

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. Georg Ertl**

**Intraoperative Hämodynamik bei Patienten mit  
Phäochromozytom – minimal-invasive versus konventionell  
offene Chirurgie**

**Inaugural-Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Fabian Weinberger**

**aus Erbendorf**

**Würzburg, Dezember 2006**

**Referent: Prof. Dr. med. B. Allolio**

**Koreferent: Priv.-Doz. Dr. W. Hamelmann**

**Dekan: Prof. Dr. Georg Ertl**

**Tag der mündlichen Prüfung:**

**Der Promovend ist Arzt**



<b>1. EINLEITUNG UND ALLGEMEINER TEIL .....</b>	<b>1</b>
<b>2. FRAGESTELLUNG.....</b>	<b>8</b>
<b>3. PATIENTEN UND METHODEN .....</b>	<b>8</b>
3.1. PATIENTEN .....	8
3.2. METHODEN .....	12
3.2.1. <i>Datenerhebung</i> .....	12
3.2.2. <i>Diagnosesicherung und Therapiefestlegung</i> .....	16
3.2.3. <i>Verwendete Statistik</i> .....	16
<b>4. BEANTWORTUNG DER FRAGEN.....</b>	<b>17</b>
<b>5. ERGEBNISSE.....</b>	<b>18</b>
5.1. LA vs. OA BEI PHÄOCHROMOZYTOM.....	18
5.2. LA BEI PHÄOCHROMOZYTOM VS. LA BEI NEBENNIERENRINDENADENOM .....	21
5.3. LA BEI HORMONINAKTIVEN NEBENNIEREN-ADENOMEN VS. LA BEI ALDOSTERONOMEN .....	25
5.4. PRÄOPERATIVE VORBEHANDLUNG MIT PHENOXYBENZAMIN .....	29
<b>6. DISKUSSION .....</b>	<b>36</b>
<b>7. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>42</b>
<b>8. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>43</b>

## 1. Einleitung und allgemeiner Teil

In der Medizin stellen nur wenige Erkrankungen eine so unberechenbare Gefahr für das Leben des Patienten dar wie das Phäochromozytom (1).

Mortalitätsraten von bis zu 80 % vor 1960 (2) machen deutlich, dass dieser Tumor mit seinen Katecholaminausschüttungen, die mehr als das tausendfache der Norm erreichen können (3, 4), für die dramatischsten lebensbedrohlichen Krisenzustände in der Endokrinologie verantwortlich ist (5). Und obgleich das Phäochromozytom mittlerweile sehr gut therapierbar geworden ist, verursacht es auch weiterhin beträchtliche Probleme bei Diagnostik und Handhabung (6).

Das Phäochromozytom (Phäo) ist ein katecholaminproduzierender Tumor des Nebennierenmarks, der überwiegend benigne ist und normalerweise unilateral auftritt.

Allerdings kann die Erkrankung in ungefähr je 10 % der Fälle auch bilateral oder multilokulär vorkommen (7). Circa 5 % der Tumore wachsen extra-adrenal, wobei in diesen Fällen die Phäochromozytome meist paraaortal zu finden sind, sich jedoch in seltenen Fällen auch in Harnblase, Thorax, Becken, am Hals oder im Herzen manifestieren können (5, 8).

Das Phäochromozytom kann in jedem Lebensalter auftreten, ein Altersgipfel in der dritten oder vierten Lebensdekade ist berichtet worden (9). Beide Geschlechter sind in gleicher Weise betroffen.

Ein familiär gehäuftes Vorkommen wird in 10-20 % der Fälle beobachtet, das Manifestationsalter ist dann oft jünger und bilaterale sowie extraadrenale Phäochromozytome sind häufiger (10).

Der Anteil an malignen Phäos schwankt je nach Studie zwischen 2,4 und 30 % (11). Phäochromozytome mit einem maximalen Durchmesser von mehr als 5 cm oder extraadrenaler Lokalisation gehen mit einem höheren Malignitätsrisiko einher (11, 12).

Verlässliche Daten zur Prävalenz des insgesamt selten auftretenden Phäochromozytoms liegen nicht vor (12). In mehreren Veröffentlichungen wurde berichtet, dass die Prävalenz einer Nebennieren-Raumforderung in der allgemeinen Bevölkerung zwischen 5 und 9 % beträgt (13-17). Der Anteil von Phäochromozytomen bei zufällig entdeckten

adrenalen Raumforderungen („Inzidentalomen“) wurde hierbei auf 6,5 % beziffert (18-20).

In einer Autopsiestudie aus dem Jahr 2000 (21) wurde im Durchschnitt ein Phäochromozytom pro 2301 Autopsien gefunden.

Die über die letzten Jahrzehnte stetig besser gewordenen Verfahren der Bildgebung haben zur Folge, dass Nebennierenraumforderungen heute häufiger entdeckt werden als früher.

Neben dem Kardinalsymptom der arteriellen Hypertonie bildet die Trias Kopfschmerzen, Hyperhidrosis und Tachykardie den klassischen Symptomenkomplex, der bei bis zu 75 % der Patienten typischerweise anfallsartig auftritt (22) und durch Lageänderung, Anstrengung, Aufregung, Trauma, Schmerzen oder bestimmte Medikamente ausgelöst werden kann (23).

Man nimmt an, dass insgesamt etwa 0,1 % der Hypertonie-Fälle ein Phäochromozytom ursächlich zugrunde liegt (24, 25).

Jedoch kann sich das Phäochromozytom auf vielfältige Weise präsentieren (1) und mitunter auch völlig asymptomatisch sein (12), wodurch die Diagnosestellung – kombiniert mit der Seltenheit der Erkrankung – im Einzelfall sehr schwer fallen kann.

Ist die Diagnose eines Phäochromozytoms einmal gestellt, ist eine baldige operative Entfernung absolut indiziert (26). Hierbei stellen die präoperativ meist vorhandene katecholamin-induzierte Hypovolämie sowie die intraoperativ auftretenden Katecholaminexzesse mit dadurch bedingten Tachyarrhythmien und hypertensiven Entgleisungen große Gefahrenpotentiale für hämodynamische Krisen dar. Zudem kommt es durch den rapiden Katecholaminabfall nach der Tumorresektion häufig zu einer ausgeprägten postoperativen Hypotonie.

Aus diesen Gründen haben Ärzte und Operateure Phäochromozytom-Patienten schon immer mit extremer Vorsicht behandelt (27) und es verwundert nicht, dass die chirurgische Entfernung dieser „physiologischen Zeitbomben“ (22) auch heute noch ein technisch anspruchsvoller Eingriff ist, der am besten in speziellen Zentren mit einschlägiger Erfahrung durchgeführt wird (28).

Im Jahr 1886 wurde erstmals ein Patient mit Phäo-typischen Symptomen beschrieben, bei dem nach dem Tod bilaterale Nebennierenraumforderungen gefunden wurden (29). Allerdings prägte erst Pick anno 1912 den Begriff „Phäochromozytom“ (30). Dem Schweizer Ceser Roux gelang 1926 in Lausanne die erste erfolgreiche chirurgische Entfernung dieses Tumors, die nur ein Jahr später von Mayo in den USA wiederholt wurde, obwohl keiner der beiden Chirurgen vor dem Eingriff wusste, dass es sich um ein Phäochromozytom handeln würde (31, 32).

Trotz der Tatsache, dass diese Operation in den folgenden Jahren immer häufiger durchgeführt wurde, waren die Mortalitätsraten bis in die frühen 50er Jahre hinein durchweg sehr hoch (33).

Dies änderte sich schlagartig, als es 1956 Priestley et al. (34) gelang, 61 Phäochromozytom-Entfernungen an 51 Patienten ohne einen einzigen Todesfall durchzuführen, wobei erstmals routinemäßig Medikamente wie Noradrenalin und der  $\alpha$ -Blocker Phentolamin eingesetzt wurden, um die für diese Erkrankung so typischen lebensbedrohlichen Blutdruckschwankungen zu kontrollieren.

Durch ein besseres pathophysiologisches Verständnis des Tumors, genauere Diagnoseverfahren sowie Neuerungen in operativer Technik und Anästhesie gelang es in den folgenden Jahrzehnten, die Therapie dieses Tumors noch erfolgreicher durchzuführen, so dass heute bei der Resektion von Phäochromozytomen eine Mortalitätsrate von  $< 1\%$  erreicht werden kann (22).

Trotz der Vielzahl an technischen Geräten und Analysen ist das Einbeziehen eines Phäochromozytoms in die Differenzialdiagnosen, also das „daran denken“, auch heute noch der wahrscheinlich wichtigste Faktor für die erfolgreiche Diagnosestellung dieses Tumors (12).

Besteht der Verdacht auf das Vorliegen eines Phäos, sollten prinzipiell zunächst biochemische Bestätigungstest durchgeführt werden, bevor der Tumor mit Hilfe von bildgebenden Verfahren lokalisiert wird (12).

Als Screeningverfahren eignet sich hierbei die Bestimmung der freien Katecholamine oder der Metanephrine im angesäuerten 24-h-Urin. Im Gegensatz dazu wird die früher oftmals durchgeführte Bestimmung der Vanillinmandelsäure im Urin aufgrund ihrer geringen Sensitivität heute nicht mehr empfohlen. In den neuesten Studien wird

zunehmend die Messung von Metanephrin und Normetanephrin im Plasma als beste Methode zur Diagnosesicherung des Phäos propagiert (35, 36). So kam eine kürzlich durchgeführte Multicenter-Studie (37) zu dem Schluss, dass das Durchführen mehrerer biochemischer Tests nicht ratsam ist und anstatt dessen besser einmalig die Bestimmung der freien Metanephrine im Plasma durchgeführt werden soll. Allerdings sind diese Tests im Gegensatz zu den genannten Urinbestimmungen längst nicht so breit verfügbar und können zudem durch Medikamente wie z.B. Phenoxybenzamin (POB), trizyklische Antidepressiva und Beta-Blocker falsch positiv ausfallen (36). Generell kann heute durch die angesprochenen hormonellen Messungen eine Diagnosesicherung bei über 95 % der Patienten zügig erreicht werden (5).

In der Bildgebung sind CT und MRT durch ihre Sensitivität von nahezu 100 % etablierte Verfahren zur Lokalisierung von adrenalen Phäochromozytomen (12).

Während die Vorteile des CT in der größeren Verfügbarkeit und den niedrigeren Kosten liegen, hat das MRT eine etwas höhere Sensitivität und bessere Fähigkeiten zur Darstellung von extraadrenalen Phäochromozytomen. Zudem kann das MRT durch die fehlenden Röntgenstrahlen auch bei schwangeren Frauen sowie Kindern gefahrlos eingesetzt werden. Für optimale Ergebnisse sollte die Bildgebung durch nuklearmedizinische Verfahren (MIBG-Szintigraphie, PET) ergänzt werden, die sich durch höhere Spezifitäten von bis zu 100 % auszeichnen und somit exzellente Bestätigungstests für das Phäochromozytom darstellen (12, 35).

Da durch diese aufgeführten Diagnoseverfahren ein Phäochromozytom mit sehr hoher Sensitivität identifiziert und lokalisiert werden kann und zudem die Nebennierenchirurgie nie einen Notfall darstellt (38), ist es von großer Wichtigkeit, dass diese Mittel vor der Operation auch tatsächlich ausgeschöpft werden.

Eine ebenso große Bedeutung hat die sorgfältige präoperative Vorbehandlung des Phäochromozytom-Patienten. Da der Tumor Katecholamine produziert, welche vor allem während der Anlage des Pneumoperitoneums (39) und der intraoperativen Manipulation der Nebenniere (40) in großen Mengen freigesetzt werden, verspricht man sich von der präoperativen Blockade der adrenergen Rezeptoren eine Abmilderung der unerwünschten Katecholaminwirkung und weniger intraoperative Blutdruckkrisen. Zudem sollen durch diese Vorbehandlung bereits vor der Operation dem



katecholamininduzierten Volumenmangel entgegengewirkt und somit stabilere Voraussetzungen für den Eingriff geschaffen werden (23, 41).

Hierbei wird der seit dem Beginn der 50er Jahre (42) verwendete unspezifische, nicht-kompetitive  $\alpha$ -Blocker Phenoxybenzamin (POB) zur prä- und perioperativen Blutdruckregulation auch heute noch weitaus am häufigsten eingesetzt (6, 40, 43-47).

Die Vorteile von POB (Dibenzyran<sup>®</sup>) liegen in seiner langen Wirkdauer (Halbwertszeit: ca. 24 Stunden) sowie der nicht-kompetitiven Blockierung des Rezeptors, die den Auswirkungen der phasenhaften Katecholaminexzessen effektiv entgegenwirkt (43, 46, 48).

Allerdings hat POB auch einige Nachteile. Da es unspezifisch  $\alpha$ -Rezeptoren blockiert, wirkt es auch auf die präsynaptischen  $\alpha_2$ -Rezeptoren, die normalerweise eine negative Feedback-Hemmung auf die Noradrenalin-Ausschüttung haben und führt somit zu unerwünschten positiv-chronotropen und -inotropen Reaktionen (49). Zudem kann POB durch seine nicht-kompetitive Bindung und seine lange Halbwertszeit die postoperativ häufig auftretende Hypotension verstärken (50).

Normalerweise wird POB über einen Zeitraum von 1 bis 2 Wochen langsam aufdosiert (51). Neben sich normalisierenden Blutdruckwerten und weniger häufig auftretenden Herzfrequenz-Schwankungen werden auch Nebenwirkungen wie eine „verstopfte“ Nase oder orthostatische Hypotonie als Zeichen einer suffizienten Alpha-Blockade gewertet (52). Die für diese Blockade notwendigen POB-Dosierungen sind hierbei unterschiedlich und müssen für jeden Patienten individuell ermittelt werden.

Obwohl POB auch gegenwärtig das Medikament ist, welches zur Vorbehandlung von Phäochromozytom-Patienten am häufigsten eingesetzt wird, gibt es mittlerweile auch Alternativen (v.a. Kalziumkanal-blocker und selektive  $\alpha_1$ -Antagonisten).

Der klassische operative Zugang zu den Nebennieren erfolgte entweder über einen langen medianen Oberbauch-Längsschnitt oder durch bilaterale Rippenbogenrandschnitte, um dem Operateur die visuelle und palpierende Exploration beider Nebennieren sowie ihrer benachbarten Strukturen zu ermöglichen. Auf diese Weise sollte sichergestellt werden, dass weder Tumore auf der kontralateralen Seite noch extraadrenale Tumore übersehen wurden (27).

Allerdings war diese Vorgehensweise mit einer signifikanten perioperativen und postoperativen Komplikationsrate assoziiert (27).

In den 70er und 80er Jahren führte die verbesserte präoperative Tumorlokalisation durch Ultraschall und CT sowie –noch spezifischer– MRT und MIBG-Szintigraphie zu einer erheblichen Verringerung der perioperativen Morbidität, indem sie die fokussierte Exploration der Nebenniere ermöglichte (27).

Anfang der 90er Jahre begannen die Chirurgen, das 1987 mit der laparoskopischen Cholezystektomie eingeführte endoskopische Operationsverfahren (38) auch auf die Nebennierenchirurgie anzuwenden. 1992 gelang es Gagner (53) erstmals, Adrenalektomien laparoskopisch durchzuführen, wobei er unter anderem ein Cortisol-produzierendes Nebennierenrinden-Adenom sowie ein Phäochromozytom auf diese Weise resezierte. Die klaren Vorteile dieser Technik –bessere kosmetische Ergebnisse, kürzere postoperative Krankenhaus-Aufenthaltsdauern, schnellere Wundheilung, geringere Schmerzen sowie eine geringere Morbidität– führten zu einer raschen Verbreitung der minimal-invasiven Nebennieren-Chirurgie (38, 54-64). Aufgrund der durchweg positiven Ergebnisse in zahlreichen Studien und der gestiegenen Erfahrung der Chirurgen im Umgang mit dieser Technik stellt heute die laparoskopische Adrenalektomie für gutartige Nebennierentumoren die „Gold-Standard“-Therapie dar (65). Als allgemein anerkannte Kontraindikationen für die laparoskopische Resektion sind neben Malignität des Tumors lediglich die nicht zu kontrollierende Koagulopathie zu nennen, während weder eine Tumorgröße von über 10 cm Durchmesser noch abdominale Voroperationen absolute Kontraindikationen darstellen (38).

Im Hinblick auf eine laparoskopische Resektion von Phäochromozytomen herrschten zunächst große Vorbehalte. Aufgrund der Tatsache, dass die Laparoskopie auf ein Pneumoperitoneum und damit auf einen erhöhten intra-abdominalen Druck angewiesen ist, wurde eine auf diese Weise ausgelöste Katecholamin-Ausschüttung befürchtet (39). Zudem resultiert die Insufflation von CO<sub>2</sub> in Hyperkapnie und respiratorischer Azidose, was sekundär zu einer Sympathikusaktivierung führt, die sich noch zusätzlich zu der bei Phäochromozytom-Patienten typischerweise instabilen Hämodynamik addiert (66, 67). Außerdem sind Phäos im Durchschnitt größer als andere gutartige Nebennieren-Tumore (68), was eine laparoskopische Entfernung verkompliziert. Auch die Tatsache, dass eine Ligation der Nebennierenvene, die bei Phäo-Resektion zur Unterbindung von

intraoperativen Katecholaminexzessen schnellstmöglich erfolgen soll, mittels Laparoskopie nicht so rasch durchgeführt werden kann, wurde von einigen Autoren als Argument gegen eine laparoskopische Phäo-Entfernung genannt (69, 70). Und tatsächlich konnte durch Studien belegt werden, dass die Anlage eines Pneumoperitoneums generell mit einem erhöhten arteriellen Mitteldruck einhergeht (39) bzw. dass selbst in erfahrenen Händen die laparoskopische Entfernung eines Phäochromozytoms mit längeren Operationsdauern, einer höheren Komplikationsrate sowie einem längeren Krankenhausaufenthalt einhergeht als die laparoskopische Entfernung von anderen benignen Nebennierentumoren (68).

Andererseits fanden Fernandez-Cruz et al. (67) bei ihren Untersuchungen heraus, dass die laparoskopische Resektion von Phäochromozytomen mit einem geringeren Anstieg von Katecholaminen einhergeht als das offene Verfahren. Zudem scheint die präoperative  $\alpha$ -Rezeptor-Blockade (z.B. mit Phenoxybenzamin) hypertensive Episoden während des Eingriffs effektiv zu verhindern oder abzumildern (71).

Bis jetzt haben nur wenige Studien die intraoperative hämodynamische Stabilität untersucht, indem sie die minimal-invasive Adrenalektomie mit der konventionell-offenen Adrenalektomie bei Phäochromozytomen verglichen haben (67, 72-76), während in anderen Veröffentlichungen die hämodynamischen Parameter nicht miteinbezogen wurden (7, 66, 77-82). Zudem beinhalten die meisten dieser Studien nur eine geringe Anzahl an Patienten oder führen historische Kontrollgruppen für die konventionell durchgeführten Adrenalektomien an.

In dieser Studie haben wir die intraoperative hämodynamische Stabilität und das Ergebnis einer größeren Anzahl von Phäochromozytom-Patienten untersucht, die sich entweder der laparoskopischen oder der offenen Adrenalektomie unterzogen. Darüber hinaus verglichen wir diese 49 Phäochromozytom-Patienten mit Patienten, die aufgrund von gutartigen Nebennierenrindentumoren (Aldosteronome sowie hormonelle stumme Nebennieren-Adenome) laparoskopisch adrenaletomiert wurden. In einem weiteren Schritt stellten wir die endoskopisch operierten Aldosteronom-Patienten den minimal-invasiv operierten Patienten mit hormonell inaktiven Adenomen gegenüber.

Zudem untersuchten wir den Einfluss der präoperativen Phenoxybenzamin-Dosis auf die hämodynamischen Parameter während der Phäochromozytom-Entfernung.

## **2. Fragestellung**

1. Ist die minimal-invasive OP-Technik bei Phäochromozytom-Resektion mit einer höheren hämodynamischen Instabilität / Stabilität assoziiert als die konventionelle OP-Technik? Ist die postoperative Krankenhausverweildauer kürzer / länger?
2. Zeigt sich bei laparoskopisch durchgeführten Phäochromozytom-Entfernungen intraoperativ eine grössere hämodynamische Instabilität als bei laparoskopischen Resektionen von benignen Nebennierenrinden-Adenomen?
3. Gibt es Unterschiede in der intraoperativen Hämodynamik zwischen der laparoskopischen Resektion von Aldosteron-produzierenden Nebennierenrinden-Adenomen und der laparoskopischen Entfernung von hormonell stummen Nebennierenrindenadenomen?
4. Wird die hämodynamische Instabilität bei offen oder laparoskopisch durchgeführten Phäochromozytom-Entfernungen durch die Gabe des  $\alpha$ -Blockers Phenoxybenzamin verbessert?

## **3. Patienten und Methoden**

### **3.1. Patienten**

Für diese retrospektive Studie wurden die Daten von 87 Patienten herangezogen, die in die im Jahr 2003 veröffentlichte Nebennieren-Punktionsstudie der German-Austrian-Adrenal-Study Group, welche die diagnostische Aussagekraft von *ex vivo* entnommenen Nebennieren-Biopsien von 1999 bis 2001 untersucht hat, eingeschlossen worden waren (83). Zusätzlich wurden 15 weitere Phäochromozytom-Patienten aus

Würzburg in unserer Studie berücksichtigt, so dass insgesamt eine Datenerhebung von 102 Patienten erfolgte.

Bei 21 der 87 Punktionsstudien-Patienten waren die vorhandenen Daten für unsere Zwecke nicht ausreichend. 5 weitere Patienten wurden aufgrund eines Tumordurchmessers von mehr als 7 cm in zwei Fällen, malignen Nebennierentumoren (je ein malignes Phäochromozytom und ein Aldosteron-produzierendes Nebennierenrindenzinom) sowie in einem Fall durch das Vorhandensein von bilateralen Phäochromozytomen ohne klare Trennungsmöglichkeit der beiden operativen Eingriffe von unserer Untersuchung ausgeschlossen.

Phäochromozytome mit einem max. Durchmesser von  $> 7$  cm wurden nicht berücksichtigt, da für Tumore dieser Größe im allgemeinen eine konventionelle („offene“) Entfernung empfohlen wird (73, 84, 85).

Zusammenfassend wurden also 76 Patienten (30 Männer, 46 Frauen) zwischen 18 und 81 Jahren mit einem Durchschnittsalter von  $48,8 \pm 14,9$  Jahren in diese Studie eingeschlossen, an denen insgesamt 77 Adrenalektomien (49 Phäochromozytome, 15 Aldosteronome und 13 hormonell-inaktive Nebennierenrinden-Adenome) vorgenommen wurden (s. Tabelle 1).

Im Einzelnen wurden hierbei 49 Phäochromozytome bei 48 Patienten entfernt. Als Kontrollgruppe wählten wir aus der erwähnten Multicenter-Studie alle Patienten mit Aldosteronomen ( $n=15$ ) und hormonell-inaktiven Nebennieren-Adenomen ( $n=13$ ) aus, bei denen die intraoperativen Daten vollständig vorhanden waren (s. Diagramm 1).

Während bei den Phäochromozytom-Patienten sowohl die laparoskopische Adrenalektomie (LA) als auch die offene Adrenalektomie (OA) zum Einsatz kamen, wurden bei den Patienten mit Nebennierenrindenadenom nur diejenigen berücksichtigt, die laparoskopisch operiert wurden.

Im Einzelnen wurde bei den 49 Phäochromozytomen bei 22 Tumoren eine OA und bei 27 Tumoren eine LA gewählt, wobei hier das Urteil des jeweiligen Operateurs maßgeblich war.

Ein Patient mit bilateralen Phäochromozytomen wurde sowohl einer LA (linke Nebenniere) als auch einer OA (rechte Nebenniere) unterzogen.

Die Behandlung der untersuchten Patienten erfolgte in den Universitätskliniken von Berlin (n=13), Düsseldorf (n=7), Freiburg (n=8), Halle (n=13), Marburg (n=15) und Würzburg (n=20).

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die präoperative Datenlage.

*Tabelle 1: Patientendaten präoperativ*

	OA Phäo (n=22)	p-Wert†	LA Phäo (n=27)	p-Wert‡	LA Adenome (n = 28)
Alter (Jahre)*	44 ± 15	0.5	47 ± 15	0.16	53 ± 14
Männlich/weiblich (n)	15 / 9		12 / 15		4 / 24
Tumorgroße (cm)*	3.9 ± 2	0.46	3.6 ± 1	0.08	3.0 ± 1
\$	4.0 (1.2 - 7.0)	0.45	3.5 (1.2 - 7.0)	0.04	2.5 (0.2 - 5.0)

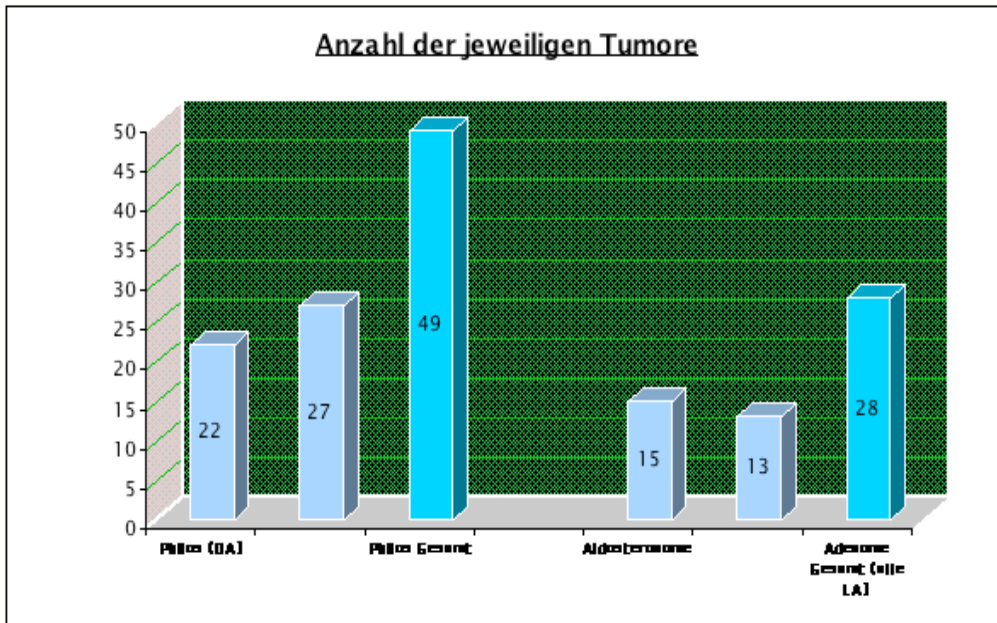
**OA: konventionell offene Adrenalektomie; LA: laparoskopische Adrenalektomie**

† Vergleich zwischen OA und LA bei Phäochromozytomen

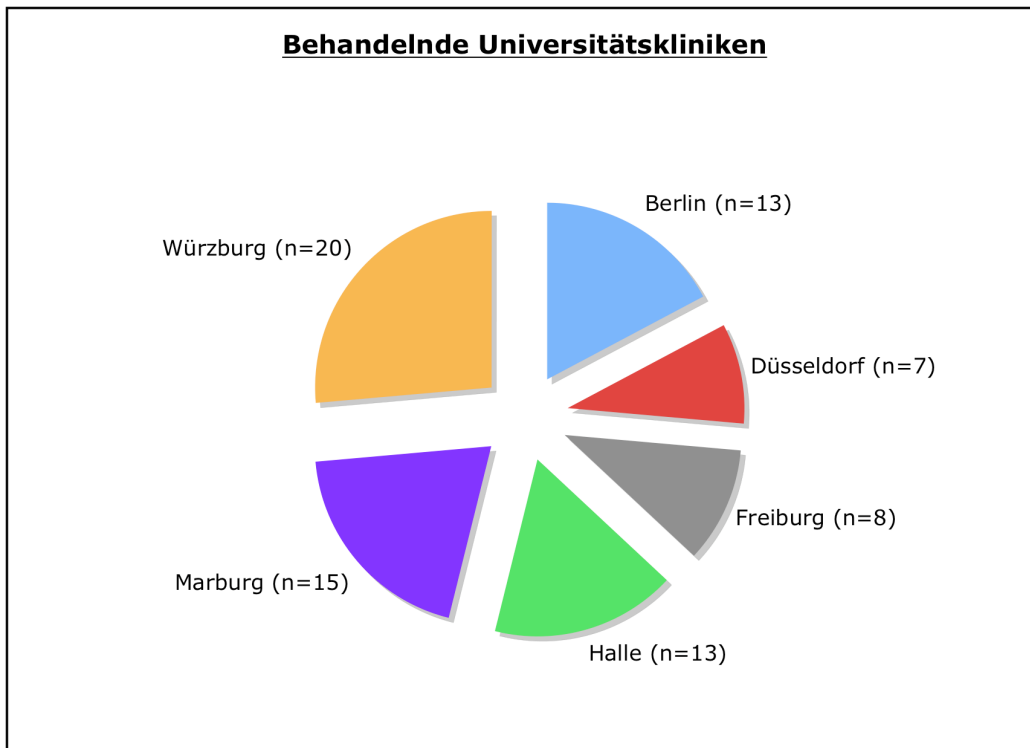
‡ Vergleich zwischen LA bei Phäochromozytomen und LA bei benignen Nebennierenrinden-Adenomen

\* Datenangabe als Mittelwert ± Standardabweichung; p-Werte gemäss t-Test

\$ Datenangabe als Median mit der Spannweite (*range*) in Klammern; p-Werte gemäss Mann-Whitney-U-Test



*Diagramm 1: Verteilung der Tumore (n = 77) auf Tumorentitäten bzw. Operationstechniken*



*Diagramm 2: Jeweilige Tumorzentren, aus denen sich die Patienten (n = 76) rekrutieren*

## **3.2. Methoden**

### **3.2.1. Datenerhebung**

Die Auswertung der Patientendaten wurde ausschließlich anhand der uns in Kopie vorliegenden Patientenakten vorgenommen.

Hierbei wurde insbesondere das Narkoseprotokoll für die Erhebung der intraoperativen Parameter herangezogen. Außerdem wurden Operationsberichte, Arztbriefe und Untersuchungsergebnisse bezüglich der nachfolgend genannten Kriterien ausgewertet.

Die einzelnen, von uns untersuchten Patientenkollektive setzen sich wie folgt zusammen:

Um die Auswirkungen einer offenen bzw. laparoskopischen Vorgehensweise bei der Phäochromozytom-Resektion bzgl. der intraoperativen Hämodynamik zu untersuchen, wurden die 49 Phäochromozytom-Patienten gemäß der Art des Eingriffes (OA bzw. LA) voneinander getrennt. Nachfolgend wurden dann zur Beurteilung der beiden Operationsverfahren sämtliche Parameter der 22 offen operierten Phäochromozytom-Patienten den Werten der 27 laparoskopisch operierten Phäochromozytom-Patienten gegenübergestellt.

In einem weiteren Schritt interessierten wir uns für die spezielle Problematik bei der Phäochromozytom-Entfernung, auf die bereits in der Einleitung eingegangen wurde. Hierfür haben wir die 27 laparoskopisch operierten Phäochromozytom-Patienten mit 28 Nebennierenrindenadenom-Patienten verglichen, die ebenfalls laparoskopisch operiert worden waren. Die Tatsache, dass sich die Adenom-Patienten aus 15 Patienten mit Aldosteronomen und 13 Patienten mit hormoninaktiven Adenomen zusammensetzten, ließen wir bei diesem Vergleich zunächst unberücksichtigt.

Zur Beantwortung der Frage, ob die Entfernung von Aldosteronomen andere intraoperative Auswirkungen hat als die Entfernung von hormoninaktiven Nebennierenadenomen, wurden die im vorherigen Abschnitt aufgeführten 28



Nebennierenrindenadenom-Patienten nach der Art der jeweiligen Tumore getrennt. Im Weiteren wurden dann die zu untersuchenden Parameter für die 15 Patienten mit einem Aldosteron-produzierenden Conn-Adenom sowie für die 13 Patienten mit hormoninaktiven Adenomen separat aufgezeichnet und schließlich miteinander verglichen.

Schließlich war für uns noch die seit Jahren praktizierte Vorbehandlung von Phäochromozytom-Patienten mit dem  $\alpha$ -Blocker Phenoxybenzamin von Interesse. Hierfür verglichen wir die Patientengruppen mit der höchsten bzw. niedrigsten relativen POB-Dosis (siehe 3.2.1.3. Vorbehandlung mit POB)

#### **3.2.1.1. Intraoperative Parameter**

Gemäß der Veröffentlichung von Sprung et al. (75) wurden die folgenden intraoperativen Parameter gesammelt und ausgewertet:

Intraoperativ wurden sowohl hypertensive als auch hypotensive Reaktionen aufgezeichnet. Dabei haben wir nicht nur die Extremwerte des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie den jeweiligen Bedarf an antihypertensiver (intraoperative Gabe von Nitroglycerin, Nitroprussid, Beta-Blockern oder Alpha-Blockern) bzw. antihypotensiver (intraoperative Gabe von HAES, Epinephrin, Norepinephrin oder Dobutamin) Medikation, sondern auch die Anzahl an hypertensiven bzw. hypotensiven Episoden (Def. s. Tabelle 2) und die Anzahl der systolischen Blutdruckspitzen  $\geq 200$  mmHg notiert. Auf diese Weise wollten wir gewährleisten, dass jegliche Blutdruckschwankungen möglichst adäquat erfasst werden. Ähnlich wurde bei den Messungen der Herzfrequenz-Änderungen verfahren, wo neben maximalem und minimalem Puls auch die Anzahl an tachykarden bzw. bradykarden Episoden (Def. s. Tabelle 2) registriert wurden, um den Verlauf möglichst genau beurteilen zu können.

Als weiterer Parameter für die Bewertung der Hämodynamik ermittelten wir den Bedarf an intraoperativer Volumenssubstitution anhand der Gabe von Blutkonserven sowie kristalloiden und kolloiden Lösungen.

Tabelle 2: Erhobene intraoperative Parameter

- Max. und min. systolischer bzw. diastolischer Blutdruck (mmHg)
- Anzahl der hypertensiven Episoden (Anstieg des syst. Blutdrucks  $> 30$  mmHg)
- Anzahl der hypertensiven Entgleisungen (syst. Blutdruck  $\geq 200$  mmHg)
- Anzahl der hypotensiven Episoden (systolischer Blutdruck  $\leq 90$  mmHg)
- Maximale und minimale Herzfrequenz (Schläge/min)
- Anzahl der tachykarden Episoden (Herzfrequenz  $\geq 110$ /min)
- Anzahl der bradykarden Episoden (Herzfrequenz  $\leq 50$ /min)
- Anzahl der Patienten mit intraoperativer Gabe von antihypertensiver Medikation
- Anzahl der Patienten mit intraoperativer Gabe von antihypotensiver Medikation
- Bedarf an Volumensubstitution (ml)

**3.2.1.2. Komplikationen**

Wir hielten für alle Patienten die jeweilige Krankenhausaufenthaltsdauer nach erfolgter Operation fest.

Darüber hinaus ermittelten wir die aufgetretenen intra- und postoperativen Komplikationen gemäß der in Tabelle 3 genannten Definition von „perioperativer Komplikation“, die der Untersuchung von Plouin et al. (86) entnommen wurde. Inhaltlich waren darin eingeschlossen: Tod aus jeglichen Gründen, nichttödliche Herz-Kreislauf-Erkrankungen, thromboembolische Geschehnisse, Resektion eines Nachbarorgans, weitere operative Eingriffe sowie jede Infektion oder Wundheilungsstörung, die den Krankenhausaufenthalt in der operativen Klinik um mehr als 10 Tage verlängerte.

*Tabelle 3: Definition von „perioperativer Komplikation“ nach Plouin et al.*

Jedes Ereignis, das

-zwischen Narkoseeinleitung und Entlassung aus dem Krankenhaus bzw. (soweit nachvollziehbar) 30. postoperativen Tag auftrat

**und**

-lebensbedrohlich war oder

-zum Tod bzw. einer bleibenden / erheblichen Behinderung führte oder

-mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt einherging

### **3.2.1.3. Vorbehandlung mit Phenoxybenzamin**

Bei 42 der insgesamt 49 Phäochromozytom-Patienten waren ausreichend Daten vorhanden, um eine Auswertung bzgl. der präoperativen Vorbehandlung mit Phenoxybenzamin (Dibenzylan<sup>®</sup>) vorzunehmen. In diesem Kollektiv befanden sich sowohl offen als auch laparoskopisch operierte Patienten.

Die Dosierung, die üblicherweise nach bestehenden Kriterien (Normalisierung der Blutdruckwerte, Erreichen einer orthostatischen Hypotension, weniger häufig auftretende Herzfrequenz-Schwankungen, Nebenwirkungen wie „verstopfte“ Nase) erfolgt (52), lag in unserem Fall in dem alleinigen Ermessen der behandelnden Ärzte in den jeweiligen Kliniken.

Da POB in der Regel über den Zeitraum von ein bis zwei Wochen langsam aufdosiert wird, wurden in dieser Studie nur die jeweiligen maximalen POB-Dosierungen (in mg/d) berücksichtigt, welche normalerweise am Tag vor der Operation verabreicht worden waren.

Im Folgenden wurden nun die jeweiligen relativen maximalen Phenoxybenzamin-Dosen pro Körpergewicht (in mg/kg/d) berechnet, um vergleichbare Daten zu gewinnen. Somit war es möglich, die 42 Phäochromozytom-Patienten anhand ihrer relativen maximalen POB-Dosierungen (in mg/kg/d) in eine Rangreihe einzuordnen.

In einem weiteren Schritt wurde die auf diese Weise erstellte Tabelle in Quartilen unterteilt, wobei wir die 10 Patienten mit der geringsten relativen maximalen POB-Dosis als unterstes bzw. 1. Quartil und die 10 Patienten mit der höchsten relativen

maximalen POB-Dosis als oberstes bzw. 4. Quartil definierten. Die übrigen 22 Patienten bildeten –in der Mitte geteilt– die Quartile 3 und 4 mit je 11 Patienten.

Schließlich verglichen wir das Quartil mit der höchsten (n=10) mit dem Quartil mit der niedrigsten relativen Phenoxybenzamin-Dosierung (n=10) bzgl. der hämodynamischen Parameter.

### **3.2.2. Diagnosesicherung und Therapiefestlegung**

Vor der Operation wurden alle Patienten einer hormonellen Untersuchung unterzogen. Bei den Phäochromozytom-Patienten fiel erwartungsgemäß eine erhöhte Ausscheidung von Katecholaminen und/oder Metanephrinen im Urin auf. Zum Ausschluss von Metastasen wurde eine Bildgebung mit CT, MRT oder I<sup>123</sup>-MIBG-Szintigraphie durchgeführt. Die Aldosteronom-Patienten waren hypertensiv und hatten einen erhöhten Aldosteron/Renin-Quotienten sowie einen positiv ausgefallenen Bestätigungstest (z.B. NaCl-Belastungstest).

Die pathologische Untersuchung des Tumorgewebes bestätigte in allen Fällen die klinische Diagnose und ergab darüber hinaus keine Hinweise auf Malignität.

Die Wahl des Eingriffes erfolgte je nach Präferenz des verantwortlichen Operateurs.

Im Fall der LA wurde sowohl über einen transabdominalen als auch über einen retroperitonealen Zugang operiert. Gleichermaßen wurde bei der OA eine transabdominale oder lateral-retroperitoneale Herangehensweise gewählt.

### **3.2.3. Verwendete Statistik**

Je nach Verteilung wurden die dargestellten Ergebnisse als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Mittelwert und Spannweite (*range*) angegeben.

Eine Testung erfolgte mittels des ungepaarten zweiseitigen T-Testes, des Mann-Whitney U-Testes oder Chi-Square-Testes. Alle Tests wurden mit Statview 5.0 berechnet und ein p-Wert von < 0,05 wurde als signifikant gewertet.

#### 4. Beantwortung der Fragen

zu 1.: Die minimal-invasive OP-Technik bei der Phäochromozytom-Resektion ist nicht mit einer höheren hämodynamischen Instabilität assoziiert als die konventionelle OP-Technik. Obwohl der Bedarf an antihypertensiver Medikation sowie die intraoperativ gemessenen maximalen Blutdruckwerte bei den laparoskopisch operierten Patienten etwas höher lagen, konnte bei keinem der von uns untersuchten hämodynamischen Parametern ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientenkollektiven ermittelt werden.

Die postoperative Krankenhausverweildauer der Patienten, die laparoskopisch adrenaletomiert wurden, war mit durchschnittlich 10 Tagen etwas kürzer als die postoperative Krankenhausverweildauer der offen operierten Phäochromozytom-Patienten, die im Mittel nach 12 Tagen entlassen wurden.

zu 2.: Die minimal-invasive Phäochromozytom-Entfernung ist im Vergleich zu der laparoskopischen Resektion von benignen Nebennierenrinden-Adenomen mit einer deutlich höheren hämodynamischen Instabilität assoziiert. In der Phäochromozytom-Gruppe fielen signifikant stärkere Blutdruckschwankungen mit einem daraus resultierenden Mehrbedarf an Volumensubstitution und antihypertensiver bzw. -hypotensiver Medikation auf. Zudem kam es während den laparoskopischen Phäochromozytom-Entfernungen deutlich häufiger zu Tachykardien.

zu 3.: Beim Vergleich der laparoskopischen Resektionen der hormonell stummen Nebennierenrinden-Adenome mit den minimal-invasiven Entfernungen der Aldosteron-produzierenden Conn-Adenome (= Aldosteronome) konnten keinerlei signifikante Unterschiede bzgl. der intraoperativen Hämodynamik gefunden werden. Sowohl die während des Eingriffs dokumentierten Blutdruckwerte als auch die gemessenen Herzfrequenzen zeigten in beiden Patientenkollektiven ein ähnliches Verhalten.

zu 4.: Die Vorbehandlung mit dem alpha-Blocker Phenoxybenzamin (POB) hatte in unserer Untersuchung keinen positiven Effekt auf die intraoperative Hämodynamik bei der Resektion von Phäochromozytomen. Beim Vergleich der beiden Gruppen mit der höchsten bzw. niedrigsten POB-Dosis fiel lediglich eine signifikant höhere Herzfrequenz bei den Patienten mit der höchsten Dosis auf, was sich vermutlich als Reflextachykardie erklären lässt. Bei den übrigen untersuchten kardiovaskulären Parametern kam es zu keinen nennenswerten Differenzen zwischen den beiden Kollektiven.

## **5. Ergebnisse**

### **5.1. LA vs. OA bei Phäochromozytom**

Die 22 offen und 27 laparoskopisch operierten Phäochromozytom-Patienten hatten sowohl im Hinblick auf das Alter als auch auf die Tumorgröße ähnliche Werte (siehe Tabelle 6), so dass vergleichbare Voraussetzungen gegeben waren.

Bei zwei Patienten, bei denen die Adrenalektomie laparoskopisch begonnen worden war, musste die Operation im weiteren Verlauf aufgrund von aufgetretenen Komplikationen (Verletzung der Leberkapsel bzw. starke Blutung) in einen offenen Eingriff konvertiert werden. Diese Patienten wurden in unserer Studie als laparoskopisch operiert geführt und die Konversion als Komplikation vermerkt. Es wurden lediglich die hämodynamischen Parameter vom laparoskopischen Teil des Eingriffes berücksichtigt.

Das intraoperative Blutdruckverhalten beider Gruppen zeigte bezüglich keines der untersuchten Parameter einen signifikanten Unterschied. Während die Menge der Volumensubstitution in den beiden Patientenkollektiven praktisch identisch war ( $p = 0,99$ ), lag die größte Diskrepanz bei dem Bedarf an antihypertensiver Medikation, der in

der offenen Gruppe bei 45 % der Patienten und in der laparoskopischen Gruppe bei 74 % der Patienten auftrat ( $p = 0,07$ ). Außerdem lagen die maximalen Blutdruckwerte in der LA-Gruppe etwas höher als in der OA-Gruppe (188 vs. 174 mmHg;  $p = 0,16$ ).

Alle übrigen blutdruckrelevanten Werte, namentlich die Anzahl an hypertensiven Episoden sowie –Entgleisungen, die minimalen Blutdruckwerte und die Anzahl an hypotensiven Episoden waren ebenso wie der Bedarf an antihypotensiver Medikation in beiden Gruppen nur unwesentlich verschieden (s. Tabelle 4).

*Tabelle 4: Intraoperatives Blutdruckverhalten*

	<b>OA Phäo (n=22)</b>	<b>LA Phäo (n=27)</b>	<b>p-Wert</b>
Maximaler systolischer Blutdruck (mmHg) *	174 ± 36,6	188 ± 29	0.16
Hypertensive Episoden (Anzahl) §	1 (0-3)	1 (0-4)	0.39
Systolischer Blutdruck > 200 mmHg (Anzahl) §	0 (0-2)	0 (0-4)	0.8
Niedrigster systolischer Blutdruck (mmHg) *	95 ± 13	97 ± 15	0.59
Hypotensive Episoden (Anzahl) §	0 (0-3)	0 (0-3)	0.78
Volumensubstitution (ml) *	3186 ± 1598	3194 ± 1677	0.99
Patienten mit Bedarf an antihypertensiver Therapie (n) §	10 (45 %)	20 (74 %)	0.077
Patienten mit Bedarf an antihypotensiver Therapie (n) §	7 (32 %)	7 (26 %)	0.75

**OA: konventionell offene Adrenalektomie; LA: laparoskopische Adrenalektomie**

\* Datenangabe als Mittelwert ± Standardabweichung; p-Werte gemäss t-Test

§ Datenangabe als Median mit der Spannweite (*range*) in Klammern; p-Werte gemäss Mann-Whitney-U-Test

§ Anzahl an Patienten; p-Werte gemäss Chi-Quadrat-Test

Ebenso traten auch bezüglich der Herzfrequenz in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf. Allerdings waren in der LA-Gruppe sowohl die höchste als auch die niedrigste Herzfrequenz im Mittel etwas höher als in der OA-Gruppe. Auch Tachykardien traten hier häufiger auf, während bradykarde Episoden in der offen operierten Gruppe öfter vorkamen (s. Tabelle 5)

Tabelle 5: Intraoperatives Verhalten der Herzfrequenz

	<b>OA Phäo (n=22)</b>	<b>LA Phäo (n=27)</b>	<b>p-Wert</b>
Höchste Herzfrequenz (Schläge/min) *	97 ± 21	107 ± 23	0.12
Herzfrequenz ≥ 110/min §	0 (0-2)	1 (0-2)	0.097
Niedrigste Herzfrequenz (Schläge/min) *	64 ± 18	70 ± 13	0.22
Herzfrequenz < 50/min §	0 (0-2)	0 (0-1)	0.31

**OA: konventionell offene Adrenalektomie; LA: laparoskopische Adrenalektomie**

\* Datenangabe als Mittelwert ± Standardabweichung; p-Werte gemäss t-Test

§ Datenangabe als Median mit der Spannweite (*range*) in Klammern; p-Werte gemäss Mann-Whitney-U-Test

Die Krankenhausliegedauer nach erfolgter Operation war für die Patienten der LA-Gruppe im Durchschnitt 2 Tage kürzer (9,5 vs. 11,5 Tage), wobei jedoch hier mit einem p-Wert von 0,33 das Signifikanzniveau verfehlt wurde (s. Tabelle 6).

Sowohl OA- als auch LA-Gruppe hatten mit 19 bzw. 18,5 % ähnliche Komplikationsraten (Einzelheiten s. Tabelle 13).

Tabelle 6: Perioperative Parameter

	<b>OA Phäo (n=22)</b>	<b>LA Phäo (n=27)</b>	<b>p-Wert</b>
Alter (Jahre) *	44 ± 15	47 ± 15	0.5
Tumorgrösse (cm) *	3.9 ± 2	3.6 ± 1	0.46
Tumorgrösse (cm) §	4.0 (1.2 – 7.0)	3.5 (1.2 – 7.0)	0.45
Postoperative Krankenhausverweildauer (d) *	11.5 ± 6.0	9.5 ± 6.9	0.33
Komplikationen (n) §	4 (19.0 %)	5 (18.5 %)	0.96

**OA: konventionell offene Adrenalektomie; LA: laparoskopische Adrenalektomie**

\* Datenangabe als Mittelwert ± Standardabweichung; p-Werte gemäss t-Test

§ Datenangabe als Median mit der Spannweite (*range*) in Klammern; p-Werte gemäss Mann-Whitney-U-Test

§ Anzahl an Patienten; p-Werte gemäss Chi-Quadrat-Test



## 5.2. LA bei Phäochromozytom vs. LA bei Nebennierenrindenadenom

Beide Patientengruppen waren mit 27 Phäochromozytom-Patienten sowie 28 Adenom-Patienten praktisch gleich groß. Zudem waren weder Tumorgröße noch Patientenalter in beiden Kollektiven signifikant verschieden (s. Tabelle 9).

In den beiden Gruppen zeigte sich ein stark unterschiedliches Blutdruckverhalten. So kam es bei den folgenden vier Parametern mit einem p-Wert von  $< 0.0001$  zu hochsignifikanten Differenzen: Bei den Phäo-Patienten war der maximale systolische Blutdruck im Mittel höher (188 vs. 154 mmHg), es traten mehr hypertensive Episoden auf (1 vs. 0), und der Bedarf an intraoperativer Volumensubstitution (3194 vs. 1750 ml) sowie antihypertensiver Therapie (74 vs. 14 %) war hier ebenfalls deutlich höher.

Darüber hinaus traten in der Phäo-Gruppe zudem eine größere Anzahl an hypertensiven Entgleisungen, niedrigere Mittelwerte für den minimalen systolischen Blutdruck und ein höherer Bedarf an antihypotensiver Therapie (26 vs. 4 %) auf als in der Adenom-Gruppe (s. Tabelle 7). Obgleich es bezüglich der Anzahl an hypotensiven Episoden ebenfalls Differenzen gab, wurde hier das Signifikanzniveau knapp verfehlt.

*Tabelle 7: Intraoperatives Blutdruckverhalten*

	<b>LA Phäo (n=27)</b>	<b>LA Adenom (n=28)</b>	<b>p-Wert</b>
Maximaler systolischer Blutdruck (mmHg) *	188 ± 29	154 ± 22	<0.0001
Hypertensive Episoden (Anzahl) §	1 (0-4)	0 (0 – 1)	<0.0001
Systolischer Blutdruck > 200 mmHg (Anzahl) §	0 (0-4)	0 (0 – 1)	0.0312
Niedrigster systolischer Blutdruck (mmHg) *	97 ± 15	109 ± 16	0.0023
Hypotensive Episoden (Anzahl) §	0 (0-3)	0 (0 – 1)	0.0571
Volumensubstitution (ml) *	3194 ± 1677	1750 ± 553	<0.0001
Patienten mit Bedarf an antihypertensiver Therapie (n) §	20 (74 %)	4 (14 %)	<0.0001
Patienten mit Bedarf an antihypotensiver Therapie (n) §	7 (26 %)	1 (4 %)	0.0248

### **LA: laparoskopische Adrenalektomie**

\* Datenangabe als Mittelwert ± Standardabweichung; p-Werte gemäss t-Test

§ Datenangabe als Median mit der Spannweite (*range*) in Klammern; p-Werte gemäss Mann-Whitney-U-Test

§ Anzahl an Patienten; p-Werte gemäss Chi-Quadrat-Test

Ähnlich verhielt es sich mit der intraoperativen Herzfrequenz. Bei den Phäo-Patienten traten signifikant höhere max. Herzfrequenzen auf (107/min gegenüber 84/min). Auch die größere Anzahl an tachykarden Episoden in dieser Gruppe (1 vs. 0) stellte einen signifikanten Unterschied dar. Bezüglich der niedrigsten Herzfrequenz wurde das Signifikanzniveau knapp verfehlt. Allerdings gab es bei den bradykarden Ereignissen mit einem p-Wert von 0,8 praktisch keinen Unterschied (s. Tabelle 8).

*Tabelle 8: Intraoperatives Verhalten der Herzfrequenz*

	<b>LA Phäo (n=27)</b>	<b>LA Adenom (n=28)</b>	<b>p-Wert</b>
Höchste Herzfrequenz (Schläge/min) *	107 ± 23	84 ± 15	<0.0001
Herzfrequenz ≥ 110/min \$	1 (0-2)	0 (0 – 1)	0.0065
Niedrigste Herzfrequenz (Schläge/min) *	70 ± 13	64 ± 12	0.089
Herzfrequenz < 50/min \$	0 (0-1)	0 (0 – 3)	0.820

**LA: laparoskopische Adrenalektomie**

\* Datenangabe als Mittelwert ± Standardabweichung; p-Werte gemäss t-Test

\$ Datenangabe als Median mit der Spannweite (*range*) in Klammern; p-Werte gemäss Mann-Whitney-U-Test

Die postoperative Krankenhausliegedauer war bei den Phäo-Patienten im Durchschnitt knapp 2 Tage länger als bei den Adenomen, wobei dieser Unterschied jedoch nicht signifikant war (s. Tabelle 9).

Ähnlich verhielt es sich bezüglich der Komplikationsrate, die in der Phäo-Gruppe mit 18,5 % gegenüber 7,1 % in der Adenom-Gruppe zwar höher, aber nicht signifikant verschieden war (Einzelheiten s. Tabelle 13).

Als ungewöhnliches Vorkommnis kam es hierbei zum Tod einer 72-jährigen Patientin drei Tage nach der Entfernung eines hormoninaktiven Nebennierenrinden-Adenoms in einer Größe von 4 x 5 cm. Der intraoperative Verlauf sowie der erste postoperative Tag gestalteten sich problemlos. Am zweiten postoperativen Tag wurde die Patientin frühmorgens im Schockzustand vorgefunden. Es bestand eine ausgeprägte cerebrale Symptomatik bei Karotisthrombose rechts mit Hemiplegie links. Nach Kreislaufstabilisierung auf der Intensivstation wurde eine umfassende cerebrale, neurologische und kardiale Diagnostik durchgeführt, wobei die Ursache der Hypotension nicht geklärt wurde. Auch wurden in den Laborwerten keine Anämiezeichen registriert. Eine Sonographie des Abdomens ergab „wenig Flüssigkeit“. In den Morgenstunden des darauf folgenden Tages kam es zum Kreislaufstillstand und nach vergeblichen Reanimationsversuchen verstarb die Patientin. Die anschließend erfolgte Sektion ergab als Todesursache eine „Verblutung aus dem OP-Gebiet, die nicht erkannt worden war“.

*Tabelle 9: Perioperative Parameter*

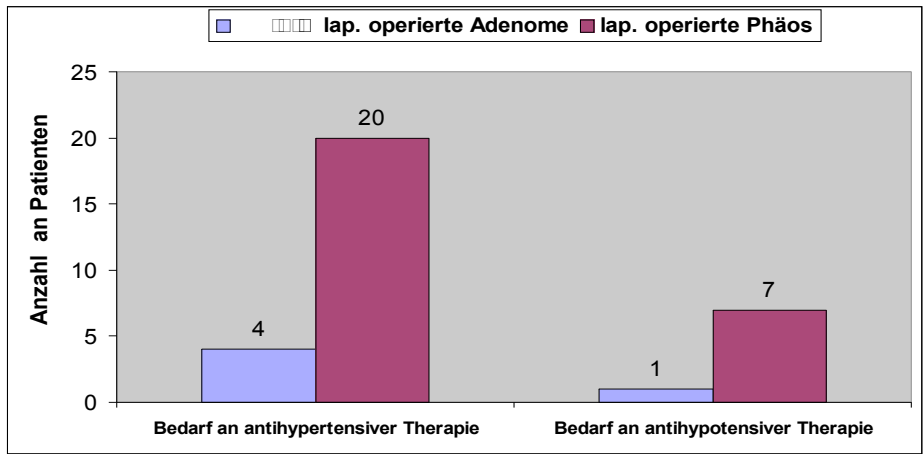
	<b>LA Phäo (n=27)</b>	<b>LA Adenom (n=28)</b>	<b>p-Wert</b>
Alter (Jahre) *	47 ± 15	53 ± 14	0.16
Tumogrösse (cm) *	3.6 ± 1	3.0 ± 1	0.08
Tumogrösse (cm) §	3.5 (1.2 – 7.0)	2.5 (0.2 – 5.0)	0.04
Postoperative Krankenhausverweildauer (d) *	9.5 ± 6.9	7.7 ± 3.6	0.28
Komplikationen (n) §	5 (18.5 %)	2 (7.1 %)	0.251

**LA: laparoskopische Adrenalektomie**

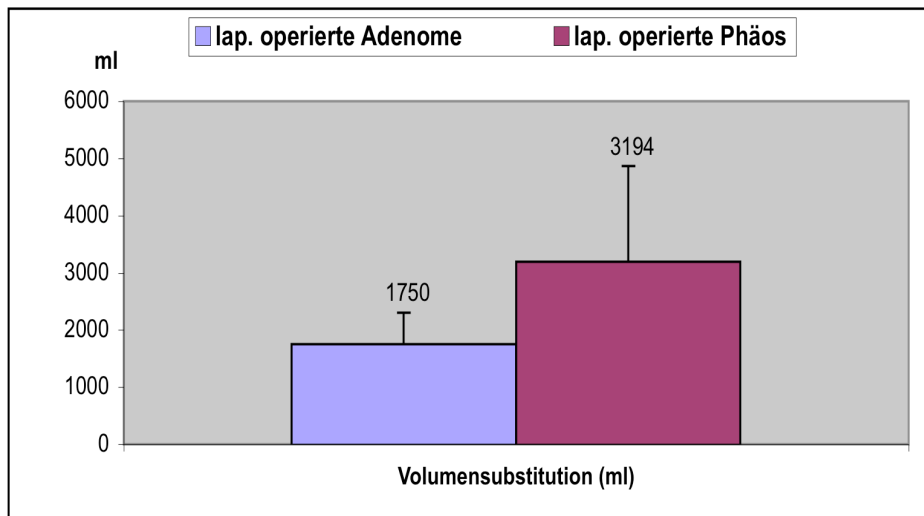
\* Datenangabe als Mittelwert ± Standardabweichung; p-Werte gemäss t-Test

§ Datenangabe als Median mit der Spannweite (*range*) in Klammern; p-Werte gemäss Mann-Whitney-U-Test

§ Anzahl an Patienten; p-Werte gemäss Chi-Quadrat-Test



*Diagramm 3: Bedarf an intraoperativer Kreislaufregulation; LA bei Nebennierenrindenadenom vs. LA bei Phäochromozytom*



*Diagramm 4: Bedarf an intraoperativer Volumensubstitution; LA bei Nebennierenrindenadenom vs. LA bei Phäochromozytom; Standardabweichung als Fehlerindikator über den Säulen*

### 5.3. LA bei hormoninaktiven Nebennieren-Adenomen vs. LA bei Aldosteronomen

Im Weiteren verglichen wir die Resektionen der hormonell stummen Nebennierenrinden-Adenome mit den Entfernungen der Aldosteron-produzierenden Conn-Adenome (Aldosteronome).

Die beiden untersuchten Patientengruppen waren ähnlich groß (13 Patienten mit hormoninaktivem Nebennieren-Adenom, 15 Aldosteronom-Patienten). Allerdings waren die Patienten mit einem hormoninaktiven Nebennieren-Adenom mit durchschnittlich 63 Jahren signifikant älter als die im Mittel 44 Jahre alten Aldosteronom-Patienten ( $p < 0,001$ ). Auch im Hinblick auf die Tumorgröße gab es einen signifikanten Unterschied, weil hier die hormonell stummen Adenome mit einem Durchmesser von durchschnittlich 3,9 cm die im Mittel 2,3 cm messenden Aldosteronome deutlich übertrafen (s. Tabelle 12).

Bezüglich des intraoperativen Blutdruckverhaltens ergaben sich keinerlei signifikanten Unterschiede. Eine Ausnahme bildet hier der minimale systolische Blutdruck, welcher bei den Aldosteronomen mit im Schnitt 113 mmHg etwas höher lag als bei den stummen Adenomen mit durchschnittlich 105 mmHg, wobei jedoch auch dieser Unterschied mit  $p = 0,15$  nicht signifikant war (s. Tabelle 10).

*Tabelle 10: Intraoperatives Blutdruckverhalten*

	<b>LA hormoninakt. Adenom (n=13)</b>	<b>LA Aldosteronom (n=15)</b>	<b>p-Wert</b>
Maximaler systolischer Blutdruck (mmHg) *	155 ± 26	154 ± 19	0.87
Hypertensive Episoden (Anzahl) §	0 (0 - 1)	0	0.76
Systolischer Blutdruck > 200 mmHg (Anzahl) §	0 (0 - 1)	0	0.76
Niedrigster systolischer Blutdruck (mmHg) *	105 ± 15	113 ± 16	0.15
Hypotensive Episoden (Anzahl) §	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0.26
Volumensubstitution (ml) *	1692 ± 630	1800 ± 493	0.62
Patienten mit Bedarf an antihypertensiver Therapie (n) §	2	2	0.91
Patienten mit Bedarf an antihypotensiver Therapie (n) §	0	1	0.79

**LA: laparoskopische Adrenalektomie**

- \* Datenangabe als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung; p-Werte gemäss t-Test
- \$ Datenangabe als Median mit der Spannweite (*range*) in Klammern; p-Werte gemäss Mann-Whitney-U-Test
- § Anzahl an Patienten; p-Werte gemäss Chi-Quadrat-Test

Auch bei den Werten zur Herzfrequenz trat bei keinem der ausgewerteten Parameter ein signifikanter Unterschied auf, obgleich sowohl die Werte für die maximale wie auch die minimale intraoperative Herzfrequenz (87/min gegenüber 80/min sowie 66/min gegenüber 61/min) bei den Aldosteronomen etwas höher lagen als die korrespondierenden Werte bei den hormonell inaktiven Adenomen, was allerdings mit  $p = 0,24$  bzw.  $p = 0,22$  nicht signifikant war (s. Tabelle 11).

*Tabelle 11: Intraoperatives Verhalten der Herzfrequenz*

	<b>LA hormoninakt. Adenom (n=13)</b>	<b>LA Aldosteronom (n=15)</b>	<b>p-Wert</b>
Höchste Herzfrequenz (Schläge/min) *	80 $\pm$ 14	87 $\pm$ 16	0.24
Herzfrequenz $\geq$ 110/min \$	0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	0.58
Niedrigste Herzfrequenz (Schläge/min) *	61 $\pm$ 8	66 $\pm$ 14	0.22
Herzfrequenz < 50/min \$	0 (0 – 1)	0 (0 – 3)	0.61

**LA: laparoskopische Adrenalektomie**

- \* Datenangabe als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung; p-Werte gemäss t-Test
- \$ Datenangabe als Median mit der Spannweite (*range*) in Klammern; p-Werte gemäss Mann-Whitney-U-Test

Die Länge der postoperativen Krankenhausaufenthalte bei beiden Patientengruppen unterschied sich mit durchschnittlich 7,9 Tagen bei den hormonell inaktiven Adenomen sowie 7,6 Tagen bei den Aldosteronomen praktisch nicht.

Bei der mit 13 Patienten kleineren Gruppe der hormonell stummen Adenome traten zwei Komplikationen auf (darunter ein Todesfall, s. Tabelle 13 sowie 4.2.), während es

bei den 15 Patienten mit einem Aldosteron-produzierendem Nebennieren-Tumor zu keinen Komplikationen kam. Allerdings war dieser Unterschied – vermutlich aufgrund der zu geringen Patientenzahl – nicht signifikant (s. Tabelle 12).

*Tabelle 12: Perioperative Parameter*

	<b>LA hormoninakt. Adenom (n=13)</b>	<b>LA Aldosteronom (n=15)</b>	<b>p-Wert</b>
Alter (Jahre) *	63 ± 10	44 ± 12	< 0.001
Tumogrösse (cm) *	3.9 ± 1	2.3 ± 1	< 0.05
Tumogrösse (cm) §	4.0 (0.25 – 5.2)	1.9 (1.0 – 4.5)	< 0.05
Postoperative Krankenhausverweildauer (d) *	7.9 ± 3.0	7.6 ± 4.0	0.51
Komplikationen (n) §	2 (15.4 %)	0 (0.0 %)	0.37

**LA: laparoskopische Adrenalektomie**

\* Datenangabe als Mittelwert ± Standardabweichung; p-Werte gemäss t-Test

§ Datenangabe als Median mit der Spannweite (*range*) in Klammern; p-Werte gemäss Mann-Whitney-U-Test

§ Anzahl an Patienten; p-Werte gemäss Chi-Quadrat-Test

*Tabelle 13: Komplikationen im Einzelnen*

**Komplikationen bei offen operierten Phäochromozytomen**

- Narbenhernie mit notwendiger operativer Korrektur
- Grosser Pleuraeinriss
- Wundinfektion
- Läsion des N. ulnaris mit konsekutiver Parästhesie

⇒ Gesamt: 4 von 22 Patienten (19,0 %)

**Komplikationen bei lap. operierten Phäochromozytomen**

- 2 x Konversion in eine OA wegen starker Blutung
- starke Hypotension
- Retroperitoneal-Abszess
- Wundinfektion

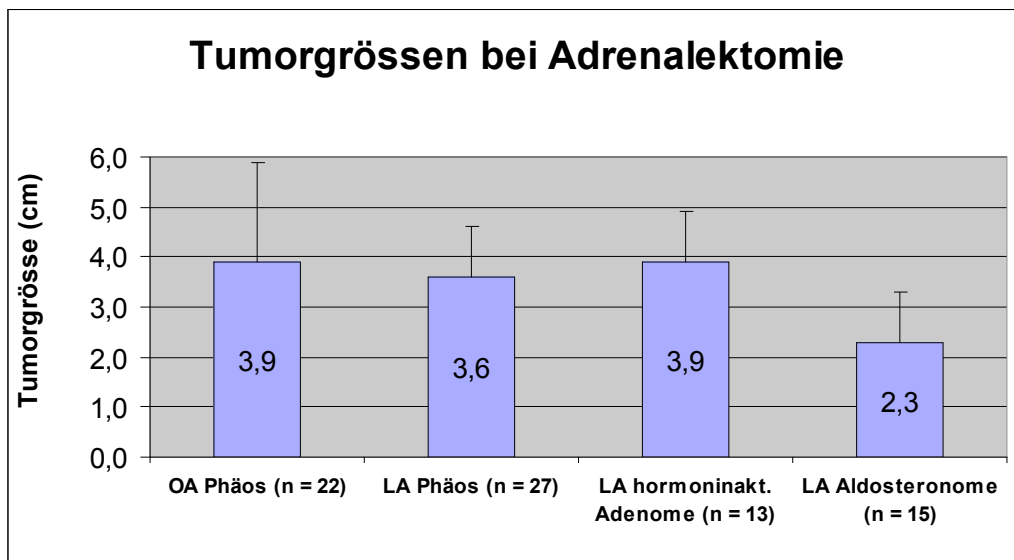
⇒ Gesamt: 5 von 27 Patienten (18,5 %)

**Komplikationen bei lap. operierten Nebennierenrindenadenomen**  
(in beiden Fällen bei einem hormonell-inaktiven Adenom)

- Transfusion von 4 EKs wegen postoperativer Blutung
- Tod aufgrund von starker postoperativer Blutung (s. 4.2.)

⇒ Gesamt: 2 von 28 Patienten (7,1 %)





*Diagramm 5: Durchschnittliche Nebennierentumor-Größe getrennt nach Operationsverfahren (Phäochromozytome) bzw. Tumor-Entitäten; Standardabweichung als Fehlerindikator über den Säulen*

#### **5.4. Präoperative Vorbehandlung mit Phenoxybenzamin**

Wir verglichen die beiden Patientengruppen mit der höchsten bzw. niedrigsten relativen Phenoxybenzamin-Dosierung. Die Art der Operation wurde in dieser Auswertung nicht weiter berücksichtigt, nachdem in den vorangegangenen Analysen kein signifikanter Unterschied bzgl. der hämodynamischen Stabilität in beiden Operationsverfahren gefunden wurde.

Beide Kollektive setzten sich gemäß unseren Vorgaben aus je 10 Patienten zusammen. Da sich die POB-Dosis in diesen beiden Gruppen um mehr als das 7-fache unterschied (0,32 vs. 2,17 mg/kg/d;  $p < 0,0001$ ), wurde hier –trotz der geringen Gruppenstärke– ein messbarer Effekt erwartet.

Die Patienten in dem untersten Quartil waren signifikant älter ( $p < 0,05$ ) und die Phäochromozytome waren kleiner ( $p < 0,05$ ) als in dem obersten Quartil (s. Tabelle 16). In beiden Patientenkollektiven war ein umgekehrtes Verhältnis von OA zu LA zu verzeichnen. So wurden in dem Quartil mit der niedrigsten POB-Dosierung 7 Patienten

offen und 3 Patienten laparoskopisch operiert, während in dem obersten Quartil in 3 Fällen offen und in 7 Fällen laparoskopisch vorgegangen wurde (s. Tabelle 16)

Bezüglich des intraoperativen Blutdruckverhaltens traten in unserer Untersuchung keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Quartilen auf. Beide Gruppen hatten praktisch gleiche Mittelwerte für den maximalen systolischen Blutdruck und eine gleiche Anzahl an Patienten, die intraoperativ antihypertensiv behandelt werden mussten. Das Kollektiv mit der niedrigen POB-Dosis hatte sowohl höheren Bedarf an intraoperativer Volumensubstitution als auch an anti-hypotensiver Therapie, zudem kam es in dieser Gruppe häufiger zu hypotensiven Episoden, allerdings verfehlten alle genannten Differenzen das Signifikanzniveau. Auch der niedrigste systolische Blutdruck, der im Mittel bei dem obersten Quartil etwas höher lag und die ähnliche Anzahl an hypertensiven Episoden sowie hypertensiven Entgleisungen waren in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden (s. Tabelle 14).

*Tabelle 14: Intraoperatives Blutdruckverhalten*

	<b>1.Quartil (n=10)</b>	<b>4.Quartil (n=10)</b>	<b>p-Wert</b>
Maximaler systolischer Blutdruck (mmHg) *	178 ± 44.7	182 ± 39.7	0.84
Hypertensive Episoden (Anzahl) §	1 (0-1)	1 (0-1)	0.45
Systolischer Blutdruck > 200 mmHg (Anzahl) §	0 (0-2)	0 (0-4)	0.71
Niedrigster systolischer Blutdruck (mmHg) *	91 ± 12	98 ± 12	0.25
Hypotensive Episoden (Anzahl) §	1 (0-2)	0 (0-2)	0.65
Volumensubstitution (ml) *	3455 ± 1475	2930 ± 2197	0.54
Patienten mit Bedarf an antihypertensiver Therapie (n) §	6	6	0.76
Patienten mit Bedarf an antihypotensiver Therapie (n) §	5	4	0.5

\* Datenangabe als Mittelwert ± Standardabweichung; p-Werte gemäss t-Test

§ Datenangabe als Median mit der Spannweite (*range*) in Klammern; p-Werte gemäss Mann-Whitney-U-Test

§ Anzahl an Patienten; p-Werte gemäss Chi-Quadrat-Test

Im Gegensatz dazu gab es in dem Verhalten der Herzfrequenz durchaus relevante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Sowohl die Aufzeichnung von maximaler als auch minimaler Herzfrequenz ergab in dem Patientenkollektiv mit der höchsten POB-Dosierung signifikant größere Werte (120 vs. 94/min bzw. 80 vs. 60/min;  $p < 0,05$ ). Auch traten tachykarde Episoden in dieser Gruppe signifikant häufiger auf. Lediglich im Hinblick auf die bradykarden Episoden war kein aussagekräftiger Unterschied feststellbar (s. Tabelle 15).

*Tabelle 15: Intraoperatives Verhalten der Herzfrequenz*

	<b>1.Quartil (n=10)</b>	<b>4.Quartil (n=10)</b>	<b>p-Wert</b>
Höchste Herzfrequenz (Schläge/min) *	94 ± 15.2	120 ± 19.5	0.004
Herzfrequenz ≥ 110/min \$	0 (0-1)	1 (0-2)	0.0173
Niedrigste Herzfrequenz (Schläge/min) *	60 ± 15.3	80 ± 19,1	0.0187
Herzfrequenz < 50/min \$	0 (0-2)	0 (0-1)	0.43

\* Datenangabe als Mittelwert ± Standardabweichung; p-Werte gemäss t-Test

\$ Datenangabe als Median mit der Spannweite (*range*) in Klammern; p-Werte gemäss Mann-Whitney-U-Test

Der im Durchschnitt um gut einen Tag längere postoperative Krankenhausaufenthalt im untersten Quartil stellte keinen signifikanten Unterschied dar.

Die Komplikationsrate war in beiden Quartilen identisch (s. Tabelle 16).

*Tabelle 16: Perioperative Parameter*

	<b>1.Quartil (n=10)</b>	<b>4.Quartil (n=10)</b>	<b>p-Wert</b>
Phenoxybenzamin (mg/kg/d) *	0.32 ± 0.2	2.17 ± 0.6	<0.0001
Phenoxybenzamin (mg/d) *	26 ± 14	136 ± 41	<0.0001
Alter (Jahre) *	54 ± 13	37 ± 14	<0.05
Tumorgrösse (cm) *	3,0 ± 1	4,3 ± 1	<0.05
Tumorgrösse (cm) \$	3.0 (1.2 – 5.0)	4.4 (2.5 – 6.0)	0.06
Postoperative Krankenhausverweildauer (d) *	12.6 ± 8	11.3 ± 10	0.76

Komplikationen (n) §	2 (20 %)	2 (20 %)	1.00
OA / LA	7 / 3	3 / 7	–

**OA: konventionell offene Adrenaektomie; LA: laparoskopische Adrenaektomie**

\* Datenangabe als Mittelwert ± Standardabweichung; p-Werte gemäss t-Test

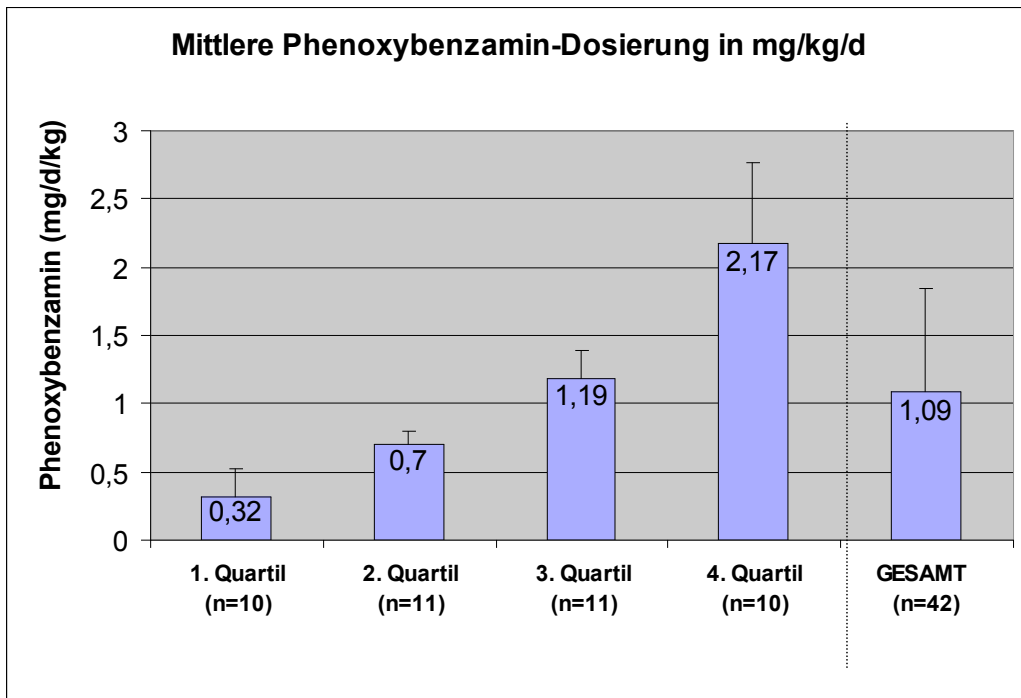
\$ Datenangabe als Median mit der Spannweite (*range*) in Klammern; p-Werte gemäss Mann-Whitney-U-Test

§ Anzahl an Patienten; p-Werte gemäss Chi-Quadrat-Test

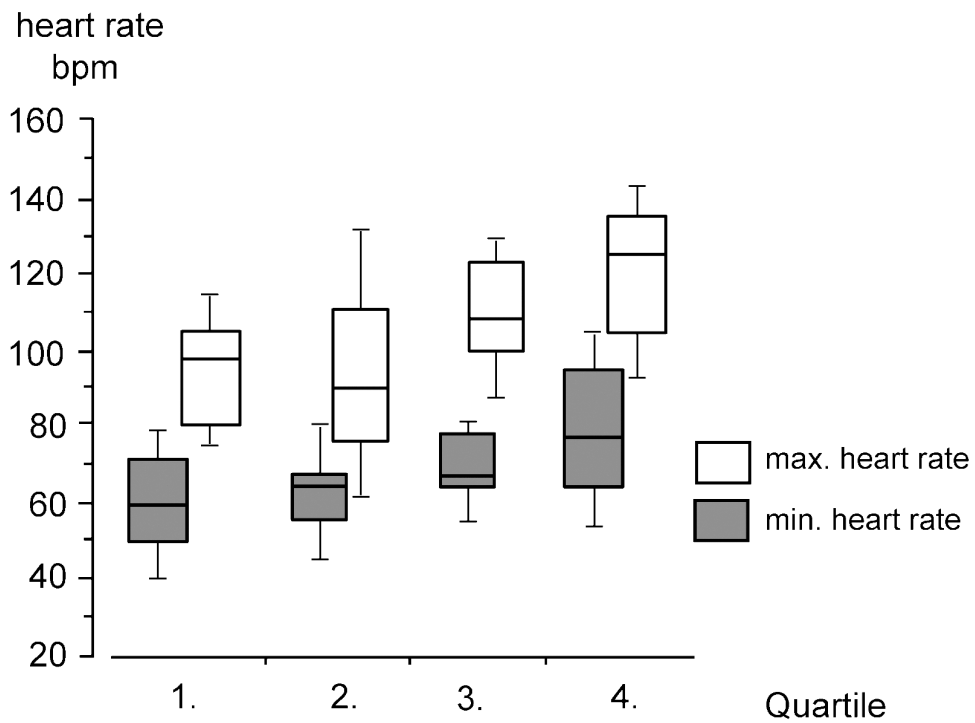
Nachfolgende Diagramme und Tabellen veranschaulichen die jeweilig applizierten Phenoxybenzamin-Dosierungen in den einzelnen Quartilen sowie die gemessenen Werte für Blutdruck und Herzfrequenz:

*Tabelle 17: Absolute Dibenzyran<sup>®</sup>-Dosierungen in mg/d*

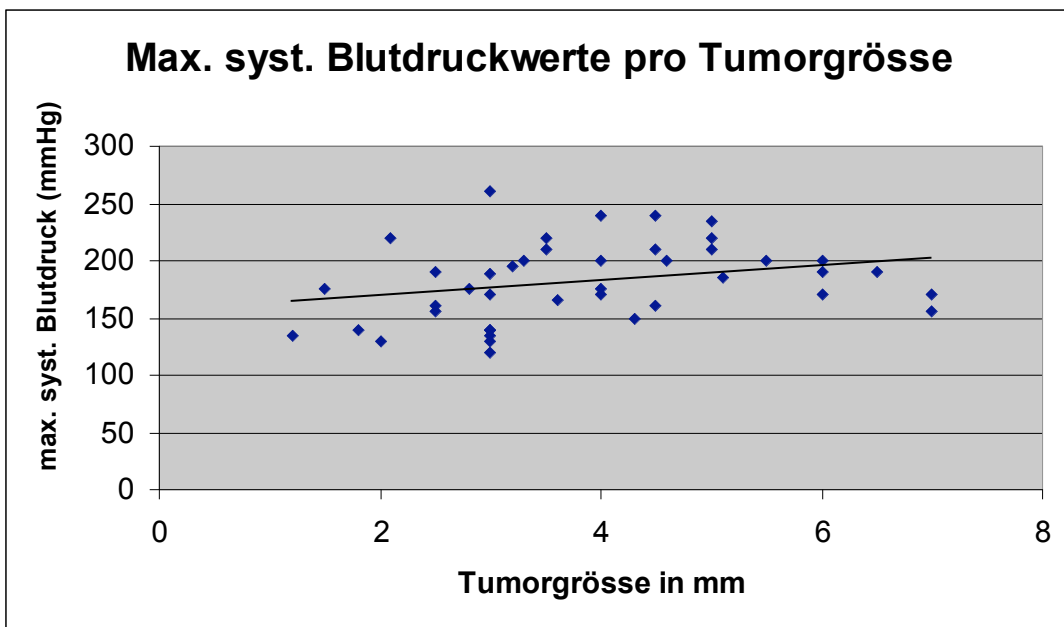
<b>1. Quartil:</b> (n = 10) 1 x 0 mg/d 1 x 10 mg/d 1 x 15 mg/d 1 x 20 mg/d 3 x 30 mg/d 3 x 40 mg/d	<b>2. Quartil:</b> (n = 11) 1 x 40 mg/d 3 x 45 mg/d 1 x 50 mg/d 5 x 60 mg/d 1 x 90 mg/d
<b>3. Quartil:</b> (n = 11) 3 x 60 mg/d 2 x 80 mg/d 1 x 90 mg/d 1 x 95 mg/d 2 x 100 mg/d 1 x 105 mg/d 1 x 120 mg/d	<b>4. Quartil:</b> (n = 10) 1 x 90 mg/d 3 x 100 mg/d 1 x 110 mg/d 2 x 150 mg/d 2 x 180 mg/d 1 x 200 mg/d



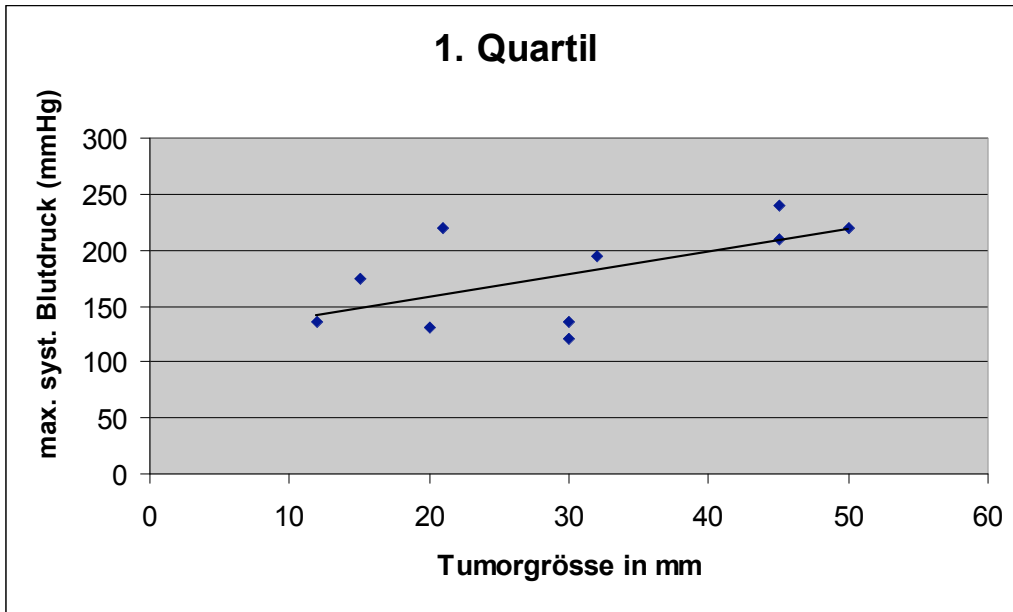
*Diagramm 6: Mittelwerte der jeweiligen Dibenzran<sup>®</sup>-Dosierungen in mg/kg/d;  
Standardabweichung als Fehlerindikator über den Säulen*



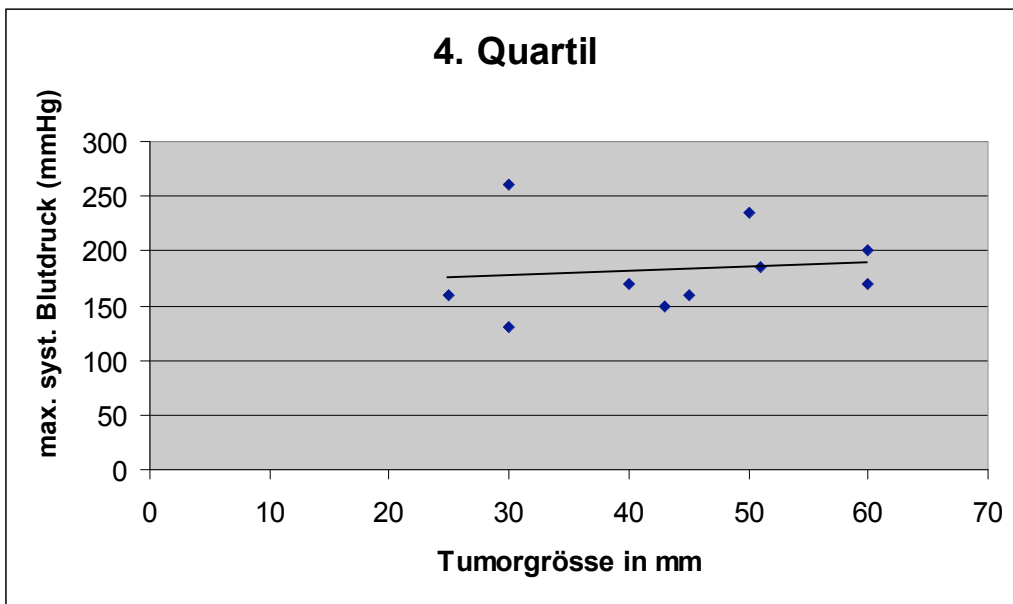
*Diagramm 7: Zusammenhang der intraoperativen Herzfrequenzen mit der Dosis der präoperativen Phenoxybenzamin-Behandlung*



*Diagramm 8: Maximale systolische Blutdruckwerte bezogen auf die Tumorgröße (mit eingefügter Trendlinie); Quartile 1-4 (n = 42)*



*Diagramm 9: Maximale systolische Blutdruckwerte bezogen auf die Tumorgröße (mit eingefügter Trendlinie); 1. Quartil (n = 10)*



*Diagramm 10: Maximale systolische Blutdruckwerte bezogen auf die Tumorgröße (mit eingefügter Trendlinie); 4. Quartil (n = 10)*

## 6. Diskussion

Seit ihrer ersten Beschreibung im Jahre 1992 durch Gagner et al. (53) hat sich die minimal-invasive Adrenalektomie als Standardverfahren für die operative Entfernung von gutartigen Nebennierenrinden-Tumoren durchgesetzt. Im Hinblick auf die Entfernung von Phäochromozytomen wurde diese Therapieform allerdings initial als Kontraindikation gewertet (87) und wird auch heute noch kontrovers diskutiert, weil es hierbei intraoperativ zu hämodynamischen Instabilitäten kommen kann (7, 72, 88).

Unsere Studie zeigt anhand einer größeren Anzahl von Phäochromozytompatienten, dass die minimal-invasive Adrenalektomie nicht mit einer weniger ausgeprägten hämodynamischen Stabilität einhergeht als die konventionelle, offene Adrenalektomie und unterstützt somit die Auffassung, dass die minimal-invasive Chirurgie auch die Therapie der Wahl für die Entfernung von Phäochromozytomen (bis zu einem Durchmesser von < 7 cm) darstellt. Unsere Untersuchungen ergaben jedoch auch keine Hinweise auf die Überlegenheit des minimal-invasiven Zugangs in Hinblick auf die hämodynamische Stabilität, wie sie von einigen Autoren (75, 89) bereits postuliert wurde.

Während in wachsender Zahl über erfolgreiche laparoskopische Entfernungen von Phäochromozytomen berichtet wird (7, 66, 77-82, 89), haben erst wenige Studien die intraoperative hämodynamische Stabilität bei minimal-invasiver versus offener Technik miteinander verglichen (67, 72-75, 89) und randomisierte klinische Studien fehlen gänzlich.

Die meisten Veröffentlichungen zu diesem Thema umfassen nur eine kleine Patientenanzahl (67, 72, 73). In der Studie von Inabnet et al. (73) trat bei allen minimal-invasiv operierten Patienten (n = 11) eine intraoperative Hypertonie (RR  $\geq$  200 /90 mmHg) auf, wie auch bei 73 % der offen operierten Patienten (n = 11).

Im Gegensatz dazu berichten Sprung et al. (75) über ähnliche Werte sowohl bezüglich der intraoperativen Blutdruckwerte als auch der Anzahl an hypertensiven Entgleisungen bei den laparoskopisch beziehungsweise offen operierten Patienten (n = 14). Bei Kim et al. (89) findet sich gar eine signifikant geringere Anzahl an hypertensiven Episoden bei den minimal-invasiv operierten Patienten (n = 15) im Vergleich zu den offen operierten



Patienten (n = 9). Auch in der Veröffentlichung von Kazaryan et al. (74) traten bei den laparoskopisch operierten Patienten (n = 9) signifikant weniger hypertensive und hypotensive Episoden auf als bei den konventionell operierten Patienten.

In diesen sehr unterschiedlichen Ergebnissen spiegeln sich höchstwahrscheinlich die kleinen Patientenkollektive und die Verschiedenartigkeit der einzelnen Tumore sowie der operativen Erfahrung wider.

Es gibt klare Belege dafür, dass intraoperative hypertone Krisen während der Phäochromozytom-Entfernung mit einer unvermittelten und starken Katecholaminfreisetzung aus dem Tumor zusammenhängen (88), wobei die Katecholamine im Blut Konzentrationen von mehr als das 500-fache der Norm erreichen können (90). Obgleich dies in den meisten Fällen durch die direkte Tumormanipulation bedingt wird (67), kommt es auch bei der Anlage des Pneumoperitoneums (91) durch den daraus resultierenden mechanischen Effekt am Tumor zum Katecholaminausstoß.

Interessanterweise fanden jedoch Inabnet et al. (73) in ihren Untersuchungen heraus, dass – obwohl eine laparoskopischen Phäochromozytom-Entfernung mit erhöhten Werten für arteriellen Mitteldruck, zentralen Venendruck und pulmonalen Kapillardruck verbunden ist – durch die Anlage des Pneumoperitoneums weder der Herzindex noch die Linksherzbelastung signifikant verändert werden und kommen daher zu dem Schluss, dass die CO<sub>2</sub>-Insufflation von Patienten mit Phäochromozytom gut toleriert wird.

Bei Sprung et al. (75) waren bei den minimal-invasiven Phäochromozytom-Entfernungen intraoperative Hypotonie weniger stark ausgeprägt und hypotone Episoden weniger häufig als bei den konventionell operierten Patienten und der Bedarf an Vasopressoren war insgesamt niedriger. Diese Resultate können durch die Ergebnisse von Kazaryan et al. (74) nur partiell unterstützt werden, da hier weder Anzahl noch Schweregrad der hypotonen Ereignisse erfasst worden sind, obgleich sich ein signifikant geringerer Bedarf an Vasopressoren und Vasodilatoren bei den minimal-invasiv operierten Patienten fand.

In unserer Studie konnte ein solcher, günstiger Effekt der laparoskopischen Adrenalektomie nicht nachgewiesen werden, was zusammen mit ähnlichen Ergebnissen anderer Autoren (67, 73, 89) eher dafür spricht, dass es sich hierbei nicht um eine regelhafte Auswirkung der minimal-invasiven Adrenalektomie bei Phäochromozytomen handelt.

Die stark ausgeprägte hämodynamische Instabilität von Phäochromozytompatienten wird durch den Vergleich mit laparoskopisch operierten Patienten mit Nebennierenrindenadenomen (Conn-Adenome oder hormoninaktive Adenome) klar ersichtlich. Die Nebennierenrindenadenom-Patienten hatten einen signifikant niedrigeren maximalen systolischen Blutdruck, waren weniger tachykard und hatten weniger hypertone oder hypotone Episoden, welche ein medikamentöses Eingreifen erforderten.

Während die Komplikationsraten bei den laparoskopisch beziehungsweise offen operierten Phäochromozytom-Patienten durchaus vergleichbar waren (19 bzw. 18,5 %), traten bei den minimal-invasiv operierten Nebennieren-Adenomen deutlich weniger Komplikationen auf (7,1 %).

Der Todesfall in der Gruppe der hormonell-inaktiven Adenome ist mit Sicherheit ein außergewöhnliches und tragisches Vorkommnis und hat keine repräsentative Bedeutung.

Folglich unterstützt und erhärtet unsere Studie die These, dass Phäochromozytome unabhängig von der operativen Herangehensweise immer noch mit einer viel größeren intraoperativen hämodynamischen Instabilität assoziiert sind als Nebennierenrinden-Adenome.

Beim Vergleich der intraoperativen Hämodynamik von Aldosteronomen und den hormonell-inaktiven Nebennierenrindenadenomen zeigte sich, dass es diesbezüglich praktisch keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gab. Sowohl die Werte für die maximalen und minimalen systolischen Blutdruckwerte als auch die Anzahl der hypertensiven und hypotensiven Episoden waren durchaus vergleichbar. Die Tatsache, dass die Aldosteronom-Patienten im Schnitt fast 20 Jahre jünger waren als die Patienten

mit hormonell stummen Adenomen ( $p < 0.001$ ) und somit die Mineralokortikoid-Exzesse relativ gut tolerieren, mag hier durchaus eine Rolle spielen.

Im Vergleich mit einer Studie von Kalady et al. (87) mit einer ähnlichen Fallzahl fällt auf, dass auch dort die Aldosteronome erwartungsgemäss mit durchschnittlich 3,5 cm deutlich kleiner waren als die im Schnitt 5,1 cm messenden hormonell inaktiven Tumore, was wir in unserer Untersuchung mit 2,3 cm gegenüber 3,9 cm in ähnlichem Masse vorfanden. Einschränkend muss hierbei angemerkt werden, dass in der erwähnten Veröffentlichung auch Nebennierenzysten sowie Myolipome zu den hormoninaktiven Adenomen gezählt wurden. Außerdem wurde die intraoperative Hämodynamik der beiden Gruppen nicht verglichen.

Obwohl die präoperative Vorbehandlung von Phäochromozytom-Patienten umstritten ist (50, 92, 93), wird meist angenommen, dass eine präoperative  $\alpha$ -Blockade das Risiko von intraoperativen kardiovaskulären Komplikationen senkt (23, 71). Daher war es für uns von Interesse, die Auswirkungen einer Vorbehandlung mit Phenoxybenzamin (POB) auf die intraoperative Hämodynamik zu untersuchen. Überraschenderweise fanden sich beim Vergleich der "high-dose POB"-Gruppe mit der "low-dose POB"-Gruppe keine positiven Effekte hinsichtlich der hämodynamischen Stabilität. Die Patienten mit hochdosiertem POB hatten sogar signifikant höhere Werte für die maximale bzw. minimale Herzfrequenz, was die Vermutung nahe legt, dass POB eine ReflEXTachykardie induziert. Folglich kam es in unserem Patientenpool zu einer signifikanten positiven Korrelation zwischen der maximalen präoperativen POB-Dosierung und der intraoperativen Herzfrequenz.

Es wird empfohlen, POB langsam kontinuierlich aufzudosieren, bis gewisse Kriterien erfüllt sind, darunter ein arterieller Blutdruck von maximal 160/90 mmHg für 48 Stunden, eine bestehende orthostatische Hypotension, die allerdings Werte von 80/45 mmHg nicht unterschreitet, ein EKG, welches für mindestens 2 Wochen frei von ST-Strecken- sowie T-Wellen-Veränderungen ist und nicht mehr als eine ventrikuläre Extrasystole in fünf Minuten zeigt (23). Deshalb können verschiedene POB-Dosierungen bei unseren Patienten jeweils verschiedene Schwellen für die optimale Vorbehandlung widerspiegeln. Allerdings haben wir – analog zu den Ergebnissen

anderer Studien (50) – bei den partizipierenden Zentren keinerlei Hinweise dafür gefunden, dass die  $\alpha$ -Blockade strikt nach den eben erwähnten Kriterien erfolgt ist. Folglich sollten die um den Faktor 7 unterschiedlichen Werte für die POB-Dosierungen zwischen den Patienten des niedrigsten Quartils und den Patienten des höchsten Quartils Unterschiede der jeweils erreichten  $\alpha$ -Rezeptoren-Blockade reflektieren.

Im Gegensatz zu unseren Erwartungen führte dieser Unterschied bei der POB-Dosis nicht zu einer stabileren hämodynamischen Situation in dem Quartil mit der höchsten Dosis. Allerdings waren die Patienten im Quartil mit der niedrigsten Dosis älter und dadurch wahrscheinlich empfindlicher für eine  $\alpha$ -Blockade, weshalb die Unterschiede in der erreichten  $\alpha$ -Rezeptoren-Blockade vielleicht nicht so groß sind wie man aufgrund der durchschnittlichen POB-Dosierungen in den Quartilen vermuten könnte.

In anderen Studien wurde eine deutlich höhere mittlere POB-Dosis empfohlen als in unserem Hoch-Dosis-Quartil verwendet wurde (94). Während die Patienten im Quartil mit der höchsten maximalen POB-Dosis durchschnittlich 136 mg/d erhielten, empfehlen Stenström et al. (45) bei den meisten Fällen abschließende Dosen von 160 mg/d. In einer anderen Veröffentlichung wurde die “typische” präoperative POB-Dosis mit 120 mg/d angegeben, wobei ein Patient jedoch eine Dosierung von 440 mg/d benötigte (22). Aufgrund dessen können wir nicht ausschließen, dass höhere POB-Dosierungen die intraoperative hämodynamische Stabilität verbessert hätten.

Wie erwartet nahm die mittlere postoperative Verweildauer im Krankenhaus von offen operierten Phäochromozytomen (12 d) über laparoskopisch operierte Phäochromozytome (10 d) bis hin zu den laparoskopisch operierten Adenomen (8 d) stetig ab. Allerdings können unsere Zahlen bei weitem nicht mit den postoperativen Liegedauern aus den anglo-amerikanischen Ländern konkurrieren, wo die Patienten nach erfolgter laparoskopischer Adrenalektomie im Schnitt bereits nach drei Tagen entlassen werden (66, 95-99). Die Gründe hierfür sind mit Sicherheit in den unterschiedlichen Gesundheitssystemen zu suchen. So ergaben sich beispielsweise in einer französischen Studie (100) mit postoperativen Liegedauern von 7,6 d bei laparoskopisch adrenalektomierten Patienten und 13,6 d bei offen operierten Patienten ähnliche Werte wie in unserer Untersuchung.

Unsere Studie wird durch mehrere Faktoren in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Wie alle Arbeiten auf diesem Gebiet handelt es sich hierbei um eine retrospektive Analyse und nicht um eine prospektive und randomisierte klinische Studie. Allerdings ist dies unseres Wissens nach die Studie mit den größten Fallzahlen. Darüber hinaus wurden die operativen Eingriffe von verschiedenen Operateuren an verschiedenen Zentren durchgeführt, was möglicherweise zu einer Beeinflussung der intraoperativen hämodynamischen Stabilität durch Unterschiede hinsichtlich der chirurgischen Erfahrung sowie der Führung der Narkoseprotokolle geführt hat. Andererseits repräsentiert solch eine Studie eher die Situation des normalen Alltags als das jahrelange Sammeln großer Fallzahlen von Patienten, die alle von einem einzigen Chirurgen operiert wurden (101).

Wie bereits oben erwähnt, könnten die Unterschiede bei der POB-Vorbehandlung einfach auf einen unterschiedlichen Bedarf der jeweiligen Patienten zurückzuführen sein, wobei eine bedarfsgerechte Therapie dazu führen würde, dass die Unterschiede bei der intraoperativen Hypotension zwischen “high dose”- und “low dose”- POB abnehmen. Auf der anderen Seite weisen die Unterschiede bezüglich der Herzfrequenz zwischen “high dose-“ und low dose”- POB auf eine unterschiedliche Stärke der  $\alpha$ -Adrenozeptor-Blockade in diesen beiden Gruppen hin.

Zusammenfassend haben wir keine Hinweise für eine weniger ausgeprägte hämodynamische Stabilität bei der minimal-invasiven Adrenalektomie bei Phäochromozytomen im Vergleich zur konventionell-“offenen” Adrenalektomie finden können, was zeigt, dass die minimal-invasive Adrenalektomie die Therapie der Wahl für benigne Phäochromozytome bis zu einem Durchmesser von  $\leq 7$  cm darstellt. Im Vergleich zur minimal-invasiven Adrenalektomie bei benignen Nebennierenrindentumoren geht die minimal-invasive Adrenalektomie bei Phäochromozytomen jedoch immer noch mit einer deutlichen hämodynamischen Instabilität einher, weshalb die gegenwärtig verwendeten Vorbehandlungs-Schemata für Phäochromozytom-Patienten oftmals nicht ausreichend sind und verbessert werden müssen, um eine adäquate hämodynamische Kontrolle während der Operation zu erreichen.

## **7. Zusammenfassung**

Es besteht Unklarheit darüber, ob die minimal-invasive Entfernung von Phäochromozytomen intraoperativ mit einer höheren kardiovaskulären Instabilität einhergeht als die konventionell-offene Resektion.

Wir haben retrospektiv die Daten von 49 Phäochromozytom-Entfernungen ausgewertet, bei denen sowohl das laparoskopische (n = 27) als auch das offene (n = 22) Operationsverfahren zum Einsatz kamen und führten einen Vergleich der intraoperativen hämodynamischen Parameter und der perioperativen Komplikationen in diesen beiden Gruppen durch. 28 Patienten, die sich aufgrund eines Nebennierenrinden-Adenoms (15 Aldosteronome, 13 hormonell-inaktive Adenome) einer laparoskopischen Adrenalektomie unterzogen, dienten uns als Vergleichskollektiv.

In einem weiteren Schritt stellten wir in zuletzt genannter Gruppe die intraoperative Hämodynamik der Patienten mit hormonell stummen Nebennierenrinden-Adenom und der Aldosteronom-Patienten gegenüber.

Darüber hinaus untersuchten wir bei 42 Phäochromozytom-Patienten den Effekt einer Vorbehandlung mit Phenoxybenzamin (POB) auf die intraoperative kardiovaskuläre Stabilität, indem wir diese zunächst nach der maximalen täglichen POB-Dosis einteilten und dann die Quartile mit der höchsten (n = 10) bzw. niedrigsten (n = 10) POB-Dosierung miteinander verglichen (p < 0.001).

Bei den Phäochromozytomen fanden wir zwischen den offen bzw. laparoskopisch operierten Patienten keine Unterschiede bezüglich intraoperativer Hämodynamik oder Komplikationsrate. Die minimal-invasive Phäochromozytom-Entfernung ging allerdings im Vergleich zur minimal-invasiven Nebennieren-Adenom-Entfernung mit signifikant höheren maximalen systolischen Blutdruckwerten (p < 0.001), mehr hypertensiven Episoden (p < 0.001), mehr Episoden mit einem systolischen Blutdruck von mehr als 200 mmHg (p = 0.03) und einem grösseren Bedarf an intraoperativem Volumenersatz (p < 0.001) einher. Zwischen den beiden Gruppen mit der höchsten bzw. niedrigsten POB-Dosis gab es bzgl. der meisten hämodynamischen Parameter keine signifikanten Unterschiede, allerdings hatten die Patienten mit der höchsten POB-Dosis

intraoperativ eine signifikant höhere Herzfrequenz ( $p < 0.01$ ), am ehesten als Ausdruck einer Reflextachykardie.

Offen bzw. laparoskopisch operierte Phäochromozytom-Patienten haben eine vergleichbare hämodynamische Stabilität. Bei der minimal-invasiven Entfernung eines Phäochromozytoms kommt es allerdings zu einer signifikant höheren hämodynamischen Instabilität als bei der minimal-invasiven Entfernung von Nebennierenrinden-Adenomen. Bzgl. der Vorbehandlung mit POB konnten wir keinen positiven Effekt auf die intraoperative kardiovaskuläre Stabilität zwischen den Gruppen mit der höchsten bzw. niedrigsten POB-Dosis nachweisen. Die potentielle hämodynamische Instabilität bei minimal-invasiven Phäochromozytom-Resektion ist kein Grund für einen primär offenen Eingriff.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Prys-Roberts C. Phaeochromocytoma--recent progress in its management. *Br J Anaesth* 2000;85(1):44-57.
2. Roizen MF. Anesthetic implications of concurrent diseases. In: RD M, ed. *Anesthesia*. New York, Edinburgh, London, Melbourne: Churchill Livingstone; 1990:793-893.
3. Adams HA, Hempelmann G. [Anesthesia for patients with pheochromocytoma. Our own results and a review]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1993;28(8):500-9.
4. Schuttler J, Westhofen P, Kania U, Ihmsen H, Kammerecker S, Hirner A. [Quantitative assessment of catecholamine secretion as a rational principle of anesthesia management in pheochromocytoma surgery]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1995;30(6):341-9.
5. Bravo EL. Pheochromocytoma: current perspectives in the pathogenesis, diagnosis, and management. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004;48(5):746-50.
6. Geoghegan JG, Emberton M, Bloom SR, Lynn JA. Changing trends in the management of phaeochromocytoma. *Br J Surg* 1998;85(1):117-20.
7. Bentrem DJ, Pappas SG, Ahuja Y, Murayama KM, Angelos P. Contemporary surgical management of pheochromocytoma. *Am J Surg* 2002;184(6):621-4; discussion 4-5.
8. Saad MF, Frazier OH, Hickey RC, Samaan NA. Intrapericardial pheochromocytoma. *Am J Med* 1983;75(2):371-6.
9. Manger WM, Gifford RWj. Pheochromocytoma. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. New York: Raven; 1990.

10. Neumann HP, Berger DP, Sigmund G, et al. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med* 1993;329(21):1531-8.
11. Kebebew E, Duh QY. Benign and malignant pheochromocytoma: diagnosis, treatment, and follow-Up. *Surg Oncol Clin N Am* 1998;7(4):765-89.
12. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev* 2003;24(4):539-53.
13. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995;16(4):460-84.
14. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med* 2003;138(5):424-9.
15. Hedeland H, Ostberg G, Hokfelt B. On the prevalence of adrenocortical adenomas in an autopsy material in relation to hypertension and diabetes. *Acta Med Scand* 1968;184(3):211-4.
16. Thompson GB, Young WF, Jr. Adrenal incidentaloma. *Curr Opin Oncol* 2003;15(1):84-90.
17. Angeli A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma--a modern disease with old complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(11):4869-71.
18. Pacak K, Chrousos GP, Koch CA, Lenders JW, Eisenhofer G. Pheochromocytoma: progress in diagnosis, therapy, and genetics. In: Margioris AN, Chrousos GP, eds. *Adrenal disorders*. Totowa: Humana Press; 2001:479-523.
19. Manger WM, Gifford RWj. Pheochromocytoma. In: Swales JD, ed. *Manual of hypertension*. Boston: Blackwell; 1995:102-10.
20. Manger WM, Gifford RWj. *Clinical and experimental pheochromocytoma*. 2nd ed. Cambridge: Blackwell; 1996.
21. McNeil AR, Blok BH, Koelmeyer TD, Burke MP, Hilton JM. Phaeochromocytomas discovered during coronial autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland. *Aust N Z J Med* 2000;30(6):648-52.
22. Williams DT, Dann S, Wheeler MH. Phaeochromocytoma--views on current management. *Eur J Surg Oncol* 2003;29(6):483-90.
23. Desmots JM, Marty J. Anaesthetic management of patients with phaeochromocytoma. *Br J Anaesth* 1984;56(7):781-9.
24. Bogdonoff DL. Pheochromocytoma: specialist cases that all must be prepared to treat? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16(3):267-9.
25. Manger WM, Gifford RWj. *Pheochromocytoma*. New York: Springer-Verlag; 1977.
26. Manger WM, Gifford RW, Jr., Hoffman BB. Pheochromocytoma: a clinical and experimental overview. *Curr Probl Cancer* 1985;9(5):1-89.
27. Duh QY. Evolving surgical management for patients with pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1477-9.
28. Young JB, Landsberg L. Catecholamines and the adrenal medulla. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, PA: Saunders; 1998:705-28.
29. Fränkel F. Ein Fall von doppelseitigem, völlig latent verlaufenen Nebennierentumor und gleichzeitiger Nephritis mit Veränderungen am Circulationsapparat und Retinitis. *Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1886(103):244-63.



30. Pick L. Das Ganglioma embryonale sympathicum (sympathoma embryonale), eine typische bösartige Geschwulstform des sympathischen Nervensystems. *Berl Klin Wochenschr* 1912;49:16-22.
31. Welbourn RB. Early surgical history of pheochromocytoma. *Br J Surg* 1987;74(7):594-6.
32. Jaroszewski DE, Tessier DJ, Schlinkert RT, et al. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Mayo Clin Proc* 2003;78(12):1501-4.
33. Remine WH, Chong GC, Van Heerden JA, Sheps SG, Harrison EG, Jr. Current management of pheochromocytoma. *Ann Surg* 1974;179(5):740-8.
34. Kvale WF, Manger WM, Priestley JT, Roth GM. Pheochromocytoma. *Circulation* 1956;14(4 Part 1):622-30.
35. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):479-91.
36. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2656-66.
37. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *Jama* 2002;287(11):1427-34.
38. Gagner M, Pomp A, Heniford BT, Pharand D, Lacroix A. Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 100 consecutive procedures. *Ann Surg* 1997;226(3):238-46; discussion 46-7.
39. Joris JL, Chiche JD, Canivet JL, Jacquet NJ, Legros JJ, Lamy ML. Hemodynamic changes induced by laparoscopy and their endocrine correlates: effects of clonidine. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(5):1389-96.
40. Russell WJ, Metcalfe IR, Tonkin AL, Frewin DB. The preoperative management of pheochromocytoma. *Anaesth Intensive Care* 1998;26(2):196-200.
41. Samaan NA, Hickey RC. Pheochromocytoma. *Semin Oncol* 1987;14(3):297-305.
42. Iseri LT, Henderson HW, Derr JW. Use of adrenolytic drug, regitine, in pheochromocytoma. *Am Heart J* 1951(42):129-36.
43. Hull CJ. Pheochromocytoma. Diagnosis, preoperative preparation and anaesthetic management. *Br J Anaesth* 1986;58(12):1453-68.
44. Manger WM, Gifford JWj. Pheochromocytoma: a clinical overview. In: Swales JD, ed. *Textbook of Hypertension*. Oxford: Blackwell Scientific; 1994:941-58.
45. Stenstrom G, Haljamae H, Tisell LE. Influence of pre-operative treatment with phenoxybenzamine on the incidence of adverse cardiovascular reactions during anaesthesia and surgery for pheochromocytoma. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985;29(8):797-803.
46. Brown BRj. Anesthesia for pheochromocytoma. In: Prys-Roberts C, Brown BRj, eds. *International Practice of Anesthesia*. 1 ed. Oxford: Butterworth Heinemann; 1996:1-7.
47. Loh KC, Shlossberg AH, Abbott EC, Salisbury SR, Tan MH. Pheochromocytoma: a ten-year survey. *Qjm* 1997;90(1):51-60.
48. Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Catecholamines, sympathomimetic drugs and adrenergic receptor antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1995:199-247.

49. Langer SZ. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol Rev* 1981(32):337-62.
50. Boutros AR, Bravo EL, Zanettin G, Straffon RA. Perioperative management of 63 patients with pheochromocytoma. *Cleve Clin J Med* 1990;57(7):613-7.
51. Merin RG. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*. 2nd ed. New York: Churchill; 1986:269-71.
52. Ulchaker JC, Goldfarb DA, Bravo EL, Novick AC. Successful outcomes in pheochromocytoma surgery in the modern era. *J Urol* 1999;161(3):764-7.
53. Gagner M, Lacroix A, Bolte E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1992;327(14):1033.
54. Baba S, Ito K, Yanaihara H, Nagata H, Murai M, Iwamura M. Retroperitoneoscopic adrenalectomy by a lumbodorsal approach: clinical experience with solo surgery. *World J Urol* 1999;17(1):54-8.
55. Bendinelli C, Materazzi G, Puccini M, Iaconi P, Buccianti P, Miccoli P. [Laparoscopic adrenalectomy. A retrospective comparison with traditional methods]. *Minerva Chir* 1998;53(11):871-5.
56. Dudley NE, Harrison BJ. Comparison of open posterior versus transperitoneal laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg* 1999;86(5):656-60.
57. Filipponi S, Guerrieri M, Arnaldi G, et al. Laparoscopic adrenalectomy: a report on 50 operations. *Eur J Endocrinol* 1998;138(5):548-53.
58. Gasman D, Droupy S, Koutani A, et al. Laparoscopic adrenalectomy: the retroperitoneal approach. *J Urol* 1998;159(6):1816-20.
59. Herrera MF, Torres G, Gamino R, Gomez-Perez FJ, Rull JA. [Laparoscopic adrenalectomy in a mexican institution]. *Rev Invest Clin* 1998;50(5):399-404.
60. Miyake O, Yoshimura K, Yoshioka T, et al. Laparoscopic adrenalectomy. Comparison of the transperitoneal and retroperitoneal approach. *Eur Urol* 1998;33(3):303-7.
61. Shen WT, Lim RC, Siperstein AE, et al. Laparoscopic vs open adrenalectomy for the treatment of primary hyperaldosteronism. *Arch Surg* 1999;134(6):628-31; discussion 31-2.
62. Shichman SJ, Herndon CD, Sosa RE, et al. Lateral transperitoneal laparoscopic adrenalectomy. *World J Urol* 1999;17(1):48-53.
63. Smith CD, Weber CJ, Amerson JR. Laparoscopic adrenalectomy: new gold standard. *World J Surg* 1999;23(4):389-96.
64. Yoshimura K, Yoshioka T, Miyake O, Matsumiya K, Miki T, Okuyama A. Comparison of clinical outcomes of laparoscopic and conventional open adrenalectomy. *J Endourol* 1998;12(6):555-9.
65. Castilho LN, Medeiros PJ, Mitre AI, Denes FT, Lucon AM, Arap S. Pheochromocytoma treated by laparoscopic surgery. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2000;55(3):93-100.
66. Mobius E, Nies C, Rothmund M. Surgical treatment of pheochromocytomas: laparoscopic or conventional? *Surg Endosc* 1999;13(1):35-9.
67. Fernandez-Cruz L, Taura P, Saenz A, Benarroch G, Sabater L. Laparoscopic approach to pheochromocytoma: hemodynamic changes and catecholamine secretion. *World J Surg* 1996;20(7):762-8; discussion 8.
68. Gagner M, Breton G, Pharand D, Pomp A. Is laparoscopic adrenalectomy indicated for pheochromocytomas? *Surgery* 1996;120(6):1076-9; discussion 9-80.

69. Gotoh M, Ono Y, Hattori R, Kinukawa T, Ohshima S. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: morbidity compared with adrenalectomy for tumors of other pathology. *J Endourol* 2002;16(4):245-9; discussion 9-50.
70. Salomon L, Rabii R, Soulie M, et al. Experience with retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *J Urol* 2001;165(6 Pt 1):1871-4.
71. Kinney MA, Narr BJ, Warner MA. Perioperative management of pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16(3):359-69.
72. Edwin B, Kazaryan AM, Mala T, Pfeffer PF, Tonnessen TI, Fosse E. Laparoscopic and open surgery for pheochromocytoma. *BMC Surg* 2001;1(1):2.
73. Inabnet WB, Pitre J, Bernard D, Chapuis Y. Comparison of the hemodynamic parameters of open and laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *World J Surg* 2000;24(5):574-8.
74. Kazaryan AM, Kuznetsov NS, Shulutko AM, Beltsevich DG, Edwin B. Evaluation of endoscopic and traditional open approaches to pheochromocytoma. *Surg Endosc* 2004;18(6):937-41.
75. Sprung J, O'Hara JF, Jr., Gill IS, Abdelmalak B, Sarnaik A, Bravo EL. Anesthetic aspects of laparoscopic and open adrenalectomy for pheochromocytoma. *Urology* 2000;55(3):339-43.
76. Kim AW, Quiros RM, Maxhimer JB, El-Ganzouri AR, Prinz RA. Outcome of laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytomas vs aldosteronomas. *Arch Surg* 2004;139(5):526-9; discussion 9-31.
77. Hallfeldt KK, Mussack T, Trupka A, Hohenbleicher F, Schmidbauer S. Laparoscopic lateral adrenalectomy versus open posterior adrenalectomy for the treatment of benign adrenal tumors. *Surg Endosc* 2003;17(2):264-7.
78. Hemal AK, Kumar R, Misra MC, Gupta NP, Chumber S. Retroperitoneoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: comparison with open surgery. *Jsls* 2003;7(4):341-5.
79. Tanaka M, Tokuda N, Koga H, Kimoto Y, Naito S. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: comparison with open adrenalectomy and comparison of laparoscopic surgery for pheochromocytoma versus other adrenal tumors. *J Endourol* 2000;14(5):427-31.
80. Ichikawa T, Mikami K, Suzuki H, et al. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Biomed Pharmacother* 2002;56 Suppl 1:149s-53s.
81. Vargas HI, Kavoussi LR, Bartlett DL, et al. Laparoscopic adrenalectomy: a new standard of care. *Urology* 1997;49(5):673-8.
82. Miccoli P, Bendinelli C, Materazzi G, Iaconi P, Buccianti P. Traditional versus laparoscopic surgery in the treatment of pheochromocytoma: a preliminary study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 1997;7(3):167-71.
83. Saeger W, Fassnacht M, Chita R, et al. High diagnostic accuracy of adrenal core biopsy: results of the German and Austrian adrenal network multicenter trial in 220 consecutive patients. *Hum Pathol* 2003;34(2):180-6.
84. Shen WT, Sturgeon C, Clark OH, Duh QY, Kebebew E. Should pheochromocytoma size influence surgical approach? A comparison of 90 malignant and 60 benign pheochromocytomas. *Surgery* 2004;136(6):1129-37.
85. Shen WT, Kebebew E, Clark OH, Duh QY. Reasons for conversion from laparoscopic to open or hand-assisted adrenalectomy: review of 261

- laparoscopic adrenalectomies from 1993 to 2003. *World J Surg* 2004;28(11):1176-9.
86. Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, Boublil G, Chatellier G. Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1480-6.
  87. Kalady MF, McKinlay R, Olson JA, Jr., et al. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. A comparison to aldosteronoma and incidentaloma. *Surg Endosc* 2004;18(4):621-5.
  88. Joris JL, Hamoir EE, Hartstein GM, et al. Hemodynamic changes and catecholamine release during laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Anesth Analg* 1999;88(1):16-21.
  89. Kim HH, Kim GH, Sung GT. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: comparison with conventional open adrenalectomy. *J Endourol* 2004;18(3):251-5.
  90. Tonkin AL, Frewin DB, Russell WJ, Jonsson JR. Pheochromocytoma: intraoperative changes in blood pressure and plasma catecholamines. *Clin Auton Res* 1994;4(4):167-73.
  91. Tazuin-Fin P, Sesay M, Gosse P, Ballanger P. Effects of perioperative alpha1 block on haemodynamic control during laparoscopic surgery for phaeochromocytoma. *Br J Anaesth* 2004;92(4):512-7.
  92. Bravo EL. Pheochromocytoma: an approach to antihypertensive management. *Ann N Y Acad Sci* 2002;970:1-10.
  93. Cubeddu LX, Zarate NA, Rosales CB, Zschaek DW. Prazosin and propranolol in preoperative management of pheochromocytoma. *Clin Pharmacol Ther* 1982;32(2):156-60.
  94. Grosse H, Schroder D, Schober O, Hausen B, Dralle H. [The importance of high-dose alpha-receptor blockade for blood volume and hemodynamics in pheochromocytoma]. *Anaesthesist* 1990;39(6):313-8.
  95. Brunt LM. The positive impact of laparoscopic adrenalectomy on complications of adrenal surgery. *Surg Endosc* 2002;16(2):252-7.
  96. Cheah WK, Clark OH, Horn JK, Siperstein AE, Duh QY. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *World J Surg* 2002;26(8):1048-51.
  97. Kercher KW, Park A, Matthews BD, Rolband G, Sing RF, Heniford BT. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Surg Endosc* 2002;16(1):100-2.
  98. Wells SA, Merke DP, Cutler GB, Jr., Norton JA, Lacroix A. Therapeutic controversy: The role of laparoscopic surgery in adrenal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(9):3041-9.
  99. Winfield HN, Hamilton BD, Bravo EL, Novick AC. Laparoscopic adrenalectomy: the preferred choice? A comparison to open adrenalectomy. *J Urol* 1998;160(2):325-9.
  100. Lifante JC, Cenedese A, Fernandez Vila JM, Peix JL. [Impact of laparoscopy on the management of adrenal diseases. A retrospective study of 220 patients.]. *Ann Chir* 2005.
  101. Walz MK, Peitgen K, Neumann HP, Janssen OE, Philipp T, Mann K. Endoscopic treatment of solitary, bilateral, multiple, and recurrent pheochromocytomas and paragangliomas. *World J Surg* 2002;26(8):1005-12.



## Danksagung

Bei folgenden Personen, die entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, möchte ich mich ganz herzlich bedanken:

Herrn Dr. Martin Fassnacht verdanke ich die umfassende und gute Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit. Ihm gelang es, mich mit sehr großem Eigenengagement und hoher fachlicher Kompetenz für die wissenschaftliche Tätigkeit zu begeistern, ohne dabei die „menschliche Seite“ zu vernachlässigen.

Ausdrücklich bedanken möchte ich mich an dieser Stelle dafür, dass mir jede Frage sofort und ausführlich beantwortet wurde und auch von mir gewünschte Arbeitstreffen schnellstmöglich organisiert wurden. Ich fühlte mich stets bei ihm in guten Händen!

Herr Dr. Dirk Weismann erklärte sich spontan dazu bereit, die Betreuung meiner Arbeit während des USA-Aufenthaltes von Dr. Fassnacht ergänzend zu übernehmen. Er konnte mich durch viele hilfreiche Korrekturen immer wieder neu motivieren und schaffte es, mir eine „rote Linie“ vorzugeben. Ihm gilt ferner dafür mein besonderer Dank, dass er aus den Daten dieser Arbeit ein Manuskript für eine Veröffentlichung erstellt hat, welche unter dem Titel „Intraoperative haemodynamic stability in patients with pheochromocytoma – minimally invasive versus conventional open surgery“ (Weismann D, Fassnacht M, Weinberger F et al.) demnächst in einer Fachzeitschrift erscheinen wird.

Bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. B. Allolio, möchte ich mich für seine humorvolle und erfrischend unkonventionelle Art bedanken. Durch gezielte Vorgaben gelang es ihm, aus der Datenflut die Spreu vom Weizen zu trennen und aussagekräftige Informationen zu gewinnen.

Ferner gilt mein Dank Frau Dr. Stefanie Hahner, Herrn Dr. Fabian Hammer sowie allen übrigen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern bzw. Kolleginnen und Kollegen des Endokrinologie-Labors der Universitätsklinik Würzburg, die mir immer wieder mit

zahlreichen Tipps und Tricks spontan zur Seite standen und durch ihre lockere und sympathische Art für eine angenehme Stimmung bei der Arbeit sorgten.

Meiner zukünftigen Ehefrau, Frau Dipl.-Psych. Katharina Schäfer, schulde ich aufrichtigsten Dank für vielseitige Unterstützung (v.a. bei den statistischen Berechnungen und Graphiken). Sie war und ist eine stetige Quelle der Ruhe, Motivation und Kraft.

Last but not least gilt mein ganz besonderer Dank meinen beiden Eltern, Frau Dr. Sabine Schlippe-Weinberger und Herrn Dr. Lorenz Weinberger, deren liebevolle und bedingungslose Unterstützung ich während meiner gesamten Studienzeit genießen durfte. Ihnen möchte ich diese Arbeit widmen.

## Lebenslauf

- 15.04.1977 Geburt in München
- 1983 – 1987 Besuch der Grundschule Mühlried (Bayern)
- 1987 – 1990 Besuch des Gymnasiums Schrobenhausens (Bayern)
- 1990 – 1997 Besuch des Stiftland-Gymnasiums Tirschenreuth (Bayern)
- 1994 – 1995 Austauschschüler an der Plainfield High School, Illinois, USA
- 1997 Abitur
- 10/97 – 09/98 Zivildienstleistender auf der Pflegestation im DRK-Alten- und  
Pflegeheim Henry Dunant in Kiel
- 10/98 – 04/01 Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität Kiel
- 08/2000 Ärztliche Vorprüfung
- 04/01 – 11/01 Fortsetzung des Studiums an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
- 08/2001 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 11/01 – 11/05 Fortsetzung des Studiums an der Julius-Maximilians-Universität  
Würzburg
- 12/2001 Erstes amerikanisches Staatsexamen (USMLE Step 1)
- 09/2002 Beginn der Dissertation bei Prof. Dr. B. Alolio (epidemiologische Studie  
im Schwerpunkt Endokrinologie der Medizinischen Universitätsklinik  
Würzburg)
- 04/2004 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 04/04 – 08/04 PJ-Tertial an der Medizinischen Klinik u. Poliklinik der Universität  
Würzburg
- 08/04 – 09/04 PJ am Teaching Hospital der Tribhuvan University, Kathmandu, Nepal  
(Chirurgie)
- 10/04 – 12/04 PJ an der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg
- 02/2005 Zweites amerikanisches Staatsexamen, theoretischer Teil  
(USMLE Step 2 CK)



- 04/2005      Zweites amerikanisches Staatsexamen, praktischer Teil  
                  (USMLE Step 2 CS); Abschlussprüfung
- 06/05 – 09/05 PJ-Tertial am Kantonalen Spital Sursee-Wolhusen, Sursee, Schweiz  
                  (Anästhesie)
- 11/2005      Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung; Gesamtnote 1,66

Köln, den 7.12.2005

---

Fabian Weinberger