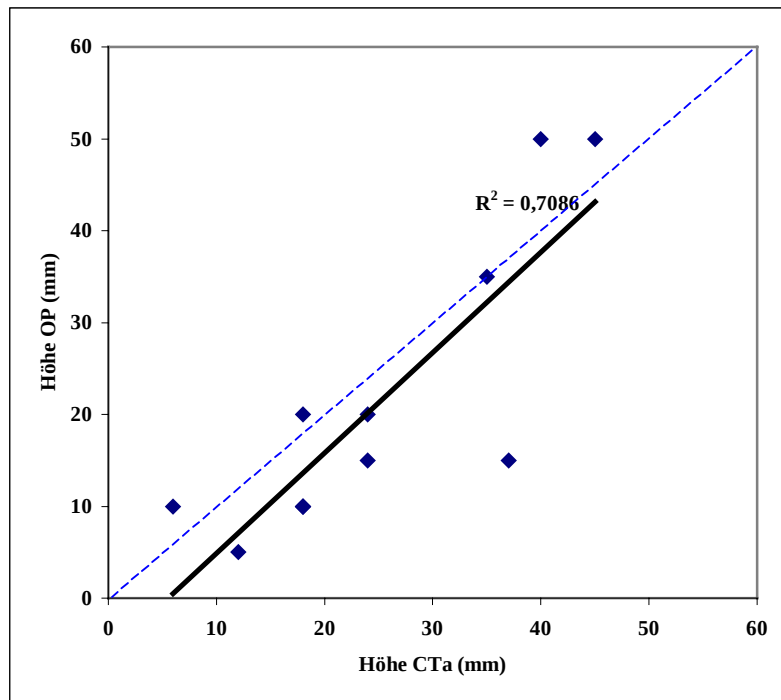


Abbildung 6 Vergleich der intraoperativ und computertomografisch gemessenen Höhe der Nebennierenreste

Die schwarze Linie repräsentiert die Regressionsgerade, die blaue Diagonale eine Hilfslinie. Bei Messwerten, die auf der blauen Diagonale liegen, stimmen intraoperativer und computertomografischer Messwert überein. Bei Messpunkten oberhalb der blauen Diagonale wurde die Höhe des Nebennierenrestes intraoperativ größer, bei Messpunkten unterhalb der blauen Diagonale kleiner als in der Computertomografie bestimmt. Das Datenpaar (18;10) trat dreimal auf und wird nur durch einen Punkt repräsentiert.

CTa, Computertomografie zwischen 3. und 5. postoperativen Tag; OP, Operation; R^2 , Bestimmtheitsmaß

3.1.2 Tiefenausdehnung der Nebennierenreste

Die computertomografisch gemessene Tiefe der Nebennierenreste lag zwischen 5 mm und 45 mm (Median 17 mm), die intraoperativ bestimmte Tiefe zwischen 5 mm und 30 mm (Median 10 mm).

Die Tiefe der Nebennierenreste wurde intraoperativ in neun von 12 Fällen zwischen 3 mm und 25 mm (23 % und 72%) kleiner, in einem Fall um 1 mm (3 %) größer als in der CT gemessen. In zwei Fällen ergab sich keine Differenz.

Tabelle 4 Computertomografisch und intraoperativ gemessen Tiefe der Nebennierenreste mit absoluter und relativer Messwertabweichung

Patient	Tiefe OP (mm)	Tiefe CTa (mm)	Absolute Abweichung der OP-Messung von der CT-Messung (mm)*	Relative Abweichung der OP-Messung von der CT-Messung (%)*	Hämatom-grad CTa
1	30	29	+1	+3	2
2	20	45	-25	-56	2
3a	10	12	-2	-17	2
3b	10	10	0	0	2
4	10	34	-24	-71	1
5	10	13	-3	-23	1
6	5	8	-3	-38	1
7	5	5	0	0	4
8	15	21	-6	-29	1
9	10	26	-16	-62	0
10	5	22	-17	-72	0
11	5	9	-4	-44	3
MW	11,3	19,5	-9,1	-34,1	
STABW	7,4	12,2	9,5	27,5	
Median	10,0	17,0	-4,0	-33,5	

CT, Computertomografie; CTa, Computertomografie zwischen 3. und 5. postoperativen Tag; MW, Mittelwert; STABW, Standardabweichung; OP, Operation;

*, negatives Vorzeichen: intraoperativ kleiner als in der CT gemessen, positives Vorzeichen: intraoperativ größer als in der CT gemessen

Zwischen der intraoperativen und computertomografischen Messung der Tiefe der Nebennierenreste war bei $p = 0,054$ keine Korrelation nachzuweisen. Der Wilcoxon-Test ergab einen signifikanten Mittelwertunterschied ($p = 0,008$).

Intraoperativ wurde die Tiefe der Nebennierenreste in den meisten Fällen kleiner gemessen. Die größten Messwertunterschiede ergaben sich bei größeren Resten (Abbildung 7).

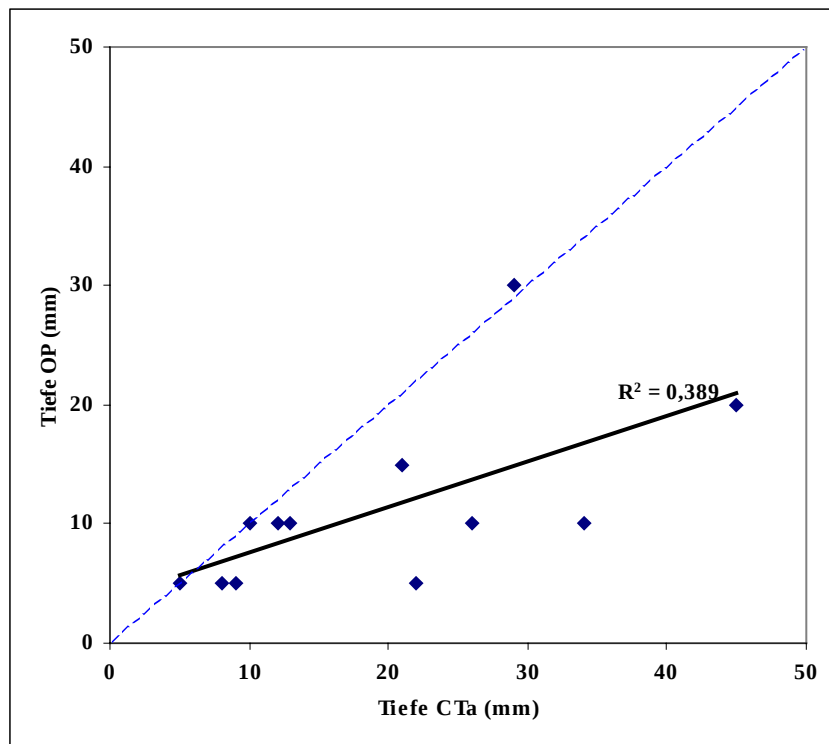


Abbildung 7 Vergleich der intraoperativ und computertomografisch gemessenen Tiefe der Nebennierenreste

Die schwarze Linie repräsentiert die Regressionsgerade, die blaue Diagonale eine Hilfslinie: Bei Messwerten, die auf der blauen Diagonale liegen, stimmen intraoperativer und computertomografischer Messwert überein. Bei Messpunkten oberhalb der Diagonale wurde die Tiefe des Nebennierenrestes intraoperativ größer, bei Messpunkten unterhalb der Diagonale kleiner als in der Computertomografie bestimmt.

CTa, Computertomografie zwischen 3. und 5. postoperativen Tag; OP, Operation; R^2 , Bestimmtheitsmaß

3.1.3 Breitenausdehnung der Nebennierenreste

Die computertomografisch gemessene Breite der Nebennierenreste lag zwischen 3 mm und 21 mm (Median 8 mm), die intraoperativ bestimmte Breite zwischen 4 mm und 10 mm (Median 7,5 mm). Die Breite der Nebennierenreste wurde intraoperativ in sechs von 12 Fällen zwischen 1 mm und 13 mm (17 % und 72 %) kleiner und in fünf Fällen zwischen 1 mm und 6 mm (11 % und 150 %) größer als in der Computertomografie gemessen. In einem Fall wurde die gleiche Breite mit beiden Methoden bestimmt (Tabelle 5).

Tabelle 5 Computertomografisch und intraoperativ gemessene Breite der Nebennierenreste mit absoluter und relativer Messwertabweichung

Patient	Breite OP (mm)	Breite CTa (mm)	Absolute Abweichung der OP- Messung von der CT-Messung (mm)*	Relative Abweichung der OP- Messung von der CT-Messung (%)*	Hämatom-grad CTa
1	5	6	-1	-17	2
2	10	12	-2	-17	2
3a	10	21	-11	-52	2
3b	10	9	+1	+11	2
4	5	8	-3	-38	1
5	5	5	0	0	1
6	4	3	+1	+33	1
7	10	8	+2	+25	4
8	10	4	+6	+150	1
9	5	7	-2	-29	0
10	5	18	-13	-72	0
11	10	9	+1	+11	3
MW	7,4	9,2	-1,8	0,4	
STABW	2,7	5,4	5,3	56,6	
Median	7,5	8,0	-0,5	-8,5	

CT, Computertomografie; CTa, Computertomografie zwischen 3. und 5. postoperativen Tag; MW, Mittelwert; STABW, Standardabweichung; OP, Operation;

*, negatives Vorzeichen: intraoperativ kleiner als in der CT gemessen, positives Vorzeichen: intraoperativ größer als in der CT gemessen

Eine signifikante Korrelation bestand zwischen der intraoperativen und der computertomografischen Messung der Breite der Nebennierenreste nicht ($p = 0,367$). Der Mittelwertunterschied war nicht signifikant ($p = 0,338$).

Die Breite größerer Nebennierenreste wurde intraoperativ häufiger kleiner gemessen. Kleinere Reste wurden intraoperativ sowohl kleiner als auch größer gemessen.

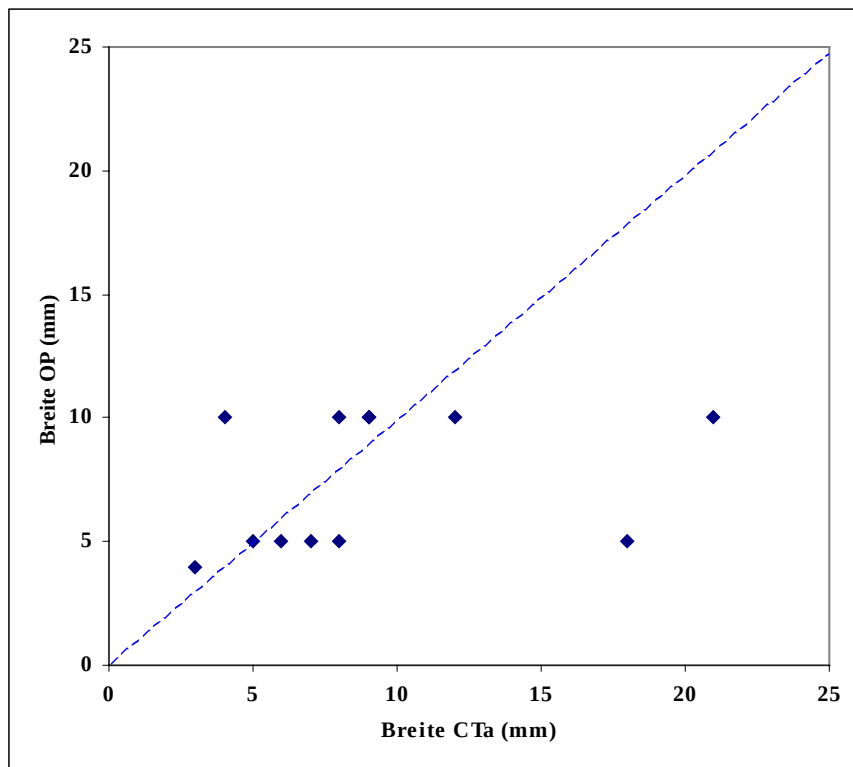


Abbildung 8 Vergleich der intraoperativ und computertomografisch gemessenen Breite der Nebennierenreste

Da die Daten nicht über gesamten Wertebereich verteilt sind, erfolgte keine Regression. Die blaue Diagonale ist eine Hilfslinie: Bei Messwerten, die auf der blauen Diagonale liegen, stimmen intraoperativer und computertomografischer Messwert überein. Bei Messpunkten oberhalb der Diagonale wurde die Breite des Nebennierenrestes intraoperativ größer, bei Messpunkten unterhalb der Diagonale kleiner als in der Computertomografie bestimmt. Das Wertepaar (9; 10) wurde zweimal ermittelt und wird im Diagramm durch einen gemeinsamen Datenpunkt repräsentiert.

CTa, Computertomografie zwischen 3. und 5. postoperativen Tag; OP, Operation;

3.1.4 Volumen der Nebennierenreste

Die Ergebnisse der Volumenberechnung der Nebennierenreste aus den intraoperativ gewonnenen Daten lagen zwischen 0,1 ml und 5,0 ml (Median 0,4 ml), die aus den computertomografisch erhaltenen Daten zwischen 0,1 ml und 12,2 ml (Median 1,6 ml).

Die Volumina der Nebennierenreste wurden aus den intraoperativ erhobenen Daten in zehn von 12 Fällen zwischen 0,3 ml und 7,2 ml (29 % und 96 %) kleiner und in einem Fall um 1,1 ml (73%) größer als mittels CT bestimmt. In einem Fall ergab sich kein Unterschied zwischen beiden Methoden. Die Messwertepaare und ihre Differenzen sind in Tabelle 6 ersichtlich.

Tabelle 6 Aus computertomografischen und intraoperativen Messwerten berechnetes Volumen der Nebennierenreste mit absoluter und relativer Messwertabweichung

Patient	Volumen OP (ml)	Volumen CTa (ml)	Absolute Abweichung der OP-Messung von der CT-Messung (ml)*	Relative Abweichung der OP-Messung von der CT-Messung (%)*	Hämatomgrad CTa
1	1,5	2,1	-0,6	-28,6	2
2	5,0	12,2	-7,2	-59,0	2
3a	1,0	2,3	-1,3	-56,5	2
3b	0,5	0,8	-0,3	-37,5	2
4	1,3	5,2	-3,9	-75,0	1
5	0,3	0,6	-0,3	-50,0	1
6	0,1	0,1	0,0	0,0	1
7	0,4	0,7	-0,3	-42,9	4
8	2,6	1,5	+1,1	+73,3	1
9	0,3	1,6	-1,3	-81,3	0
10	0,2	4,8	-4,6	-95,8	0
11	0,1	0,5	-0,4	-80,0	3
MW	1,1	2,7	-1,6	-44,4	
STABW	1,4	3,4	2,4	45,5	
Median	0,4	1,6	-0,5	-53,3	

CT, Computertomografie; CTa, Computertomografie zwischen 3. und 5. postoperativen Tag; MW, Mittelwert; STABW, Standardabweichung; OP, Operation

*, negatives Vorzeichen: intraoperativ kleiner als in der CT gemessen, positives Vorzeichen: intraoperativ größer als in der CT gemessen

Die Korrelation zwischen intraoperativ und computertomografisch bestimmtem Volumen war signifikant ($p = 0,004$). Der Wilcoxon-Test ergab einen signifikanten Mittelwertunterschied ($p = 0,009$).

Die Volumina aus den computertomografisch ermittelten Messdaten nahmen mit zunehmender Nebennierenrestgröße gegenüber den Volumina aus den intraoperativ erhaltenen Daten zu. Die Daten sind in Abbildung 9 in einem Punktediagramm grafisch veranschaulicht.

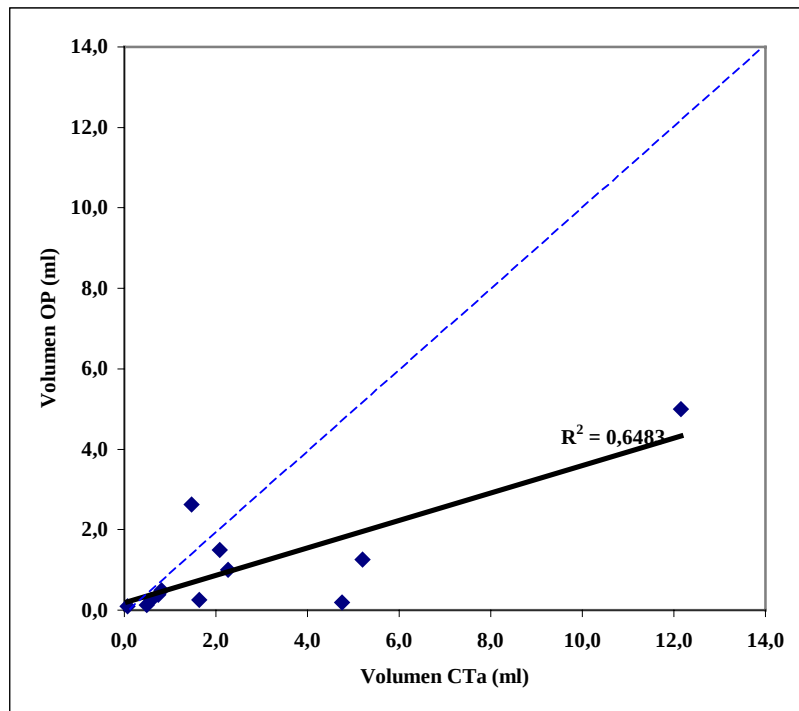


Abbildung 9 Vergleich des intraoperativ und computertomografisch bestimmten Volumens der Nebennierenreste

Die schwarze Linie repräsentiert die Regressionsgerade, die blaue Diagonale eine Hilfslinie: Bei Messwerten, die auf der blauen Diagonale liegen, stimmen intraoperativ und computertomografisch bestimmtes Volumen überein. Bei Messpunkten oberhalb der Diagonale wurde das Volumen des Nebennierenrestes intraoperativ größer, bei Messpunkten unterhalb der Diagonale kleiner als in der Computertomografie bestimmt. Die Wertepaare (0,5; 0,1) und (0,6; 0,3) sowie (0,7; 0,4) und (0,8; 0,5) überlagern sich aufgrund ihres geringen Abstandes partiell.

CTa, Computertomografie zwischen 3. und 5. postoperativen Tag; OP, Operation; R^2 , Bestimmtheitsmaß

3.1.5 Messwertabweichung und Hämatom in der frühpostoperativen CT

Für das postoperative Hämatom wurden mit zunehmender Ausprägung die Grade 0 bis 4 definiert (siehe Tabelle 3). Die Zuordnung zu den Patienten erfolgte in der letzten Spalte der Tabellen 3 - 6.

Zwischen den Messwertabweichungen und dem postoperativen Hämatom ließ sich kein Zusammenhang aufzeigen. Relative Abweichungen der intraoperativen Messungen von mehr als 50 % im Vergleich zur computertomografisch bestimmten Größe traten sowohl bei geringem als auch ausgeprägtem Hämatom auf (Tabelle 7).

Tabelle 7 Prozentuale Messwertabweichung zwischen intraoperativer und computertomografischer Messung und Hämatomgrad

Hämatomgrad CTa	Anzahl der Untersuchungen	Höhe (%)*	Tiefe (%)*	Breite (%)*	Volumen (%)*
0	2	-41 (-38- -44)	-67 (-62- -72)	-50,5 (-29- -72)	-88,55 (-81,3- -95,8)
1	4	+12 (-44- +67)	-30,8 (-+71- 0)	36,3 (-38- +150)	-12,93 (-75- +73,3)
2	4	-9,75 (-44- +11)	-17,5 (-56- +3)	-18,8 (-52-+11)	-45,4 (-59- -28,6)
3	1	-58	-44	+11	-80
4	1	-59	0	+25	-42,9

Angegeben sind die Mittelwerte, in Klammern die Minimal- und Maximalwerte der Messwertabweichungen zwischen intraoperativer und computertomografischer Messung.

CTa, Computertomografie zwischen 3. und 5. postoperativen Tag; *, negatives Vorzeichen: intraoperativ kleiner als in der CT gemessen, positives Vorzeichen: intraoperativ größer als in der CT gemessen

3.2 Computertomografische Untersuchungen zur Größenveränderung der Nebennierenreste und der kontralateralen Nebennieren

Bei acht Patienten wurden 11 Nebennierenreste, sieben davon rechts, vier davon auf der linken Seite untersucht. Von den acht Patienten wurden zwei Patienten (die Patienten 4 und 5) metachron bilateral subtotal und ein Patient (Patient 3) synchron bilateral adrenaletomiert.

Bei drei Patienten wurden nach unilateral subtotaler Adrenaletomie auch die kontralateral jeweils links gelegenen, unversehrten Nebennieren vermessen.

Bei den Nebennierenresten zeigten die Messwerte für die Parameter Höhe, Tiefe, Breite und das Volumen überwiegend geringe Zunahmen im Verlauf der ersten drei postoperativen Monate. Die Höhe der Nebennierenreste nahm von durchschnittlich 25,7 mm auf 27,2 mm, die Tiefe von 20,1 mm auf 20,5 mm, die Breite der Nebennierenreste von 9,1 mm auf 9,6 mm zu. Das Volumen zeigte im Mittel einen Zuwachs von 3,2 ml auf 3,7 ml.

Bei den kontralateral gelegenen unversehrten Nebennieren war im Mittel eine Volumenzunahme von 4,9 ml auf 5,0 ml zu sehen.

Die Mittelwertunterschiede waren bei den Nebennierenresten und den kontralateralen Nebennieren statistisch allerdings nicht signifikant. Die entsprechenden Daten sind in den folgenden Tabellen 8 - 11 angegeben.

3.2.1 Höhenausdehnung der Nebennierenreste und der kontralateralen Nebennieren

Die Höhe der Nebennierenreste wurde computertomografisch drei Monate postoperativ in sechs von 11 Fällen zwischen 5 % und 67 % größer im Vergleich zur frühpostoperativen Messung bestimmt. In zwei Fällen zeigte sich keine Messwertdifferenz. In zwei von 11 Fällen wurde die Höhe in der CTb 11 % und 9 % kleiner als in der frühpostoperativen CT gemessen. Die Höhe der kontralateralen Nebenniere wurde in der CTb in einem Fall um 4 % größer, in einem Fall gleich und in einem Fall um 3% kleiner gemessen als in der CTa (Tabelle 8).

Tabelle 8 Computertomografisch gemessene Höhe der Nebennierenreste und der kontralateralen Nebennieren frühpostoperativ und drei Monate postoperativ

Nebennierenreste n=11				Kontralaterale Nebennieren n=3		
Patient	Höhe CTa (mm)	Höhe CTb (mm)*		Höhe CTa (mm)	Höhe CTb (mm)*	
1	24	24	(± 0)	Z. n. totaler Adrenalektomie re.		
2	45	53	(+18 %)	Z. n. totaler Readrenalektomie li.		
3a	18	24	(+33 %)	subtotale Adrenalektomie		
3b	18	16	(-11 %)	bds. synchron		
4a	16	18	(+13%)	subtotale Adrenalektomie		
4b	40	42	(+5 %)	bds. metachron		
5a	48	48	(± 0)	subtotale Adrenalektomie		
5b	18	20	(+11 %)	bds. metachron		
6a/b	6	10	(+67 %)	53	55	(+4 %)
8a/b	35	32	(-9 %)	39	39	(± 0)
11a/b	12	12	(± 0)	36	35	(-3 %)
MW	25,7	27,2	Wilcoxon-	42,7	43,0	Wilcoxon-
STABW	14,2	14,7	Test:	9,1	10,6	Test:
Median	18,0	24,0	p = 0,172	39,0	39,0	p = 1,000

Bei Patienten mit bilateraler Organerhaltung wurden die rechte Seite mit Patientennummer und „a“, die linke Seite mit Patientennummer und „b“ gekennzeichnet. Die aktuell operierte Seite wurde fett gedruckt.

* in Klammern - relative Änderung im Vergleich zur ersten Computertomografie

bds., beidseits; CTa, Computertomografie zwischen 3. und 5. postoperativen Tag; CTb, Computertomografie drei Monate nach Operation; li., links; MW, Mittelwert; rechts; STABW, Standardabweichung

3.2.2 Tiefenausdehnung der Nebennierenreste und der kontralateralen Nebennieren

Die Tiefe der Nebennierenreste wurde drei Monate postoperativ in fünf von 11 Fällen zwischen 3 % und 25 % größer im Vergleich zur frühpostoperativen Messung bestimmt.

In drei von 11 Fällen wurde die Tiefe zwischen 8 % und 33 % kleiner als in der frühpostoperativen CT gemessen. In drei Fällen trat keine Größendifferenz auf.

Die Tiefe der kontralateralen Nebenniere war in der CT drei Monate postoperativ in einem Fall um 4 % größer, in einem Fall unverändert und in einem Fall um 8 % kleiner als in der frühpostoperativen CT. Die Daten sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9 Computertomografisch gemessene Tiefe der Nebennierenreste und der kontralateralen Nebennieren frühpostoperativ und drei Monate postoperativ

Nebennierenreste n=11				Kontralaterale Nebennieren n=3		
Patient	Tiefe CTa (mm)	Tiefe CTb (mm)*		Tiefe CTa (mm)	Tiefe CTb (mm)*	
1	29	30	(+3 %)	Z. n. totaler Adrenalektomie re.		
2	45	45	(± 0)	Z. n. totaler Readrenalektomie li.		
3a	12	11	(-8 %)	subtotale Adrenalektomie		
3b	10	10	(± 0)	bds. synchron		
4a	13	13	(± 0)	subtotale Adrenalektomie		
4b	34	37	(+9 %)	bds. metachron		
5a	27	29	(+7 %)	subtotale Adrenalektomie		
5b	13	14	(+8 %)	bds. metachron		
6a/b	8	10	(+25 %)	23	23	(± 0)
8a/b	21	20	(-5 %)	24	25	(+4 %)
11a/b	9	6	(-33 %)	38	35	(-8 %)
MW	20,1	20,5	Wilcoxon-	28,3	27,7	Wilcoxon-
STABW	12,2	12,9	Test	8,4	6,4	Test
Median	13,0	14,0	p = 0,477	24,0	25,0	p = 1,000

Bei Patienten mit bilateraler Organerhaltung wurden die rechte Seite mit Patientennummer und „a“, die linke Seite mit Patientennummer und „b“ gekennzeichnet. Die aktuell operierte Seite wurde fett gedruckt.

*in Klammern - relative Änderung im Vergleich zur ersten Computertomografie

bds., beidseits; CTa, Computertomografie zwischen 3. und 5. postoperativen Tag; CTb, Computertomografie drei Monate nach Operation; li., links; MW, Mittelwert; re., rechts; STABW, Standardabweichung

3.2.3 Breitenausdehnung der Nebennierenreste und der kontralateralen Nebennieren

Die Breite der Nebennierenreste wurde drei Monate postoperativ in sechs von 11 Fällen ohne Größenänderung im Vergleich zur frühpostoperativen CT bestimmt. In vier von 11 Fällen wurde die Breite zwischen 11 % und 14 % größer und in einem von 11 Fällen um 25 % kleiner gemessen.

Die Breite der kontralateralen Nebenniere wurde in der CTb in zwei von drei Fällen ohne Änderung und in einem Fall um 10 % größer im Vergleich zur Ausgangsgröße in der CTa bestimmt. Die Messdaten sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10 Computertomografisch gemessene Breite der Nebennierenreste und der kontralateralen Nebennieren frühpostoperativ und drei Monate postoperativ

Nebennierenreste n=11				Kontralaterale Nebennieren n=3		
Patient	Breite CTa (mm)	Breite CTb (mm)*		Breite CTa (mm)	Breite CTb (mm)*	
1	6	6	(± 0)	Z. n. totaler Adrenalektomie re.		
2	12	12	(± 0)	Z. n. totaler Readrenalektomie li.		
3a	21	24	(+14 %)	subtotale Adrenalektomie		
3b	9	10	(+11 %)	bds. synchron		
4a	9	10	(+11 %)	subtotale Adrenalektomie		
4b	8	8	(± 0)	bds. metachron		
5a	14	15	(+7%)	subtotale Adrenalektomie		
5b	5	5	(± 0)	bds. metachron		
6a/b	3	3	(± 0)	7	7	(± 0)
8a/b	4	3	(-25 %)	8	8	(± 0)
11a/b	9	9	(± 0)	10	11	(+10 %)
MW	9,1	9,6	Wilcoxon-	8,3	8,7	Wilcoxon-
STABW	5,1	6,1	Test:	1,5	2,1	Test:
Median	9,0	9,0	p = 0,250	8,0	8,0	p = 1,000

Bei Patienten mit bilateraler Organerhaltung wurden die rechte Seite mit Patientennummer und „a“, die linke Seite mit Patientennummer und „b“ gekennzeichnet. Die aktuell operierte Seite wurde fett gedruckt. Bei Patient 5, 6, 8, 11 ergab sich die Breite der kontralateralen Nebenniere aus der Addition der Breite des medialen und lateralen Schenkels.

* in Klammern - relative Änderung im Vergleich zur ersten Computertomografie

bds., beidseits; CTa, Computertomografie zwischen 3. und 5. postoperativen Tag; CTb, Computertomografie drei Monate nach Operation; li., links; MW, Mittelwert; re., rechts; STABW, Standardabweichung

3.2.4 Volumen der Nebennierenreste und der kontralateralen Nebennieren

Die Volumina der Nebennierenreste wurden im Verlauf von drei Monaten postoperativ in acht von 11 Fällen zwischen 4,8 % und 128,6 % größer und in zwei von 11 Fällen um je 40 % des Ausgangsvolumens in der CTa kleiner bestimmt. In einem Fall lag keine Differenz vor.

Bei allen drei kontralateralen Nebennieren wurde das Volumen nach drei Monaten zwischen 1,5 % und 4,7 % größer bestimmt als in der CTa. Die Daten sind in Tabelle 11 einzusehen.

Tabelle 11 Berechnetes Volumen der Nebennierenreste und der kontralateralen Nebennieren aus den Messwerten der frühpostoperativen und drei Monate postoperativ durchgeführten Computertomografie

Patient	Nebennierenreste n=11			Kontralaterale Nebennieren n=3		
	Volumen CTa (ml)	Volumen CTb (ml)*		Volumen CTa (ml)	Volumen CTb (ml)*	
1	2,1	2,2	(+4,8 %)			Z. n. totaler Adrenalektomie re.
2	12,2	14,3	(+17,2 %)			Z. n. totaler Readrenalektomie li.
3a	2,3	3,1	(+34,8 %)			subtotale Adrenalektomie
3b	0,8	0,8	(± 0)			bds. synchron
4a	1,0	1,2	(+20 %)			subtotale Adrenalektomie
4b	5,2	6,6	(+26,9 %)			bds. metachron
5a	8,8	10,1	(+14,8 %)			subtotale Adrenalektomie
5b	0,6	0,7	(+16,7 %)			bds. metachron
6a/b	0,07	0,16	(+128,6 %)	4,3	4,5	(+4,7 %)
8a/b	1,5	0,9	(-40 %)	3,7	3,9	(+5,4 %)
11a/b	0,5	0,3	(-40 %)	6,6	6,7	(+1,5 %)
MW	3,2	3,7	Wilcoxon-	4,9	5,0	Wilcoxon-
STABW	3,9	4,7	Test:	1,5	31,5	Test:
Median	1,5	1,2	p = 0,08	4,3	4,5	p = 0,250

Bei Patienten mit bilateraler Organerhaltung wurden die rechte Seite mit Patientenummer und „a“, die linke Seite mit Patientenummer und „b“ gekennzeichnet. Die aktuell operierte Seite wurde fett gedruckt.

* in Klammern - relative Änderung im Vergleich zur CTa

bds., beidseits; CTa, Computertomografie zwischen 3. und 5. postoperativen Tag; CTb, Computertomografie drei Monate nach Operation; li., links; MW, Mittelwert; re., rechts; STABW, Standardabweichung

Bezogen auf die Nebennierenrestgröße zeigten vier von den acht Resten unter 3 ml eine absolute Volumenzunahme zwischen 0,09 ml (128,6 %) und 0,8 ml (34,8 %) und zwei dieser Reste eine Volumenabnahme um 0,2 ml und 0,6 ml (je 40 %). Ein Nebennierenrest unter 3 ml Größe zeigte keine Größenänderung. Die absoluten Volumina der Nebennierenreste über 3 ml nahmen deutlicher um 1,3 ml, 1,4 ml und 2,1 ml zu (Tabelle 11, Abbildung 10).

Bei den kontralateralen, unberührten Nebennieren sind geringe Zunahmen zwischen 0,1 und 0,2 ml zu verzeichnen. Die absoluten Volumina der Nebennierenreste und kontralateralen Nebennieren frühpostoperativ und drei Monate postoperativ sind in der Abbildungen 10 dargestellt.

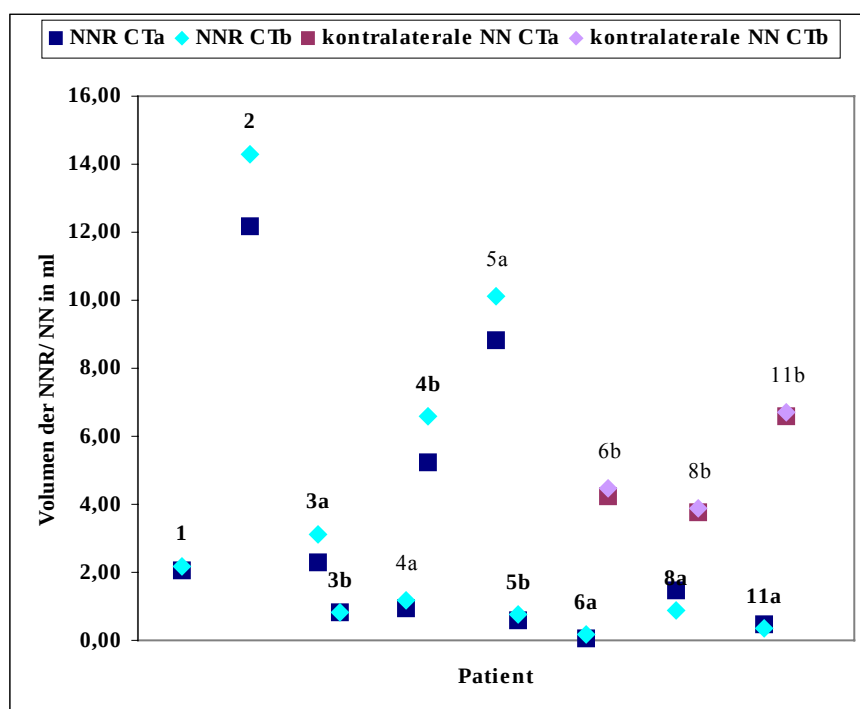


Abbildung 10 Veränderung des Volumens der Nebennierenreste und kontralateralen Nebennieren im Zeitraum von drei Monaten postoperativ

Bei Patienten mit bilateraler Organerhaltung wurden die rechte Seite mit Patientennummer und „a“, die linke Seite mit Patientennummer und „b“ gekennzeichnet. Die aktuell operierte Seite wurde fett gedruckt.

CTa, Computertomografie zwischen 3. und 5. postoperativen Tag; CTb, Computertomografie drei Monate nach Operation; NN, Nebenniere; NNR, Nebennierenrest

Die größten relativen Volumenänderungen von 128,6 % (0,09 ml) und 34,8 % (0,8 ml) waren bei zwei Nebennierenresten unter 3 ml zu verzeichnen. Eine Abnahme des Ausgangsvolumens zeigte sich ebenfalls bei zwei Nebennierenresten unter 3 ml um je 40 % (0,6 ml, 0,2 ml).

Alle kontralateral aktuell unberührten Nebennierenreste und Nebennieren wurden in der CT drei Monate nach subtotaler Adrenalektomie der Gegenseite zwischen 1,5 % und 20 % größer gemessen als frühpostoperativ (Tabelle 11, Abbildung 10). Die größte relative Zunahme von 20 % zeigte der kleinste kontralaterale, aktuell unberührte Nebennierenrest bei einer Ausgangsgröße von 1 ml. Die kleinste relative Volumenveränderung von 1,5 % war bei einem mittleren Ausgangsvolumen von 6,6 ml zu sehen.

Zwischen der relativen Volumenänderung der Nebennierenreste im Verlauf der ersten drei postoperativen Monate und ihrer postoperativen Ausgangsgröße ($p = 0,896$) sowie dem postoperativen Nebennierengesamtvolumen ($p = 0,927$) war keine statistisch signifikante Korrelation nach Pearson nachweisbar (Abbildung 11, 12).

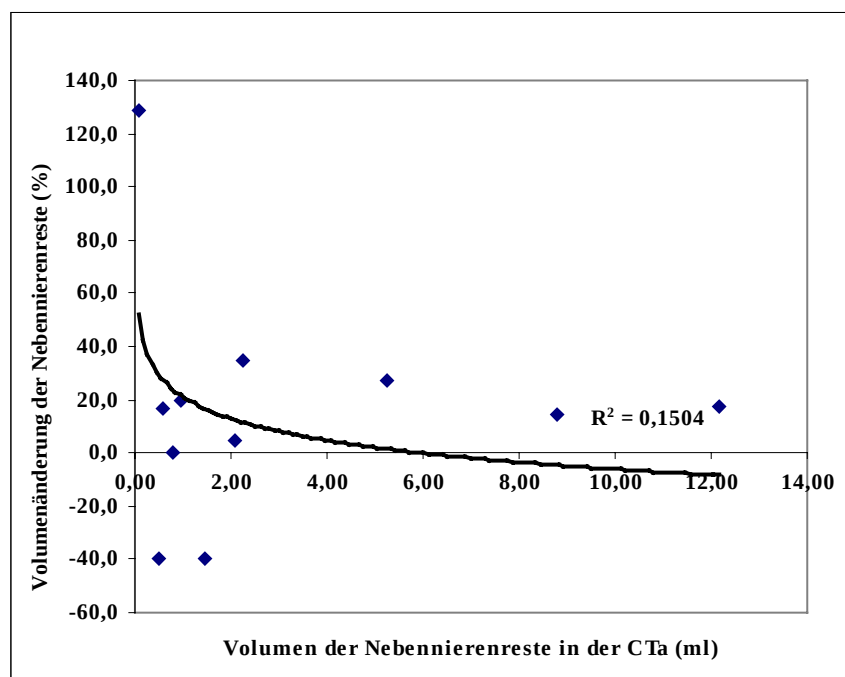


Abbildung 11 **Relative Volumenänderung der Nebennierenreste in Abhängigkeit von ihrer postoperativen Ausgangsgröße**

CTa, Computertomografie zwischen 3. und 5. postoperativen Tag; R^2 , Bestimmtheitsmaß

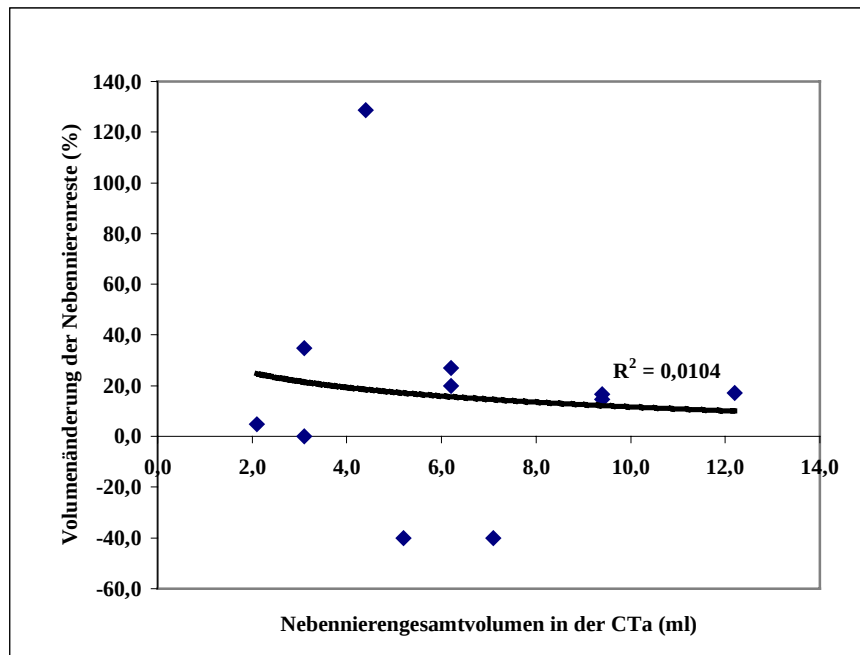


Abbildung 12 **Relative Volumenänderung der Nebennierenreste in Abhängigkeit vom postoperativen Nebennierengesamtvolumen**

CTa, Computertomografie zwischen 3. und 5. postoperativen Tag; R^2 , Bestimmtheitsmaß

3.2.5 Nebennierengesamtvolumen

Das Nebennierengesamtvolumen lag frühpostoperativ zwischen 2,1 ml und 12,2 ml, drei Monate postoperativ zwischen 2,2 ml und 14,3 ml.

Den größten Zuwachs des Gesamtvolumens wiesen mit je 25,8 % Ausgangsvolumina von 3,1 ml und von 6,2 ml auf. Der kleinste Nebennierenrest von 2,1 ml zeigte die zweitgeringste relative Zunahme des Nebennierengesamtvolumens um 4,8 %.

Zwischen dem frühpostoperativ bestimmten Nebennierengesamtvolumen und der relativen Gesamtvolumenänderung innerhalb der ersten drei postoperativen Monate konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ($p = 0,691$). Der Mittelwertunterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,086$).

Tabelle 12 Nebennierengesamtvolumen frühpostoperativ und drei Monate postoperativ mit relativer Volumenänderung

	NN-Gesamtvolumen CTa (ml)	NN-Gesamtvolumen CTb (ml)	Relative Volumenänderung (%)*	Patient
	2,1	2,2	+4,8	1
	3,1	3,9	+25,8	5
	4,4	4,6	+4,5	7
	5,2	4,8	-7,7	6
	6,2	7,8	+25,8	3
	7,1	7,0	-1,4	8
	9,4	10,8	+14,9	4
	12,2	14,3	+17,2	2
MW	6,2	6,9	10,5	
STABW	3,3	4,0	12,4	
Median	5,7	5,9	11,4	

CTa, Computertomografie zwischen 3. und 5. postoperativen Tag; CTb, Computertomografie drei Monate nach Operation; NN, Nebenniere

*, negatives Vorzeichen: Volumenzunahme, positives Vorzeichen: Volumenabnahme

3.3 Adrenokortikale Stresskompetenz

3.3.1 Adrenokortikale Stresskompetenz im postoperativen Verlauf

Am ersten postoperativen Tag fiel der ACTH-Test bei sieben von 11 subtotal adrenalektomierten Patienten pathologisch aus (Abbildung 13). Darunter waren vier der fünf bilateral operierten Patienten und drei der sechs unilateral subtotal adrenalektomierten Patienten. Patient 1 zeigte bereits präoperativ eine eingeschränkte Stimulierbarkeit der Nebennierenrinde.

Drei Monate postoperativ war bei noch zwei der insgesamt 11 Patienten ein pathologischer ACTH-Test zu verzeichnen (Abbildung 13). Diese beiden Patienten waren bilateral operiert worden: Patient 1 unterzog sich bei metachron aufgetretenen bilateralen Phäochromozytomen im Rahmen einer VHL-Erkrankung einer subtotalen Adrenalektomie links bei Z. n. totaler Adrenalektomie rechts. Patient 3 wurde bei bilateralen Phäochromozytomen bei MEN 2a synchron bilateral subtotal adrenalektomiert.

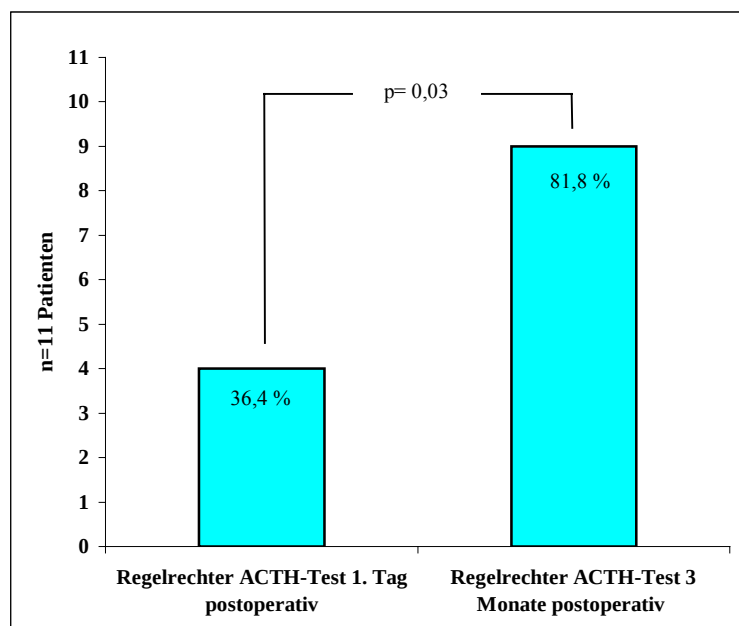


Abbildung 13 Patienten mit regelrechtem ACTH-Test am ersten Tag und drei Monate nach subtotaler Adrenalektomie

Als regelrechtes Testergebnis wurde ein basaler oder stimulierter Serumkortisolspiegel von >550 nmol/l gewertet. Der χ^2 -Test zeigte einen signifikanten Unterschied ($p = 0,03$) zwischen den frühpostoperativ und drei Monate postoperativ auffälligen Patienten. ACTH, Adrenokortikotropes Hormon; n, Anzahl

3.3.2 Korrelation von adrenokortikaler Stresskompetenz und Nebennierenrestvolumen

Eine eingeschränkte Stimulierbarkeit der Nebennierenrinde zeigte sich am ersten postoperativen Tag sowohl bei kleinen als auch bei großen Nebennierengesamtvolumina. Der pathologische ACTH-Test persistierte bei Gesamtvolumina kleiner 3,5 ml auch drei Monate postoperativ. Die Patienten mit Nebennierengesamtvolumina von mehr als 3,5 ml zeigten drei Monate postoperativ eine regelrechte Kortisolsekretion (Tabelle 13, Abbildung 14, 15).

Tabelle 13 Nebennierengesamtvolumina frühpostoperativ und drei Monate postoperativ mit maximal stimulierten Kortisolwerten

	NN-Gesamtvolumen CTa (ml)	NN-Gesamtvolumen CTb (ml)	Kortisol max. 1. Tag postop. (nmol/l)	Kortisol max. 3 Mon. postop. (nmol/l)	Patient
	2,1	2,2	114	362	1
	3,1	3,9	310	423	3
	3,9	n. b.	480	624	7
	4,4	4,6	650	699	6
	5,2	4,8	853	897	8
	6,2	7,8	664	984	4
	7,1	7,0	467	802	11
	9,4	10,8	485	589	5
	11,8	n. b.	467	626	9
	12,2	14,3	473	791	2
	12,3	n. b.	856	878	10
MW	6,2	6,9	529,0	693,3	
STABW	3,3	4,0	219,1	199,3	
Median	5,7	5,9	480	699	

Die pathologischen Kortisolwerte (<550 nmol/l) sind rot dargestellt.

Drei Patienten (Patient 7, 9, 10) standen zur CT-morphologischen Nachuntersuchung nicht zur Verfügung.

CTa, Computertomografie zwischen 3. und 5. postoperativen Tag; CTb, Computertomografie drei Monate nach Operation; max., maximal; MW, Mittelwert; Mon., Monate; NN, Nebennieren; n. b., nicht bestimmt; postop., postoperativ; STABW, Standardabweichung

Adrenokortikale Stresskompetenz und Nebennierenrestvolumen am ersten postoperativen Tag

Die drei Patienten mit dem kleinsten Nebennierenrestvolumen (Patient 1, 3 und 7) wiesen am ersten postoperativen Tag die geringsten Serumkortisolwerte im Stimulationstest auf. Von den drei Patienten mit den größten Nebennierenrestvolumen fiel der frühpostoperative ACTH-Test bei zwei Patienten (Patient 2 und 9) pathologisch aus. Zwischen dem postoperativ verbliebenen Nebennierengesamtvolumen und dem maximal stimuliertem Serumkortisol am ersten postoperativen Tag konnte nach Pearson keine signifikante Korrelation ($p = 0,263$) nachgewiesen werden.

Die beiden Patienten mit nur unilateralem Nebennierenrest (Patient 1 und 2) zeigten am ersten postoperativen Tag laborchemisch keine ausreichende Stresskompetenz.

Von den drei Patienten mit bilateralem Nebennierenrest wurden zwei Patienten pathologisch getestet (Patient 3 und 5).

Drei der sechs Patienten mit unilateralem Nebennierenrest und kontralateraler vollständiger Nebenniere zeigten frühpostoperativ einen pathologischen ACTH-Test.

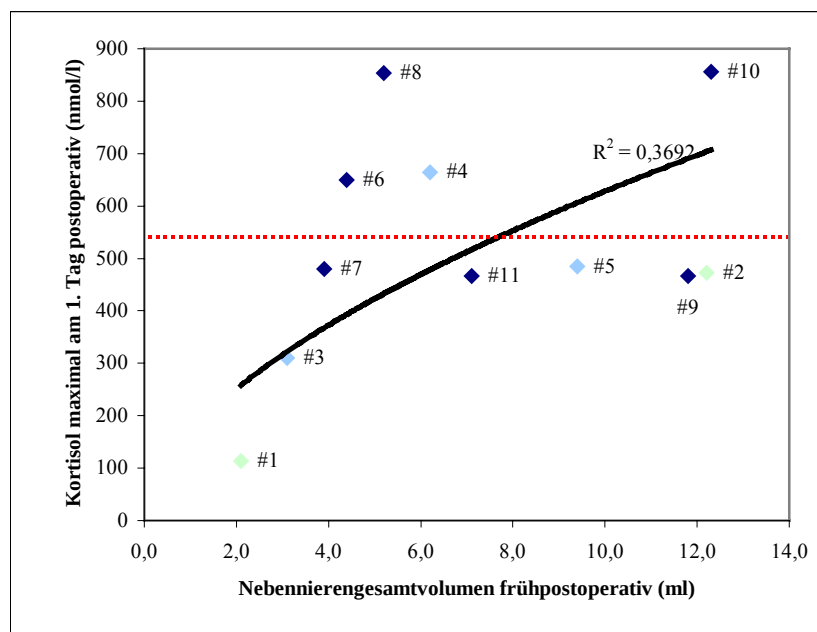


Abbildung 14 Postoperatives Nebennierengesamtvolumen und maximal stimulierter Kortisolwert am ersten Tag postoperativ

Die rote unterbrochene Linie markiert den Grenzwert von 550 nmol/l für einen regelrechten ACTH Test (stimuliertes Serumkortisol > 550 nmol/l).

#, Patientennummer; ; R^2 , Bestimmtheitsmaß

- ◆ bilaterale (totale und subtotale) Adrenalektomie mit unilateralem Nebennierenrest
- ◆ bilaterale subtotale Adrenalektomie mit bilateralem Nebennierenrest
- ◆ unilaterale subtotale Adrenalektomie mit unilateralem Nebennierenrest und kontralateraler vollständiger Nebenniere

Adrenokortikale Stresskompetenz und Nebennierenrestvolumen drei Monate postoperativ

Drei Monate postoperativ wiesen alle neun Patienten, deren postoperatives Nebennierengesamtvolumen über 3,5 ml lag eine ausreichende Kortisolproduktion der Nebennierenrinde auf (Abbildung 15).

Von den beiden Patienten mit unilateralem Nebennierenrest (Patient 1 und 2) zeigte nur die Patientin mit dem größeren Restvolumen drei Monate postoperativ eine regelrechte Stimulierbarkeit der Kortisolproduktion.

Von den drei Patienten mit bilateralem Nebennierenrest zeigten zwei Patienten (Patient 4 und 5) normale Kortisolwerte im Stimulationstest. Patient 3 wurde bei dem zweitkleinsten Nebennierenrestvolumen von 3,1 ml pathologisch getestet.

Alle sechs Patienten mit unilateralem Nebennierenrest und unilateraler vollständiger Nebenniere zeigten drei Monate postoperativ regelrechte ACTH-Tests.

Zwischen dem postoperativ verbliebenen Nebennierengesamtvolumen und dem maximal stimuliertem Serumkortisol drei Monate postoperativ ließ sich nach Pearson keine statistisch signifikante Korrelation ($p = 0,186$) nachweisen.

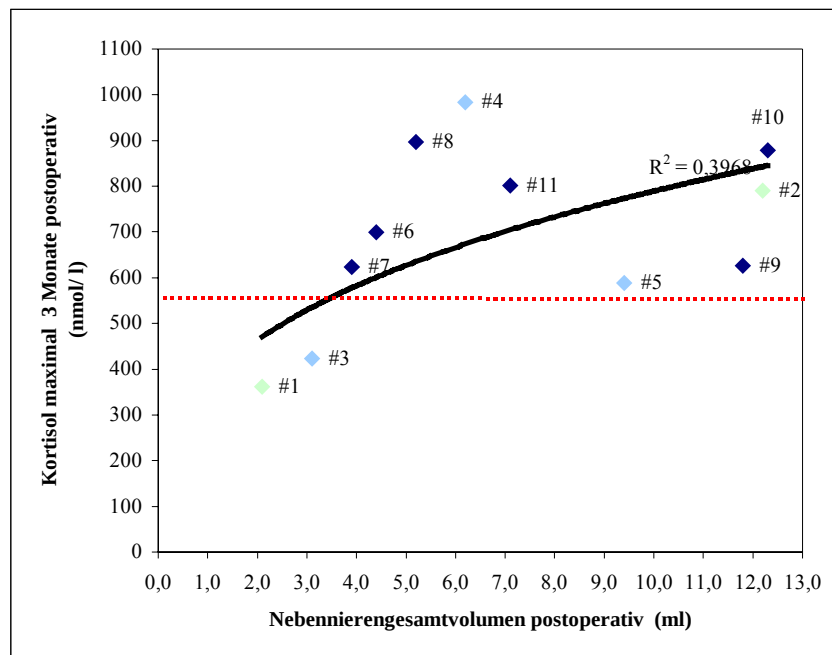


Abbildung 15 Postoperatives Nebennierengesamtvolumen und maximal stimulierter Kortisolwert drei Monate postoperativ

Die rote unterbrochene Linie markiert den Grenzwert von 550 nmol/l für einen regelrechten ACTH-Test (stimuliertes Serumkortisol > 550 nmol/l).

#, Patientennummer; R^2 , Bestimmtheitsmaß

- ◇ bilaterale (totale und subtotale) Adrenalectomie mit unilateralem Nebennierenrest
- ◇ bilaterale subtotale Adrenalectomie mit bilateralem Nebennierenrest
- ◆ unilaterale subtotale Adrenalectomie mit unilateralem Nebennierenrest und kontralateraler vollständiger Nebenniere

4 Diskussion

4.1 Bedeutung und Indikation der subtotalen Adrenalektomie

Die minimal-invasive Adrenalektomie hat sich in der heutigen modernen Nebennierenchirurgie von benignen Nebennierentumoren bis zu einer Größe von 6 cm als Standardverfahren etabliert (59, 72). An vielen endokrin-chirurgischen Zentren stellt die subtotale Adrenalektomie beim hereditären Phäochromozytom den Therapiestandard dar (11, 54, 73).

Phäochromozytome sind seltene Tumoren, deren Inzidenz bei Patienten mit sekundärer Hypertonie mit unter 1 % angegeben wird (18). Sie gehen von den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks aus und sind wie die Paragangliome (extraadrenale Phäochromozytome) neuroektodermalen Ursprungs. Die Seltenheit dieser Tumoren, welche heute die Hauptindikation zur organerhaltenden Adrenalektomie darstellen, erklärt die relativ kleinen Patientenkollektive der vorliegenden und bereits publizierter Untersuchungen zu dieser Thematik (12).

Familiäre Phäochromozytome treten bei mehr als 50 % der Patienten mit Multipler Endokriner Neoplasie Typ 2, bei 10 % bis 34 % der Patienten mit Von-Hippel-Lindau-Erkrankung, bei weniger als 2 % der Fälle mit Neurofibromatose Typ 1 auf (40). Neu aufgedeckt wurden bei den zunächst als nicht familiär eingeordneten Phäochromozytomen Mutationen in Untereinheiten des Gens der Succinyldehydrogenase (SDHB, SDHC, SDHD). Bis zu 20 % der adrenalen Phäochromozytome sind nach neusten Erkenntnissen mit hereditären Syndromen assoziiert und treten meist syn- oder metachron bilateral auf (52, 53). Das Malignitätsrisiko wird für familiäre Phäochromozytome zwischen 3 % und 4 % und für sporadische Phäochromozytome mit etwa 20 % angegeben (45, 61).

Im untersuchten Kollektiv wiesen drei Patienten sporadische und fünf Patienten familiäre Phäochromozytome, vier davon bilateral auf. Keiner der Tumoren war maligne.

Seit Ende der 90er Jahre haben die Publikationen zur subtotalen Adrenalektomie nicht nur beim familiären Phäochromozytom sondern auch bei anderen adrenokortikalen Erkrankungen (beim sporadischen Phäochromozytom, bei Nebennierenrindenadenomen, Inzidentalomen und Nebennierenhyperplasien) deutlich zugenommen (12, 34, 36, 73, 76).

Bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten wurden neben den oben Genannten auch Patienten mit einem Conn-Adenom, einem hormoninaktiven Nebennierenrindenadenom und einer beidseitigen Nebennierenrindenhyperplasie bei Multipler Endokriner Neoplasie Typ 1 subtotal adrenalektomiert.

Nebennierenrindenadenome werden in ca. 3% großer Autopsieserien gefunden (16, 67).

Bei 50 % bis 70 % der Patienten mit Conn-Syndrom sind Aldosteron-produzierende Adenome für die Symptomatik verantwortlich. Bei ca. 30 % bis 50 % dieser Patienten liegt eine bilaterale noduläre Nebennierenhyperplasie vor (63). Primäre unilaterale adrenale Hyperplasien, adrenokortikale Karzinome und familiäre Formen der Hyperaldosteronismus sind sehr selten (24). Die bilaterale Nebennierenhyperplasie wird derzeit überwiegend medikamentös behandelt, da die Heilungsrate der Hypertonie nach chirurgischer Therapie sehr niedrig ist. Die Erfolgsrate der totalen Adrenalektomie bei einseitigem Conn-Adenomen wird zwischen 40 % und 70 % angegeben (62, 66). Über erfolgreiche subtotale Adrenalektomien von unilateralen Conn-Adenomen wurde in den letzten Jahren wiederholt berichtet (12, 34, 71). Es wird empfohlen, die organerhaltenden Adrenalektomien bei unilateralen Nebennierenerkrankungen generell im Rahmen von Studien durchzuführen, um mögliche Rezidive und kontralaterale erforderliche Operationen genau zu erfassen (7).

Bei der Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ 1 treten Tumoren und/ oder Hyperplasien in den Nebenschilddrüsen, in den Inselzellen des Pankreas, in der Hypophyse und seltener in anderen endokrinen Organen auf. Adrenokortikale Tumoren können unilateral und bilateral, in benigner und nicht selten maligner Form, hormonaktiv und hormoninaktiv vorkommen (35). Das therapeutische Management ist bei Nebennierenbeteiligung nicht klar definiert. Für bilaterale Tumoren ist die subtotale Adrenalektomie zu erwägen (8). Im vorliegenden Fall wurde die Patientin (Patientin 2) erstmals mit 51 Jahren links unilateral adrenaletomiert und vier Jahre später readrenaletomiert sowie rechts subtotal operiert.

In den Jahren von 1995 bis 1998 lag der Anteil der organerhaltenden Adrenalektomien an der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg durchschnittlich bei 15 % und ist seit 1999 auf durchschnittlich 40 % der Nebennierenoperationen angestiegen (Brauckhoff M, Publikation in Vorbereitung). Inwieweit bei Patienten mit Nebennierentumoren eine subtotale Adrenalektomie in Frage kommt, hängt vor allem von der zugrundeliegenden Diagnose, der Tumorgröße und vom Patientenwillen ab. Die endgültige Entscheidung, ob eine organerhaltende Operation möglich ist, kann in Abhängigkeit von der Ausdehnung des Befundes und der Malignitätswahrscheinlichkeit oft erst intraoperativ getroffen werden.

4.2 Relation von adrener Restgröße und Stresskompetenz sowie Rezidivrisiko

Ziel organerhaltender Nebennierenoperationen ist einerseits, soviel wie möglich unauffälliges Nebennierenrestgewebe zu belassen, um dem Patienten eine lebenslange stressangepasste Substitution adrenokortikaler Hormone zu ersparen. Andererseits ist der Operateur bestrebt, das Risiko eines Rezidivs durch vollständige Tumoresektion sowie bei hereditären Phäochromozytomen durch Zurücklassen von möglichst wenig adrenomedullärem Gewebe so klein wie möglich zu halten (29).

Ein primär zu klein belassener Nebennierenrest sollte bei subtotaler Adrenalectomie aber vermieden werden, da er zusätzlich zur unzureichenden Nebennierenfunktion weiterhin das Rezidivrisiko beinhalten würde (7). Dieses Risiko hängt beim hereditären Phäochromozytom vorrangig von der Menge des verbliebenen Restes an Nebennierenmark und vom Nachbeobachtungszeitraum ab. Ipsilaterale Rezidivraten nach subtotalen Adrenalectomien werden beim familiären Phäochromozytom mit etwa 20 % in 10 Jahren angegeben (9). Regelmäßige Nachuntersuchungen der Patienten ermöglichen eine frühzeitige Diagnose eines Rezidivs und eine erneute organerhaltende Therapie (3, 73).

Bislang wurde die Größe des Nebennierenrestes nicht systematisch bestimmt. In der vorliegenden Untersuchung wurde erstmals die absolute Größe des adrenalen Restes intraoperativ gemessen, mit einer bildgebender Methode postoperativ verglichen und mit der postoperativen adrenokortikalen Stresskompetenz korreliert.

Weiterhin liegen keine systematischen Studien vor, welche den Zusammenhang von adrener Restgröße und adrenokortikalem Funktionserhalt ausreichend untersucht haben. Angaben zur Korrelation von relativer Nebennierenrestgröße und adrenokortikaler Stresskompetenz sind in den wenigen hierzu publizierten Arbeiten heterogen. Absolute Nebennierenrestgrößen wurden nicht angegeben.

EDSTROM et al. berichteten 1999 bei zwei von fünf Patienten mit Nebennierenresten von weniger bzw. maximal 10 % des totalen adrenalen Volumens von einer dauerhaften Steroidabhängigkeit (19). ALBANESE und WIENER beschrieben bei vier Patienten nach unilateral totaler und kontralateral subtotaler Adrenalectomie (ohne Restgrößenabgabe) eine ausreichende Nebennierenrindenfunktion (1). In einer Untersuchung von BRAUCKHOFF et al. wurden 16 Patienten nach bilateral subtotaler Adrenalectomie hinsichtlich Nebennierenrestgröße und -funktion untersucht. Ein Nebennierenrest von mindestens einem Drittel einer normalen Nebenniere gewährleistete bei mehr als 90 % dieser Patienten eine regelrechte adrenokortikale Funktion. Die Nebennierenreste wurden intraoperativ visuell, palpatorisch und/oder sonografisch beurteilt (11).

4.3 Vergleich der intraoperativen und der computertomografischen Größenbestimmung des Nebennierenrestes und methodische Aspekte

Die Computertomografie und die Magnetresonanztomografie (MRT) sind gegenwärtig die verbreitetsten Modalitäten in der Bildgebung von Nebennierentumoren (5, 31, 41, 42, 57).

Wenngleich sich CT und MRT hinsichtlich Spezifität und Sensitivität der Differenzierung von Adenomen und Myelolipomen gegenüber Malignomen, Phäochromozytomen und anderen Tumorentitäten nicht wesentlich unterscheiden, wird die CT generell als erste bildgebende Methode propagiert und angewendet. Die CT ist heute fast überall verfügbar, schnell und bietet eine hohe räumliche Auflösung (41, 46).

Die MRT entwickelte sich allerdings in den letzten Jahren mit neuen, schnelleren Sequenzen, und nicht zu letzt wegen des fehlenden Einsatzes von Röntgenstrahlung, zu einer konkurrierenden Methode (31). Da die Aussagekraft der MRT bei postoperativen Hämatomen, intraoperativ verwendeten Clipmaterialien und der geringeren räumlichen Auflösung (insbesondere bei den kleinen Nebennierenresten) eingeschränkt ist, fand sie für die vorliegende Untersuchung keine Berücksichtigung (27, 44).

Die CT wurde auf Grund ihrer hohen räumlichen Auflösung und den kaum auftretenden Atem- und Clipartefakten als Referenzmethode zur OP- Messung herangezogen.

Die Nebennierenreste stellten sich im Gegensatz zu gesunden polymorphen Nebennieren bis auf einen Fall monomorph ovoid, im Querschnitt oval dar. Für die Volumenberechnung wurden aufgrund dessen die unter 2.5.2 genannten Formeln in Analogie zur in der Sonographie üblichen Volumenberechnung bei Schilddrüse und Harnblasenrestvolumen nach WEITZEL verwendet (65).

Da es nicht der operative Ansatz war, einheitlich große Nebennierenreste sondern soviel wie möglich gesundes Nebennierengewebe in situ zu belassen, resultierten deutliche interindividuelle Unterschiede der Maße der Nebennierenreste hinsichtlich Höhe, Breite und Tiefe sowie des Volumens.

Die absolute Größe der Nebennierenreste konnte mittels intraoperativer Messung im Vergleich zur CT nur annähernd bestimmt werden. Die Nebennierenreste wurden intraoperativ insgesamt kleiner als in der CT gemessen.

Die intraoperativ und computertomografisch ermittelten Messwerte der Nebennierenreste korrelierten hinsichtlich der kraniokaudalen Ausdehnung und des berechneten Volumens. Für die mediolaterale und die ventrodorsale Ausdehnung war bei höheren Messwertabweichungen beider Methoden keine ausreichende Korrelation nachzuweisen. Es ergaben sich teilweise

erhebliche Messwertabweichungen bis zu 150 % zwischen der intraoperativ und der in der CT gemessenen mediolateralen Ausdehnung.

Ursächlich für diese Differenzen bezüglich der Breite der Nebennierenreste sind vermutlich die geringe Ausdehnung in dieser Richtung und die intraoperativ limitierte Darstellbarkeit der gesamten Nebenniere. Das kleine Organ muss so sparsam wie möglich mobilisiert werden, um eine ausreichende Blutversorgung des verbleibenden adrenalen Geweberestes zu gewährleisten. Diese beiden Sachverhalte könnten die erschwerte Messbarkeit dieser Ausdehnung und das gehäufte Auftreten gleicher Messwerte im Sinn einer Klassenbildung erklären. Zusätzlich bestand intraoperativ die Möglichkeit, dass die größte mediolaterale Ausdehnung des Nebennierenrestes außerhalb der sichtbaren Resektionsfläche lag.

Die CT bietet in dieser Hinsicht den Vorteil, dass die größten Ausdehnungen des Organquerschnittes anhand der Einzelschnitte aufgesucht und ausgemessen werden können. Ein weiterer Vorzug der CT liegt im guten Gewebekontrast zwischen lipidhaltiger Nebenniere und umgebendem Fettgewebe. In der vorliegenden Untersuchung wurden die CT-Schnitte in standardisierten Fensterlagen beurteilt, um Messungenauigkeiten der Organgrenzen durch ungeeignete Fensterwahl zu minimieren. Ungeachtet der Vorteile der Computertomografie muss aufgrund der Kleinheit der Nebennierenreste auch bei dieser Methode mit Ungenauigkeiten gerechnet werden.

GERAGHTY et al. ermittelten 2004 computertomografisch Volumina von intraabdominellen Organen (Leber, Milz, Pankreas, Nieren, Nebennieren) und definierten Phantomen korrespondierender Größen. Von den untersuchten Objekten wiesen die Messungen der Phantome und Organe > 10 ml eine sehr hohe Genauigkeit, die Messungen der kleinen Phantome und Organe (Nebennieren) eine geringere Übereinstimmung auf (22).

In der vorliegenden Untersuchung hatte der Hämatomgrad in der frühpostoperativen CT entgegen der Annahme keinen Einfluss auf die Höhe der Messwertabweichungen zwischen den beiden untersuchten Methoden. Auch bei einem größeren postoperativen Hämatom, welches nur bei einem Patienten auftrat, blieb der gut vaskularisierte Nebennierenrest nach Kontrastmittelgabe, wenn auch erschwert, abgrenzbar.

4.4 Morphologische Veränderungen des adrenalen Restgewebes nach subtotaler Adrenalektomie

4.4.1 Physiologische Anatomie der Nebennieren

Die Nebennieren sitzen als lebenswichtige paarige Organe, durch eine dünne Fettgewebsschicht getrennt, den kranialen Polen der Nieren dicht auf. Sie befinden sich in Höhe des 11./ 12. Brustwirbelkörpers innerhalb der Capsula adiposa der Nieren und wiegen beim gesunden Erwachsenen zwischen 5 g und 7 g. Die kaudalen Flächen sind der Form der oberen Nierenpole angepasst (64, 70). In den Schenkeln der Nebennieren ist hauptsächlich Rindengewebe, im Körper überwiegend Nebennierenmark lokalisiert (17).

Im Querschnitt stellen sich die Nebennieren sehr vielgestaltig z. B. kommaförmig, strichförmig, v-, x- oder y- förmig dar. Ihre Röntgenmorphologie war nach breiterer klinischer Einführung der CT in den 70er und 80er Jahren Gegenstand mehrerer Untersuchungen (13, 15, 28, 37).

Entwicklungsgeschichtlich und funktionell bestehen die Nebennieren aus 2 verschiedenen Anteilen. Das Mark entstammt der ektodermalen Sympathikusanlage, die Rinde ist mesodermalen Ursprungs (64, 70). Die gelblich gefärbte Nebennierenrinde (ca. 90 % des Organgewichtes) umgibt das grau gefärbte Nebennierenmark. In der CT sind Rinde und Mark aufgrund des hohen Lipidgehaltes beider Anteile beim gesunden Erwachsenen nicht zu trennen (58).

Die äußere Rindenschicht, die Zona glomerulosa synthetisiert Mineralokortikoide, die über eine vermehrte Na^+ -Rückresorption in der Niere in die Regelung des Wasser- und Elektrolythaushaltes eingreifen. Die mittlere Zona fasciculata produziert überwiegend Glukokortikoide mit vielfältigen Funktionen (Erhöhung der Glukosekonzentration im Blut, Verstärkung von Herzkraft und Katecholaminwirkung, antientzündliche und antiallergische Wirkung u.a.). Die innere Zona reticularis ist für die Produktion von anabol wirkenden Androgenen (Dehydroepiandrosteron, Androstendion) verantwortlich. Der Grenzbereich zwischen Zona glomerulosa und Zona fasciculata wird aufgrund seiner erhöhten proliferativen Aktivität auch als Zona intermedia bezeichnet. Das Nebennierenmark ist der Ursprungsort von Adrenalin und Noradrenalin sowie in ihrer Funktion noch ungeklärter Peptide (20).

4.4.2 Entwicklung der Nebennieren

Die Nebennieren, insbesondere die Nebennierenrinde unterliegen pränatal und während des gesamten Lebens Umbauprozessen. Das Auftreten der ersten Vorläuferzellen von Kortexzellen wird um die vierte Schwangerschaftswoche beschrieben. Die primordiale Nebenniere, bestehend aus fetaler und definitiver Schicht, befindet sich in der achten Schwangerschaftswoche kranial der Nierenanlage. Die fetale innere Zone produziert, determiniert durch ihren Gehalt an speziellen Cholesterol spaltenden Enzymen, mit Dehydroepiandrosteron und Derivaten bereits Vorstufen schwangerschaftserhaltenden Estradiols. Sie bildet sich im dritten postnatalen Monat zurück.

Der eindeutige Ursprung der adrenokortikalen Zonen, vollständig oder partiell aus der äußeren definitiven Zone, ist noch nicht vollständig aufgeklärt. (25)

Die embryonale Nebenniere weist noch eine breite Zona reticularis auf. Nach der Geburt nimmt die Breite der Zona fasciculata zu. Sie bildet, beginnend in der 15. Schwangerschaftswoche, Glukokortikoide unter der Regulation von ACTH. Die embryonalen Glukokortikoide spielen eine wichtige Rolle für die Differenzierung der chromaffinen Nebennierenmarkzellen. Die Zona glomerulosa produziert Aldosteron ab dem dritten Schwangerschaftstrimester. Während der Geschlechtsreife sind alle drei Schichten gut entwickelt. Postklimakterisch bilden sich die Zona glomerulosa und reticularis teilweise zurück (64, 70).

4.4.3 Vergleich der Größe der Nebennierenreste und kontralateralen Nebennieren im postoperativen Verlauf

In Tierversuchen wurde das kompensatorische Wachstum des Nebennierenrestgewebes nach unilateraler Adrenaektomie als Gewichtszunahme und durch immunozytochemische Lokalisation proliferierender Zellen am Präparat nachgewiesen (21, 30). Derartige Möglichkeiten kommen für den Menschen nicht in Betracht. Die Nebennieren können ausschließlich in vivo intraoperativ oder bildgebend morphologisch untersucht werden. Zur Größenbestimmung sonografisch schwer zugänglicher Organe wird die CT als geeignete Methode angesehen (51).

Die ermittelten Messwerte bezüglich kraniokaudaler, ventrodorsaler und mediolateraler Ausdehnung liegen bei den kontralateralen, nicht voroperierten und nicht erkrankten Nebennieren in den Größenordnungen der morphologischen Untersuchungen von KARSTAED, MONTAGNE, HEUCK und ANAND (4, 28, 37, 49). Die errechneten

Volumina der vollständigen Nebennieren (Spannweite zwischen 4,3 ml und 6,7 ml) sind ebenfalls mit den Literaturangaben (zwischen $4,4 \pm 1,6$ ml und $5,7 \pm 1,9$ ml) vergleichbar (22, 64, 70). Zu absoluten Größen von Nebennierenresten gibt es in der Literatur keine Angaben.

Systematische humanmedizinische Untersuchungen zu kompensatorischen Veränderungen nach subtotaler Adrenalectomie wurden bisher nicht publiziert.

Ausgehend von den tierexperimentellen Untersuchungen von GÜNTHER, der nach fünf Monaten eine deutlichere Gewichtszunahme von Nebennierenresten nach bilateral subtotaler Adrenalectomie als nach unilateraler Adrenalectomie nachwies, wäre in der vorliegenden Arbeit insbesondere nach bilateral subtotaler Adrenalectomie und bei sehr kleinen Nebennierenresten ein Wachstum zu erwarten (21, 23).

Die CT-Messungen von Höhe, Tiefe und Breite sprechen für eine geringe Größenzunahme der Nebennierenreste bezüglich aller drei Parameter und bei den kontralateralen Nebennieren bezüglich Höhe und Breite. Durch die Betrachtung des Volumens, in welches die drei gemessenen Ausdehnungen der Nebennieren bzw. der Nebennierenreste gleichberechtigt eingehen, wird der Größenvergleich anschaulicher:

Bei acht der 11 Nebennierenreste waren in der zweiten Computertomografie zwischen 4,8 % und 128,6 % größere Volumina zu verzeichnen. Die Volumina der kontralateralen vollständigen Nebennieren zeigten geringe Zunahmen zwischen 1,5 % und 5,4 %. Einflüsse des postoperativen Nebennierenrestvolumens bzw. des Nebennierengesamtvolumens auf die Größenänderungen waren vermutlich aufgrund der begrenzten Anzahl an Untersuchungen nicht belegbar.

Bei allen Patienten mit Z. n. bilateralen Adrenalectomie und uni- bzw. bilateralem Nebennierenrest war eine Zunahme des Volumens der Nebennierenreste bzw. in einem Fall keine Veränderung zu sehen. Entgegen den Erwartungen trat jedoch bei dem Patienten mit dem kleinsten Nebennierenrestvolumen von 2,1 ml (unilateraler Nebennierenrest bei Z. n. totaler Adrenalectomie der Gegenseite) die geringste Größenzunahme ein. Dieser Patient wies bereits präoperativ einen pathologischen ACTH-Test auf. Möglicherweise waren die Kompensationsmechanismen infolge einer nicht ausreichenden Menge an restitutionsfähigem Nebennierenrestgewebe größtenteils erschöpft.

Die Volumina der Nebennierenreste der Patienten mit Z. n. unilateraler subtotaler Adrenalectomie (mit unversehrter Nebenniere der Gegenseite) zeigten hingegen in drei Fällen eine Zunahme und in zwei Fällen eine Abnahme innerhalb von drei Monaten. Diese Volumenverkleinerungen könnten als Folge eines regredienten postoperativen Ödems, Hämatoms bzw. einer Nekrose gewertet werden. Sie müssen nicht zwangsläufig mit einem

ausbleibenden Wachstum verbunden sein. Einer der beiden Patienten hatte in der frühpostoperativen CT ein ausgedehntes Hämatom (Grad 3), die zweite Patientin jedoch nur ein geringes Hämatom (Grad 1). Möglicherweise konnte das Wachstum den vorausgegangenen Gewebeuntergang nicht kompensieren. Der umgekehrte Effekt kann bei den Patienten mit Z. n. bilateraler subtotaler Adrenalektomie zu dem zunehmenden Volumen geführt haben. Durch die Darstellung postoperativer Größenzu- bzw. abnahme von Nebennierengewebe kann in der vorliegenden Arbeit nicht geschlussfolgert werden, ob es sich dabei um Veränderungen in Mark oder Rinde handelt, da diese in der CT nicht differenzierbar sind (58).

BOERSMA et al. berichteten bei einer Patientin nach unilateraler Adrenalektomie wegen eines Phäochromozytoms drei Monate postoperativ von einer transienten Mehranreicherung von ^{123}J - Metaiodobenzylguanidine in der kontralateralen Nebenniere. Der Autor vermutete unter Bezugnahme auf tierexperimentelle Untersuchungen ein kompensatorische Markhyperplasie der Gegenseite. Ein metachron aufgetretenes, kontralaterales Phäochromozytom war laborchemisch und im Verlauf szintigrafisch ausgeschlossen worden (6).

Statistisch war in der vorliegenden Arbeit eine Zunahme der Ausdehnungen der Nebennierenreste in den drei Raumebenen und des errechneten Volumens nicht zu beweisen. Da die Anzahl der Patienten jedoch aufgrund der Seltenheit der Diagnosen und der individuellen, nicht standardisierbaren Operationen relativ klein ist, können die Aussagen der verwendeten Tests auch nur eingeschränkt bewertet werden.

4.5 Funktionelle Restitution des adrenalen Restgewebes nach subtotaler Adrenalektomie

4.5.1 Physiologische Bedeutung und Regulation der Kortikoidsekretion

Die adrenale Kortisolsekretion folgt einem strengen zirkadianen Rhythmus mit Maximum in den frühen Morgenstunden und Minimum in den späten Abendstunden. Das Sekretionsmuster ist pulsatil und wird durch die episodische CRH- und ACTH- Sekretion der hypothalamisch-hypophysären Achse des Regelkreises bestimmt. Die negative Rückkopplung erfolgt wiederum über Kortisol. Die Sekretion der Mineralokortikoide und Androgene aus der Nebennierenrinde wird in geringem Maß über ACTH reguliert. Von besonderer Bedeutung für die Aldosteronsekretion sind das Renin-Angiotensin-System und die Kaliumkonzentration des Blutes (2).

Der Hypothalamus fungiert als Steuerzentrum vegetativer und hormoneller Prozesse. In Stresssituationen (Belastungssituationen, Verletzungen, Infektionen, Hypoglykämien etc.) bewirkt er über CRH in der Hypophyse eine vermehrte ACTH-Ausschüttung. Über die adrenomedulläre Sekretion von Katecholaminen insbesondere Adrenalin erhöht sich ebenfalls die Ausschüttung von ACTH im Hypophysenvorderlappen. ACTH setzt vor allem in der Zona fasciculata sehr schnell vermehrt Glukokortikoide frei. Die Wirkung ist vor allem Energieträger bereitstellend (eiweißkatabole Glukoneogenese der Leber, Verminderung des Glukosetransportes in die Zellen, Erhöhung des Fettsäurespiegels im Blut). Eine weitere wichtige Funktion der Glukokortikoide ist die permissive Wirkung auf die Katecholamineffekte an der glatten Gefäßmuskulatur an Haut, Darm sowie Herz- und Skelettmuskulatur, um für eine akute Steigerung der Herzleistung und Muskelanstrengungen gewappnet zu sein. Weiterhin sind die mineralokortikoide Nebenwirkung, die Stimulierung der Salzsäureproduktion des Magens und die Hemmung von Narbenbildungen mit Bildung unerwünschter Stressulzera des Magens zu erwähnen. Die entzündungs- und abwehrhemmende Wirkung des Kortisols spielt bei akuten Alarmreaktionen eine untergeordnete Rolle (75).

4.5.2 Funktionelle Restitution der adrenokortikalen Stresskapazität

Zur Beurteilung der Stresskapazität der Nebennierenrinde hat sich trotz kontroverser Diskussionen der konventionelle „high dose“-ACTH-Test (unter Verwendung von 250 µg Synacthen) gegenüber dem „low dose“-ACTH-Test (unter Verwendung von 1 µg Synacthen) durchgesetzt (9, 55, 56). Der „high dose“-ACTH-Test wird seit dem Jahr 2000 als Klinikstandard zur Beurteilung der adrenokortikalen Stresskompetenz an der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg angewendet.

In der vorliegenden Untersuchung wurde der ACTH-Stimulationstest bei einem basalen Wert bzw. Anstieg des Serumkortisols 30 Minuten oder 60 Minuten nach intravenöser Gabe von 250 µg Synacthen auf > 550 nmol/l als regelrecht bewertet.

In der Literatur zur bilateralen subtotalen Adrenalektomie beim Phäochromozytom wurden zwischen 1984 und 2003 von verschiedenen Autoren in Langzeituntersuchungen unauffällige ACTH-Tests bei 67 % bis 100 % der Patienten und eine Kortisolunabhängigkeit bei 40 % bis 100 % der Patienten angegeben; (Patientenkollektive zwischen einem und zehn Patienten) (9, 76). WALZ et al. beschrieben 2004 für 14 Patienten (93%) von 15 bilateral subtotal adrenalektomierten Patienten eine erhaltene kortikale Nebennierenfunktion (71). Angaben zur

Stresskapazität der Nebennieren in Abhängigkeit vom postoperativen Untersuchungszeitpunkt gibt es nur sporadisch (10).

Die funktionelle Erholung des verbliebenen Nebennierengewebes zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung sehr deutlich. Im untersuchten Patientenkollektiv persistierte der am ersten postoperativen Tag bei sieben von 11 Patienten pathologische ACTH-Test nur bei zwei dieser Patienten drei Monate nach subtotaler Adrenalektomie. Es handelte sich dabei um einen Patienten mit Z. n. bilateraler subtotaler Adrenalektomie und um einen Patienten mit nur unilateralem Nebennierenrest. Letzterer Patient wies den pathologischen ACTH-Test ohne klinisch-auffällige Addison-Symptomatik jedoch auch schon vor der aktuellen Operation auf. Die beiden genannten Patienten zeigten keine weiteren laborchemischen und klinischen Zeichen einer primären Nebenniereninsuffizienz und mussten sich keiner permanenten Steroidsubstitution unterziehen. Sie wurden ausführlich über Risiken und Anzeichen einer drohenden Addison-Krise aufgeklärt, erhielten einen Notfallpass und befinden sich in endokrinologischer Kontrolle. Bei keinem der 11 Patienten der vorliegenden Untersuchung war eine dauerhafte Steroidsubstitutionstherapie notwendig.

4.5.3 Korrelation von adrenokortikaler Stresskompetenz und adrenalem Restvolumen nach subtotaler Adrenalektomie

GERAGHTY et al. ermittelten 2004 in einer Arbeit über computertomografische Volumenbestimmungen abdomineller Organe Größen von 4,4 ml ($\pm 1,6$ ml) und 4,9 ml ($\pm 1,9$ ml) für die linke und rechte Nebenniere bei Frauen und 5,7 ml ($\pm 4,9$ ml) und 5,7 ml ($\pm 1,9$ ml) für die linke und rechte Nebenniere bei Männern (22). ANAND et al. gaben in ihrer Publikation über die Morphologie humaner Nebennieren einen Mittelwert von 5,9 ml ($\pm 1,2$ ml) an. Die Volumina wurden post mortem unter Verwendung der Wasserverdrängungsmethode bestimmt (4).

Die kontralateralen vollständigen Nebennieren der untersuchten Patienten der vorliegenden Arbeit befinden sich mit Volumina zwischen 3,7 ml und 6,6 ml in den oben genannten Referenzbereichen.

Die Volumina der Nebennierenreste, für die es derzeit keine vergleichbaren Literaturquellen gibt, zeigten in der CT frühpostoperativ einen mittleren Wert von 2,8 ml ($\pm 3,8$ ml), welcher erwartungsgemäß unter den Literaturangaben für Volumina von normalen Nebennieren liegt.

Das Volumen der subtotal operierten Nebenniere rechts bei Patientin 2 wurde mit 12,2 ml in der ersten und 14,3 ml in der zweiten Computertomografie deutlich größer bestimmt. Die

Ursache hierfür liegt in der MEN 1-assoziierten Hyperplasie des gesamten adrenokortikalen Gewebes.

Zwischen den Nebennierengesamtvolumina und dem maximal stimulierten Serumkortisol ließ sich sowohl frühpostoperativ als auch im Verlauf von drei Monaten anhand der vorliegenden Daten keine enge Korrelation belegen. Eine mögliche Ursache könnte das kleine Patientenkollektiv darstellen. Intraoperativ und bildgebend postoperativ ist der Anteil von Rinde und Mark am Nebennierenrest nicht hinreichend beurteilbar. Es ist davon auszugehen, dass zwei gleich große Nebennierenreste mit unterschiedlicher Mark-Rinden-Relation postoperativ eine unterschiedliche Funktion aufweisen. Eine weitere Rolle könnte die unterschiedliche Nebennierengröße bei Mann und Frau (siehe oben), bzw. bezogen auf die Körpergröße spielen.

Bei allen Patienten mit frühpostoperativen Nebennierengesamtvolumina kleiner 3,5 ml persistierten erniedrigte Serumkortisolwerte auch drei Monate postoperativ. Patienten mit größeren Nebennierengesamtvolumina wiesen dagegen eine ausreichende Kortisolsekretion auf. Das in der vorliegenden Untersuchung computertomografisch ermittelte Grenzvolumen, unterhalb dessen der ACTH-Test auch drei Monate postoperativ pathologisch ausfiel, lag mit 3,5 ml etwas über der Hälfte des Volumens einer normalen Nebenniere.

Da auch die beiden Patienten, deren pathologischer ACTH-Test persistierte, keine klinischen Zeichen einer adrenalen Insuffizienz zeigten, liegt die grenzwertige Nebennierenrestgröße für eine dauerhafte Kortisolabhängigkeit vermutlich im Bereich des kleinsten festgestellten Volumens der vorliegenden Arbeit von 2,1 ml. Dieser unilaterale Nebennierenrest ist bezogen auf ein mittleres Volumen einer gesunden Nebenniere von ca. 6 ml (4) mit der in der Literatur angegebenen relativen Größe von etwa einem Drittel einer normalen Nebenniere, welche eine ausreichende adrenokortikale Stresskapazität garantiert, vergleichbar (12, 19, 33).

5 Zusammenfassung

An vielen endokrin-chirurgischen Zentren stellt die subtotale Adrenalektomie heute das chirurgische Standardverfahren zur Therapie familiärer Phäochromozytome aber auch zunehmend zur Behandlung anderer benigner adrenokortikaler Erkrankungen dar. Ziel dieser Operationsmethode ist es neben der sicheren Entfernung der Raumforderung, dem Patienten eine postoperativ stressadaptierte Substitutionstherapie mit Glukokortikoiden zu ersparen.

In der vorliegenden Arbeit wurden erstmals morphologische und funktionelle Aspekte humaner Nebennieren bei Zustand nach organerhaltender Adrenalektomie intraoperativ, postoperativ bildgebend und laborchemisch untersucht.

Der Vergleich der intraoperativen und computertomografischen Größenbestimmung zeigte, dass die Ausdehnung der Nebennierenreste in kraniokaudaler, ventrodorsaler und mediolateraler Richtung sowie das Volumens intraoperativ nur annähernd genau bestimmt werden konnten. Ausdehnungen von kleiner als 5 mm wurden intraoperativ nur unzureichend erfasst. Für die chirurgische Praxis sind infolge dessen relative, auf die Ausgangsgröße bezogene Größenangaben des Nebennierenrestes von beispielsweise der Hälfte oder einem Drittel der Nebenniere hinsichtlich der Einschätzung der adrenokortikalen Funktion ausreichend. Genauere Angaben sind bei den sehr kleinen Organen, der organschonenden Operationstechnik und dem eingeschränkten Gewebekontrast wenig realistisch und für die Weiterbehandlung des Patienten nicht von Bedeutung.

Ausgehend von den in Tierversuchen nachgewiesenen kompensatorischen Wachstumsvorgängen von Nebennierengewebe nach organerhaltenden Adrenalektomien wurden die Nebennierenreste und kontralateralen Nebennieren bei Patienten mit Z. n. subtotalen Adrenalektomien anhand von Computertomografien im Verlauf untersucht. Bei den bilateral operierten Patienten schien es im Trend eine Größenzunahme der Nebennierenreste im Verlauf von drei Monaten zu geben, welche sich jedoch statistisch nicht belegen ließ. Die unilateral subtotal operierten Patienten zeigten in allen Fällen eine geringe Volumenzunahme der kontralateralen Nebenniere. Weitere systematische Untersuchungen zur morphologischen und funktionellen Restitution des Nebennierenrestgewebes nach subtotaler Adrenalektomie sind erforderlich.

Bei keinem der Patienten der vorliegenden Untersuchung zogen die unilaterale bzw. bilaterale subtotale Adrenalektomie eine dauerhafte Steroidsubstitution nach sich. Bei acht von 11 Patienten kam es zu einer frühpostoperativen, vorübergehenden Beeinträchtigung der adrenokortikalen Funktion, welche drei Monate postoperativ nur noch bei zwei von 11 Patienten laborchemisch, hingegen nicht klinisch nachzuweisen war. Bei Patienten mit

Nebennierenrestvolumina kleiner 3,5 ml war im Verlauf von drei Monaten ein persistierend pathologischer ACTH-Test zu verzeichnen, welcher selbst bei einem Nebennierenrestvolumen von 2,1 ml nicht mit einer klinisch manifesten Nebenniereninsuffizienz verbunden war. Vermutlich kann auch ein Nebennierenrest von kleiner als 2 ml eine klinisch ausreichende adrenokortikale Funktion gewährleisten. Ein klarer cut-off konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

Für die Praxis der bilateralen subtotalen Adrenalektomie gilt weiterhin die Empfehlung, soviel wie möglich gesundes Nebennierenrestgewebe zu erhalten, um eine stressadäquate adrenokortikale Funktion zu gewährleisten.

6 Literaturverzeichnis

1. Albanese CT, Wiener ES: Routine total bilateral adrenalectomy is not warranted in childhood familial pheochromocytoma. *J Pediatr Surg* 28 (1993)1248-1251; discussion 1251-1242
2. Allolio B: Pathophysiologie der Nebenniere. In: Siewert JR, Harder F, Rothmund M (Hrsg): *Praxis der Viszeralchirurgie. Endokrine Chirurgie*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2000, S. 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* 16 (2002)171-174
4. Anand MK, Anand C, Choudhry R, Sabharwal A: Morphology of human suprarenal glands: a parameter for comparison. *Surg Radiol Anat* 20 (1998) 345-349
5. Blake MA, Jhaveri KS, Sweeney AT, Sodickson DK, Arellano RS, Harisinghani MG, Boland GW, Mueller PR: State of the art in adrenal imaging. *Curr Probl Diagn Radiol* 31 (2002) 67-78
6. 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* 342 (2000) 1450-1451
7. Brauckhoff M: Subtotale Adrenalektomie- von der Ausnahme zum Standardverfahren? In: Sutter T, Brauckhoff M, Dralle H (Hrsg): *Aktuelle Chirurgie endokriner Erkrankungen und hereditärer Tumoren*. Gutenberg, Leipzig, 2003, S. 111-119
8. Brauckhoff M: mündliche Mitteilung (2005)
9. Brauckhoff M, Gimm O, Dralle H: Preoperative and surgical therapy in sporadic and familial pheochromocytoma. *Front Horm Res* 31 (2004)121-144
10. 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* 134 (2003) 1020-1027; discussion 1027-1028
11. Brauckhoff M, Nguyen Thanh PN, Bar A, Dralle H: Subtotal bilateral adrenalectomy preserving adrenocortical function. *Chirurg* 74 (2003) 646-651
12. Brauckhoff M, Thanh, PN, Dralle, H: Technical aspects of subtotal endoscopic adrenalectomy. *Eur Surg* 35 (2003) 84-88
13. Brownlie K, Kreel L: Computer assisted tomography of normal suprarenal glands. *J Comput Assist Tomogr* 2 (1978) 1-10
14. Brown-Sequard E: Recherches experimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrenales. *Arch Gen Med (Paris)* 8 (1856) 385-401
15. Buck J, Reiser U, Heuck F: Computed tomography of the adrenal glands. *Eur J Radiol* 2 (1982) 52-59
16. Commons RR, Callaway CP: Adenomas of adrenal cortex. *Arch Intern Med* 81 (1984)37-41

17. Dobbie JW, Symington T: The human adrenal gland with special reference to the vasculature. *J Endocrinol* 34 (1966) 479-489
18. Dralle H: Nebenniere. In: Lippert H (Hrsg): *Praxis der Chirurgie*. Thieme, Stuttgart, New York, 1998, S. 438-449
19. 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* 165 (1999) 431-435
20. Ehrhart-Bornstein M, Hinson JP, Bornstein SR, Scherbaum WA, Vinson GP: Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis. *Endocr Rev* 19 (1998) 101-143
21. 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* 288 (2005) E298-306
22. Geraghty EM, Boone JM, McGahan JP, Jain K: Normal organ volume assessment from abdominal CT. *Abdom Imaging* 29 (2004) 482-490
23. Gunther G: Mitoses, cell multiplication and cell displacement in the adrenal cortex. Histometric and autoradiographic studies following subtotal and unilateral epinephrectomy. *Endokrinologie* 60 (1972) 356-378
24. Hamberger B: Primary Aldosteronism. The surgical perspective. In Linos D, van Heerden JA (Eds): *Adrenal Glands. Diagnostic Aspects and Surgical Therapy*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2005, S. 127-130
25. Hammer GD, Parker KL, Schimmer BP: Minireview: transcriptional regulation of adrenocortical development. *Endocrinology* 146 (2005) 1018-1024
26. Hardy J: Transphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg* 16 (1969) 185-217
27. Herrick RC, Hayman LA, Taber KH, Diaz-Marchan PJ, Kuo MD: Artifacts and pitfalls in MR imaging of the orbit: a clinical review. *Radiographics* 17 (1997) 707-724
28. Heuck F, Buck J, Reiser U: Die gesunde und kranke Nebenniere im Röntgen-Computer-Tomogramm. *Radiologe* 20 (1980) 158-171
29. Hodin RA, Stephen AE: Adrenal-Sparing Surgery. In: Linos D, van Heerden JA (Eds): *Adrenal Glands. Diagnostic Aspects and Surgical Therapy*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2005, S. 275-285
30. Holzwarth MA, Gomez-Sanchez CE, Engeland WC: Phenotype of proliferating cells stimulated during compensatory adrenal growth. *Endocr Res* 22 (1996) 401-406
31. Honigschnabl S, Gallo S, Niederle B, Prager G, Kaserer K, Lechner G, Heinz-Peer G: How accurate is MR imaging in characterisation of adrenal masses: update of a long-term study. *Eur J Radiol* 41 (2002) 113-122
32. Inabnet WB, Caragliano P, Pertsemliadis D: Pheochromocytoma: inherited associations, bilaterality, and cortex preservation. *Surgery* 128 (2000) 1007-1011; discussion 1011-1002
33. Irvin GL, Fishman LM, Sher JA: Familial pheochromocytoma. *Surgery* 94 (1983) 938-940

34. Janetschek G, Lhotta K, Gasser R, Finkenstedt G, Jaschke W, Bartsch G: Adrenal-sparing laparoscopic surgery for aldosterone-producing adenoma. *J Endourol* 11 (1997) 145-148
35. Juodele L, Juozaityte E, Zindzius A, Pundzius J: Multiple endocrine neoplasia syndroms Type 1. *Medicina (Kaunas)* 40 (2004) 490-504
36. Kageyama Y, Ishizaka K, Iwashina M, Sasano H, Kihara K: A case of ACTH-independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia successfully treated by subtotal resection of the adrenal glands: four-year follow-up. *Endocr J* 49 (2002) 227-229
37. Karstaedt N, Sagel SS, Stanley RJ, Melson GL, Levitt RG: Computed tomography of the adrenal gland. *Radiology* 129 (1978) 723-730
38. Keegan CE, Hammer GD: Recent insights into organogenesis of the adrenal cortex. *Trends Endocrinol Metab* 13 (2002) 200-208
39. Klinkenberg N: Cortison. Die Geschichte des Cortisons und der Kortikosteroid-Therapie. Ein Beitrag zur Forschungs- und Therapiegeschichte heutiger Medizin. Pahl-Rugenstein Hochschulschriften Gesellschafts- und Naturwissenschaften (1987) 238
40. Koch CA, Pacak K, Chrousos GP: The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 87 (2002) 5367-5384
41. Korobkin M: CT characterization of adrenal masses: the time has come. *Radiology* 217 (2000) 629-632
42. Krebs TL, Wagner BJ: MR imaging of the adrenal gland: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 18 (1998) 1425-1440
43. Lairmore TC, Ball DW, Baylin SB, Wells SA, Jr.: Management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Ann Surg* 217 (1993) 595-601; discussion 601-593
44. Lawton MT, Ho JC, Bichard WD, Coons SW, Zabramski JM, Spetzler RF: Titanium aneurysm clips: Part I: Mechanical, radiological, and biocompatibility testing. *Neurosurgery* 38 (1996) 1158-1163; discussion 1164
45. Lee JE, Curley SA, Gagel RF, Evans DB, Hickey RC: Cortical-sparing adrenalectomy for patients with bilateral pheochromocytoma. *Surgery* 120 (1996) 1064-1070; discussion 1070-1061
46. Lockhart ME, Smith JK, Kenney PJ: Imaging of adrenal masses. *Eur J Radiol* 41 (2002) 95-112
47. Lowry PJ, Silas L, McLean C, Linton EA, Estivariz FE: Pro-gamma-melanocyte-stimulating hormone cleavage in adrenal gland undergoing compensatory growth. *Nature* 306 (1983) 70-73
48. Meckel JF: Über die Schilddrüse, Nebenniere und einige ihnen verwandte Organe. In: Meckel JF(Hrsg): Abhandlung aus der menschlichen und vergleichenden Anatomie und Physiologie. Hemmerde und Schwetschke, Halle, 1806, S.1-276
49. Montagne JP, Kressel HY, Korobkin M, Moss AA: Computed tomography of the normal adrenal glands. *AJR Am J Roentgenol* 130 (1978) 963-966

50. 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* 24 (2000) 108-113
51. Nawaratne S, Fabiny R, Brien JE, Zalberg J, Cosolo W, Whan A, Morgan DJ: Accuracy of volume measurement using helical CT. *J Comput Assist Tomogr* 21 (1997) 481-486
52. 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: Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 346 (2002) 1459-1466
53. Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M, Bausch B, McWhinney SR, Muresan M, Buchta M, Franke G, Klisch J, Bley TA, Hoegerle S, Boedeker CC, Opocher G, Schipper J, Januszewicz A, Eng C: Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *Jama* 292 (2004) 943-951
54. Neumann HP, Reincke M, Bender BU, Elsner R, Janetschek G: Preserved adrenocortical function after laparoscopic bilateral adrenal sparing surgery for hereditary pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 84 (1999) 2608-2610
55. Oelkers W: Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 335 (1996) 1206-1212
56. Oelkers W: Comment on comparison of the low dose short synacthen test (1 µg), the conventional dose short synacthen test (250 µg), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 84 (1999) 2973-2974
57. Pena CS, Boland GW, Hahn PF, Lee MJ, Mueller PR: Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. *Radiology* 217 (2000) 798-802
58. Peppercorn PD, Reznek RH: State-of-the-art CT and MRI of the adrenal gland. *Eur Radiol* 7 (1997) 822-836
59. Prager G, Heinz-Peer G, Passler C: Surgical strategy in adrenal masses. *Eur J Radiol* 41 (2002) 70-77
60. Priestley JT, Sprague RG, Walters W, Salassa RM: Subtotal adrenalectomy for Cushing's syndrome: a preliminary report of 29 cases. *Ann Surg* 134 (1951) 464-475
61. Proye CA, Vix M, Jansson S, Tisell LE, Dralle H, Hiller W: "The" pheochromocytoma: a benign, intra-adrenal, hypertensive, sporadic unilateral tumor. Does it exist? *World J Surg* 18 (1994) 467-472
62. Rutherford JC, Taylor WL, Stowasser M, Gordon RD: Success of surgery for primary aldosteronism judged by residual autonomous aldosterone production. *World J Surg* 22 (1998) 1243-1245
63. Schaaf L, Usadel KH: Endokrinologie. In Zöllner N (Hrsg): *Innere Medizin*. Springer, Berlin, Heidelberg, 1991, S. 389-421
64. Schiebeler T, Schmidt W: Nebenniere. In Schiebeler T, Schmidt W (Hrsg): *Anatomie*. Springer, Berlin, Heidelberg, 1991, S. 619- 622

65. Schmidt G: Urogenitalorgane, Sonographie der Schilddrüse. In: Schmidt G (Hrsg): Ultraschall- Kursbuch. Thieme, Stuttgart, New York, 1999, S. 233, 251
66. Siren J, Valimaki M, Huikuri K, Sivula A, Voutilainen P, Haapiainen R: Adrenalectomy for primary aldosteronism: long-term follow-up study in 29 patients. *World J Surg* 22 (1998) 418-421; discussion 421-412
67. Spain DM, Weinsaft P: Solitary adrenal adenoma in elderly female: frequency. In: *Arch Pathol.* 1964, S. 231-233
68. 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* 37 (1989) 160-163
69. Vincent JM, Morrison ID, Armstrong P, Reznick RH: The size of normal adrenal glands on computed tomography. *Clin Radiol* 49 (1994) 453-455
70. Voss H: Nebennieren. In: Voss H (Hrsg): Taschenbuch der Anatomie. Fischer, Jena, 1981, S. 367-371
71. Walz MK, Peitgen K, Diesing D, Petersenn S, Janssen OE, Philipp T, Metz KA, Mann K, Schmid KW, Neumann HP: Partial versus total adrenalectomy by the posterior retroperitoneoscopic approach: early and long-term results of 325 consecutive procedures in primary adrenal neoplasias. *World J Surg* 28 (2004) 1323-1329
72. 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* 20 (1996) 769-774
73. 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* 26 (2002) 1005-1012
74. Welbourn RB: Survival and causes of death after adrenalectomy for Cushing's disease. *Surgery* 97 (1985) 16-20
75. Wuttke W: Nebennierenrindensysteme. In: Schmidt R, Thews G (Hrsg): Physiologie des Menschen. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1993, S. 390-420
76. 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* 198 (2004) 525-534; discussion 534-535
77. Young HH: A technique for simultaneous exposure and operation on the adrenals. *Surg Gynecol Obstet* 63 (1936) 179- 188

7 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1	Demographische Daten der Patienten, Diagnosen und Operationen
Tabelle 2	Graduierung des postoperativen Hämatoms der Nebennierenregion in der frühpostoperativen CT
Tabelle 3	Computertomografisch und intraoperativ gemessene Höhe der Nebennierenreste mit absoluter und relativer Messwertabweichung
Tabelle 4	Computertomografisch und intraoperativ gemessene Tiefe der Nebennierenreste mit absoluter und relativer Messwertabweichung
Tabelle 5	Computertomografisch und intraoperativ gemessene Breite der Nebennierenreste mit absoluter und relativer Messwertabweichung
Tabelle 6	Aus computertomografischen und intraoperativen Messwerten berechnetes Volumen der Nebennierenreste mit absoluter und relativer Messwertabweichung
Tabelle 7	Prozentuale Messwertabweichung zwischen intraoperativer und computertomografischer Messung und Hämatomgrad
Tabelle 8	Computertomografisch gemessene Höhe der Nebennierenreste und der kontralateralen Nebenniere frühpostoperativ und drei Monate postoperativ
Tabelle 9	Computertomografisch gemessene Tiefe der Nebennierenreste und der kontralateralen Nebennieren frühpostoperativ und drei Monate postoperativ
Tabelle 10	Computertomografisch gemessene Breite der Nebennierenreste und der kontralateralen Nebennieren frühpostoperativ und drei Monate postoperativ
Tabelle 11	Berechnetes Volumen der Nebennierenreste und der kontralateralen Nebennieren aus den Messwerten der frühpostoperativ und drei Monate postoperativ durchgeführten Computertomografie
Tabelle 12	Nebennierengesamtvolumen frühpostoperativ und drei Monate postoperativ mit relativer Volumenänderung
Tabelle 13	Nebennierengesamtvolumina frühpostoperativ und drei Monate postoperativ mit maximal stimulierten Kortisolwerten

Abbildung 1	Schematische Darstellung des Untersuchungsprotokolls
Abbildung 2	Größenbestimmung eines Nebennierenrestes beim offen-transabdominalen Zugang
Abbildung 3	Größenbestimmung eines Nebennierenrestes beim retroperitoneoskopischen Zugang
Abbildung 4	Größenbestimmung eines ovoiden Nebennierenrestes in der Computertomografie
Abbildung 5a	Größenbestimmung eines zweischenkligen Nebennierenrestes in der Computertomografie in ventrodorsaler Richtung
Abbildung 5b	Größenbestimmung eines zweischenkligen Nebennierenrestes in der Computertomografie in mediolateraler Richtung
Abbildung 6	Vergleich der intraoperativ und computertomografisch gemessenen Höhe der Nebennierenreste
Abbildung 7	Vergleich der intraoperativ und computertomografisch gemessenen Tiefe der Nebennierenreste
Abbildung 8	Vergleich der intraoperativ und computertomografisch gemessenen Breite der Nebennierenreste
Abbildung 9	Vergleich der intraoperativ und computertomografisch bestimmten Volumens der Nebennierenreste
Abbildung 10	Veränderung des Volumens der Nebennierenreste und kontralateralen Nebennieren im Zeitraum von drei Monaten postoperativ
Abbildung 11	Relative Volumenänderung der Nebennierenreste in Abhängigkeit von ihrer postoperativen Ausgangsgröße
Abbildung 12	Relative Volumenänderung der Nebennierenreste in Abhängigkeit vom postoperativen Nebennierengesamtvolumen
Abbildung 13	Patienten mit regelrechtem ACTH-Test am ersten Tag und drei Monate nach subtotaler Adrenalectomie
Abbildung 14	Postoperatives Nebennierengesamtvolumen und maximal stimulierter Kortisolwert am ersten Tag postoperativ
Abbildung 15	Postoperatives Nebennierengesamtvolumen und maximal stimulierter Kortisolwert drei Monate postoperativ

8 Thesen

1. Durch die subtotale Adrenalektomie kann auch bei bilateralen ACTH-unabhängigen Nebennierenläsionen eine regelrechte adrenokortikale Funktion gewährleistet werden.
2. Die intraoperative Größenbestimmung des adrenalen Restes wird von der sparsamen Mobilisierung des Nebennierenrestes limitiert.
3. Für die chirurgische Praxis sind relative auf die Ausgangsgröße bezogene Größenangaben des Nebennierenrestes hinsichtlich der Einschätzung der adrenokortikalen Funktion und des Rezidivrisikos empfehlenswert.
4. Bei bilateral operierten Patienten ist im Trend eine Größenzunahme der Nebennierenreste im Verlauf von drei Monaten postoperativ nachzuweisen.
5. Für das totale adrenale Restvolumen nach subtotaler Adrenalektomie und den maximal stimulierten Serumkortisolwert im Rahmen des ACTH- Tests war keine enge Korrelation nachweisbar.
6. Die Mindestmenge an totalem adrenalem Gewebe für eine laborchemisch suffiziente adrenokortikale Funktion liegt bei ca. 3,5 ml.
7. Für Patienten mit unilateralem Nebennierenrest und kontralateraler unversehrter Nebenniere ist auch bei frühpostoperativ pathologischem ACTH-Test von einer vollständigen funktionellen Restitution im weiteren Verlauf auszugehen.
8. Auch bei grenzwertig pathologischem ACTH-Test wird bei residuellen Nebennierengesamtvolumina von weniger als 3,5 ml klinisch nicht zwangsläufig eine adrenokortikale Insuffizienz beobachtet.

Lebenslauf

02.05.1969	geboren in Naumburg/ Saale als Tochter der Eheleute Hans und Brigitte Peters
1975 – 1985	Besuch der Polytechnischen Oberschule in Bad Kösen
1985 – 1987	Besuch der Erweiterten Oberschule Pforte in Schulpforta
1987	Abitur
1987 – 1988	Vorpraktikum in der Abteilung für Innere Medizin des Kreiskrankenhauses Naumburg/ Saale
1988 – 1995	Studium der Fachrichtung Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
1992	Geburt meiner Tochter Uta
1995 – 1997	Ärztin im Praktikum an der Sektion Physikalische und Rehabilitative Medizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, in der Abteilung für Radiologische Diagnostik der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Stadt Halle Bergmannstrost, in der Röntgenabteilung des Kreiskrankenhauses Saale-Unstrut in Naumburg/ Saale
1997	Approbation als Ärztin
1998 - 2001	Assistenzärztin an der Klinik für bildgebende Diagnostik und Interventionsradiologie der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Stadt Halle Bergmannstrost 1999 – 2000 Klinisches Jahr im Rahmen der Ausbildung zum Facharzt für Diagnostische Radiologie in der Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie und in der Klinik für Neurologie der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Stadt Halle Bergmannstrost
2001	Assistenzärztin im Institut für Radiologie des Städtischen Krankenhauses Martha Maria Halle-Dölau
2001	Fachärztin für Diagnostische Radiologie
2002	Fachärztin für Diagnostische Radiologie an der Klinik und Poliklinik für Diagnostische Radiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
2002	Geburt unseres Sohnes Wieland
2003	Eheschließung mit Karsten Stock

seit 2003	Fachärztin für Diagnostische Radiologie in der Radiologischen Praxis am Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara (Dr. med. D. Breuer, DM E. Illmann, Ch. Rohde)
2005	Geburt unseres Sohnes Wolf

Halle / S., den 04.04.2006

Susanne Stock

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Halle/ Saale, 26.01.2006

Susanne Stock

Hinweis auf Veröffentlichungen

Funktionelle und morphologische Untersuchungen des adrenalen Geweberestes nach subtotaler Adrenalektomie bei Patienten mit Phäochromzytom

M. Brauckhoff, S. Stock, K. Stock, S. Kittel, K. Brauckhoff, O. Gimm, J. Ukkat, P. Nguyen-Thanh, C. Weiss, H. Dralle

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Vortrag auf der XXIII. Arbeitstagung der CAEK

Wien, 26. - 27. November 2004

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. H. Dralle, Direktor der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, für Bereitstellung des Themas, die Förderung der Arbeit und zusätzlich bei den Mitarbeitern der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg für die produktiven Diskussionen während der Doktorandenkolloquien bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn OA Dr. M. Brauckhoff, stellvertretender Direktor der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, für die hervorragende Betreuung der Arbeit, für die stets kurzfristigen Terminvereinbarungen und ergiebigen Besprechungen von Problemen und Sachverhalten sowie die Durchsicht der Manuskripte.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Spielmann, Direktor der Klinik und Poliklinik für Diagnostische Radiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, möchte ich mich für die Bereitstellung der computertomografischen Untersuchungen und die Möglichkeit der Nachbearbeitung bedanken.

Meinem Ehemann Dr. med. Karsten Stock danke ich für das Verständnis und die allzeitig mögliche Unterstützung während der Fertigstellung der Arbeit sowie für die kritische Durchsicht der Manuskripte. Meiner Tochter Uta danke ich für ihr Verständnis und für die zeitweilige Betreuung ihrer beiden kleinen Brüder.